

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.И. МЕЧНИКОВА»

На правах рукописи

**МАЦКО**

**Наталья Валентиновна**

**МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА  
ВИТЕЛЛИФОРМНЫХ ДИСТРОФИЙ ВЗРОСЛЫХ И ХРОНИЧЕСКОЙ  
ЦЕНТРАЛЬНОЙ СЕРОЗНОЙ ХОРИОРЕТИНОПАТИИ**

3.1.5 – офтальмология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Гацу Марина Васильевна  
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	6
Глава 1 ВИТЕЛЛИФОРМНЫЕ ДИСТРОФИИ И ХРОНИЧЕСКАЯ ЦЕНТРАЛЬНАЯ СЕРОЗНАЯ ХОРИОРЕТИНОПАТИЯ. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА С ПРИМЕНЕНИЕМ МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ПОДХОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	15
1.1 Эпидемиология центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформной дистрофии взрослых.....	15
1.2 Генетическая предрасположенность.....	17
1.3 Предрасполагающие факторы и этиология.....	19
1.4 Патогенез .....	22
1.5 Классификация и клиническая картина .....	25
1.6 Мультиמודальная диагностика .....	33
1.6.1 Спектральная структурная оптическая когерентная томография хориоидеи.....	34
1.6.2 Спектральная структурная оптическая когерентная томография ретинального пигментного эпителия .....	36
1.6.3 Спектральная структурная оптическая когерентная томография нейросенсорной сетчатки .....	38
1.6.4 Оптическая когерентная томография в ангиорежиме.....	40
1.6.5 Коротковолновая аутофлюоресценция сетчатки.....	41
1.6.6 Флюоресцентная ангиография сетчатки .....	43
1.6.7 Индоцианин-зеленая ангиография сетчатки.....	44
1.6.8 Электрофизиологические исследования .....	45
1.7 Дифференциальная диагностика центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформной дистрофии у взрослых.....	46
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	49
2.1 Общая характеристика клинического материала до проведения диагностических исследований .....	49

2.2 Методы обследования .....	50
2.2.1 Сбор анамнеза .....	50
2.2.2 Стандартные методы исследования.....	50
2.2.3 Мультимодальные методы исследования .....	51
2.2.3.1 Фоторегистрация глазного дна.....	51
2.2.3.2 Коротковолновая аутофлюоресценция глазного дна....	51
2.2.3.3 Спектральная структурная оптическая когерентная томография и оптическая когерентная томография в ангиорежиме .....	52
2.2.3.4 Флюоресцентная ангиография сетчатки .....	55
2.2.3.5 Индоцианин-зеленая ангиография сетчатки.....	55
2.3 Общая характеристика клинического материала после проведения диагностических исследований .....	56
2.4 Статистическая обработка полученных результатов.....	58
 Глава 3 ВИТЕЛЛИФОРМНЫЕ ДИСТРОФИИ У ВЗРОСЛЫХ, КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ, ЗНАЧИМЫЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЦЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ В СРАВНЕНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕНРАЛЬНОЙ СЕРОЗНОЙ ХОРИОРЕТИНОПАТИЕЙ..	60
3.1 Клинико-функциональная характеристика различных форм вителлиформных дистрофий, встречающихся у взрослых пациентов .....	60
3.2 Поиск информативных дифференциально-диагностических критериев вителлиформных дистрофий на основе сравнительного анализа клинико-функциональных данных групп с вителлиформными дистрофиями и хронической центральной серозной хориоретинопатией .....	71
3.2.1 Сравнительный анализ критериев анамнеза, визометрии, биомикроскопии .....	71
3.2.2 Сравнительный анализ критериев структурной оптической когерентной томографии.....	73

3.2.3 Сравнительный анализ критериев оптической когерентной ангиографии.....	79
3.2.4 Сравнительный анализ критериев коротковолновой аутофлюоресценции .....	82
3.2.5 Сравнительный анализ критериев флюоресцентной ангиографии .....	86
3.2.6 Сравнительный анализ критериев индоцианин-зеленой ангиографии сетчатки .....	88
3.3 Анализ прогностической ценности отдельных диагностических критериев вителлиформных дистрофий и хронической центральной серозной хориоретинопатии .....	90
<b>Глава 4 СОЗДАНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛГОРИТМА МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВИТЕЛЛИФОРМНЫХ ДИСТРОФИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕНРАЛЬНОЙ СЕРОЗНОЙ ХОРИОРЕТИНАТИИ .....</b>	<b>96</b>
4.1 Разработка оптимального алгоритма дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий и хронической центральной серозной хориоретинопатии .....	96
4.1.1 Модель с применением критериев полной мультимодальной диагностики .....	97
4.1.2 Модель 1 с применением критериев структурной оптической когерентной томографии.....	103
4.1.3 Модель 2 с применением критериев структурной оптической когерентной томографии, оптической когерентной ангиографии .....	106
4.1.4 Модель 3 с применением критериев структурной оптической когерентной томографии и коротковолновой аутофлюоресценции.....	109
4.1.5 Модель 4 с применением критериев структурной оптической когерентной томографии, оптической когерентной ангиографии, коротковолновой аутофлюоресценции .....	111

4.1.6 Анализ использования формул.....	114
4.1.7 Алгоритм дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофия, встречающихся у взрослых и хронической центральной серозной хориоретинопатии .....	119
4.2 Оценка эффективности разработанных математических моделей, онлайн калькуляторы формул .....	121
4.2.1 Верификация формулы модели 4 с применением критериев структурной оптической когерентной томографии и коротковолновой аутофлюоресценции .....	121
4.2.2 Онлайн калькуляторы полученных формул вероятности выявления заболевания .....	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	128
ВЫВОДЫ .....	137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	139
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Вителлиформные дистрофии (ВД), встречающиеся у взрослых, представляют собой гетерогенную группу заболеваний и являются одной из наиболее распространенных форм макулярных дистрофий (Chowers I. et al., 2015; Dalvin L.A. et al., 2016). Данная патология может иметь генетически детерминированный характер, как, например, вителлиформная дистрофия Беста и аутосомно-рецессивная бестрофинопатия, или выявляться, преимущественно, спорадически, как вителлиформная дистрофия взрослых, паттерн-дистрофия в виде «крыльев бабочки») (Chowers I. et al., 2015; Nakanishi A, 2016; Ozkaya A. et al., 2018; Parodi M.V. et al., 2018). Частота различных нозологических форм ВД составляет в среднем 1:5500 жителей, при этом вителлиформная дистрофия взрослых встречается значительно чаще, чем вителлиформная дистрофия Беста (Dalvin L. et al., 2016).

Центральную серозную хориоретинопатию (ЦСХ), в свою очередь, относят к наиболее распространенным формам ретинопатий, по частоте встречаемости уступающей возрастной макулярной дегенерации (ВМД), диабетической ретинопатии и окклюзиям вен сетчатки (Wang M. et al., 2008). В США в округе Олмстед фиксируют ежегодную заболеваемость ЦСХ 1:10 000 среди мужского и 0,17:10 000 среди женского населения (Kitzmann A.S. et al., 2008).

Острая форма ЦСХ и вителлиформная стадия ВД не представляют сложности в дифференциальной диагностике, установление же точного диагноза у пациентов старшего возраста затруднительно. Это обусловлено особенностями течения данных заболеваний, а именно возможностью развития хронической формы ЦСХ (хЦСХ) почти у половины пациентов на 5-6 декаде жизни (Дога А.В. с соавт., 2017; Goodman R.A. et al., 2013; Bernell S. et al., 2016; Vilela M. et al., 2020), когда, как правило, проявляются ВД у взрослых.

Поражение центральных отделов сетчатки при хЦСХ и ВД с резорбцией вителлиформного материала нередко имеют схожую клиническую картину с персистирующей отслойкой нейроэпителия (ОНЭ) и, в некоторых случаях, с развитием хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), что создаёт предпосылки для уточнения диагноза с использованием различных методов инструментальной диагностики.

Внедрение структурной оптической когерентной томографии (ОКТ) высокого разрешения, в том числе в ангиорежиме (ОКТ-А) в рутинную практику офтальмолога, позволило значительно улучшить качество визуализации структуры нейроэпителия (НЭ), ретинального пигментного эпителия (РПЭ), хориоидеи, оценивать изменения и сопоставлять их с данными инвазивных контрастных методов исследований, в том числе с флюоресцентной ангиографией сетчатки (ФАГ) и индоцианин-зеленой ангиографией (ИЗАГ).

Структурная ОКТ является одним из первых методов исследования пациентов с ВД и хЦСХ, позволяющим выявить ОНЭ и субретинальные депозиты, характерные для обоих заболеваний (Lee Y.S. et al., 2012; Lin C. et al., 2014; Alfonso-Muñoz E. et al., 2018; Zatreanu L. et al., 2020). Несмотря на то, что данный метод используется достаточно давно, сравнительный анализ результатов исследования пациентов с ВД и хЦСХ представлен в единичных работах. Так, Y.S. Lee et al. (2012) предложили расценивать случаи с длительно существующей серозной ОНЭ, ригидные к фотодинамической (ФДТ) и антиангиогенной терапии, как варианты течения ВД. L. Zatreanu et al. (2020) рекомендовали в сложных диагностических случаях оценивать вовлеченность парного глаза, наличие вителлиформного материала вдоль линии РПЭ, удлинение наружных сегментов фоторецепторов.

Одним из рутинных методов исследования пациентов с хЦСХ и ВД является аутофлюоресценция (АФ) глазного дна (Lin C. et al., 2014; Alfonso-Muñoz E. et al., 2018; Ozkaya A. et al., 2018; Zatreanu L. et al., 2020). При обоих заболеваниях метод позволяет выявить различного вида фокальную гипераутофлюоресценцию в области РПЭ, субретинального пространства,

определяемую скоплением липофусцина, что, предположительно, является результатом схожих звеньев патогенеза при хЦСХ и ВД (Spaide R.F. et al., 2018). Однако, при некоторой общности диагностических признаков, типичные дифференциальные АФ-паттерны, характерные для каждой группы заболеваний, не определены.

В диагностике и оценке течения ВД и хЦСХ также применяется контрастная ангиография (ФАГ, ИЗАГ), однако, инвазивность исследования и его малая доступность в нашей стране определяют целесообразность поиска новых диагностических методов. Перспективным направлением является изучение диагностических возможностей АФ и ОКТ, в том числе в ангиорежиме, особенно в случаях осложненного течения хЦСХ и ВД.

Комплексная оценка возможностей и ограничений различных диагностических методов обосновывают применение мультимодального подхода в дифференциальной диагностике ВД взрослых пациентов и хЦСХ.

Изложенное выше послужило основанием для углубленного изучения данной проблемы, для чего были определены цель и задачи данного исследования.

### **Цель исследования**

Разработка технологии дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий взрослых и центральной серозной хориоретинопатии на основе применения мультимодальных методов диагностического исследования.

### **Задачи исследования**

1. На основании клинико-функциональных результатов исследования (биомикроофтальмоскопии, ОКТ структурной и в ангиорежиме, КВ-АФ) изучить клинические особенности и стадийность распространенных форм вителлиформных дистрофий у взрослых пациентов.



2. На основании сравнительного анализа данных анамнеза, стандартных (визометрия, биомикроофтальмоскопия) и мультимодальных методов исследования взрослых пациентов (ОКТ структурная, ОКТ-А, КВ-АФ, ФАГ, ИЗАГ) с вителлиформными дистрофиями и хронической центральной серозной хориоретинопатией выявить дифференциально-диагностические критерии, значимые для вителлиформных дистрофий.
3. На основании комплекса методов диагностического исследования (анамнестических данных, структурной ОКТ, ОКТ-А, КВ-АФ, ФАГ, ИЗАГ) методом ROC-анализа установить прогностическую ценность отдельных диагностических критериев в выявлении вителлиформных дистрофий и хронической центральной серозной хориоретинопатии.
4. Разработать оптимальную математическую модель и алгоритм мультимодальной дифференциальной диагностики хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформных дистрофий взрослых пациентов на основании комбинации различных методов исследования.
5. На основании оценки клинико-функциональных результатов исследования определить эффективность разработанной оптимальной математической модели дифференциальной диагностики методом верификации полученной формулы.

### **Научная новизна результатов исследования**

1. Впервые разработана технология дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий взрослых и хронической центральной серозной хориоретинопатии на основе мультимодального подхода с использованием диагностических методов исследования.
2. Впервые определена оптимальная высокоинформативная модель дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий взрослых и центральной серозной хориоретинопатии с применением комбинации неинвазивных методов исследования: структурной ОКТ, КВ-АФ.

3. Впервые определены прогностически ценные неинвазивные и инвазивные диагностические критерии вителлиформных дистрофий взрослых и центральной серозной хориоретинопатии, которые легли в основу разработанного алгоритма дифференциальной диагностики.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования**

1. Определены наиболее информативные неинвазивные и инвазивные клиничко-диагностические критерии вителлиформных дистрофий взрослых. **Неинвазивные** клиничко-диагностические критерии: положительный семейный анамнез, субретинальные депозиты массивные и в виде «сталактитов» по данным структурной ОКТ, АФ в виде трехслойного градиента, гиперАФ в виде «полумесяца», гиперАФ в виде «бус», высокие значения яркости гиперАФ. **Инвазивные** клиничко-диагностические критерии: блок флюоресценции на ранних фазах исследования вителлиформным веществом, накопление красителя в поздние фазы в зоне субретинального материала, блок проникновения красителя по данным ИЗАГ.
2. Определена высокая значимость КВ-АФ в дифференциальной диагностике вителлиформных дистрофий взрослых и центральной серозной хориоретинопатии с учетом выявления прогностически ценных диагностических критериев: яркость гиперавтофлюоресценции для вителлиформных дистрофий, дополнительные гипо- или гиперавтофлюоресцирующие точки или участки вне основного очага для хронической центральной серозной хориоретинопатии.
3. Разработан способ оценки яркости гиперавтофлюоресценции субретинального материала с использованием шкалы Grayscale, что позволило получить новый дифференциально-диагностический критерий верификации вителлиформных дистрофий взрослых.
4. На основе признаков оптимальной математической модели разработан алгоритм неинвазивной дифференциальной диагностики вителлиформных

дистрофий взрослых и хронической центральной серозной хориотинопатии, который может быть использован врачами-офтальмологами в клинической практике с учетом оснащенности клиник.

### **Методология и методы исследования**

Результаты исследования обработаны с применением методов статистического анализа. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, строго аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Разработанная технология мультимодальной дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий взрослых пациентов и центральной серозной хориоретинопатии, заключающаяся в использовании диагностического алгоритма с включением установленных критериев неинвазивных методов исследования (структурной ОКТ, КВ-АФ), позволяет верифицировать заболевание с высокой точностью распознавания.
2. Вителлиформные дистрофии у взрослых пациентов и хроническая центральная серозная хориоретинопатия характеризуются схожей клинической симптоматикой, при этом имеют различные дифференциально-диагностические признаки с установленной прогностической ценностью в основе алгоритма дифференциальной диагностики.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень обоснованности и достоверности результатов проведенного исследования подтверждается его новизной и практической значимостью, а также репрезентативностью клинического материала, достоверностью полученных данных, современной статистической обработкой, корректностью методик

исследования и проведённых расчётов, наличием первичных документов, оформленных в установленном порядке.

Материалы диссертации доложены на всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лазерная интраокулярная и рефракционная хирургия» (Санкт-Петербург, 2019); на международном конгрессе OCT Retina Forum, virtual congress (2021); в рамках внутриклинической конференции Санкт-Петербургского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» (Санкт-Петербург, 2021); на 27 Международном Офтальмологическом Конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2021), на 18-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Ростов-на-Дону, 2021), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лазерная интраокулярная и рефракционная хирургия» (Санкт-Петербург, 2021), на 28 Международном Офтальмологическом Конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2022).

### **Внедрение в клиническую практику**

Теоретические и практические положения, разработанные в диссертационном исследовании, внедрены в научную и учебную деятельность кафедры офтальмологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, а также в клиническую деятельность Санкт-Петербургского и Хабаровского филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова».

Получен патент на изобретение № 2758679 от 21.05.2021 г. «Способ дифференциальной диагностики хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформных дистрофий у взрослых пациентов». Авторы: Э.В. Бойко, М.В. Гацу, Н.В. Мацко, Л.А. Белякова.

Получен патент на изобретение № 2765014 от 21.05.2021 г. «Способ мультимодальной дифференциальной диагностики хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформных дистрофий». Авторы: Э.В. Бойко, М.В. Гацу, Н.В. Мацко, Л.А. Белякова.

Получен приоритет на патент на изобретение № 2765015 от 21.05.2021 г. «Способ мультимодальной дифференциальной диагностики хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформных дистрофий у взрослых пациентов». Авторы: Э.В. Бойко, М.В. Гацу, Н.В. Мацко, Л.А. Белякова.

Получен патент на изобретение № 2765016 от 21.05.2021 г. «Способ дифференциальной диагностики хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформных дистрофий». Авторы: Э.В. Бойко, М.В. Гацу, Н.В. Мацко, Л.А. Белякова.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 учебное пособие, получено 4 патента на изобретение.

### **Личное участие автора в получении результатов**

Автором сформулирована цель и определены задачи исследования, изучены сведения отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, составлена программа работы, разработаны учетные статистические документы, выполнен сбор и обработка материалов, обобщены и проанализированы результаты исследования, написан текст диссертации и автореферата.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 167 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 24 таблицы, 35 рисунков. Библиографический указатель включает 241 источник, из них – 24 отечественных, 217 – зарубежных.

## Глава 1

# ВИТЕЛЛИФОРМНЫЕ ДИСТРОФИИ И ХРОНИЧЕСКАЯ ЦЕНТРАЛЬНАЯ СЕРОЗНАЯ ХОРИОРЕТИНОПАТИЯ. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА С ПРИМЕНЕНИЕМ МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ПОДХОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Эпидемиология центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформной дистрофии взрослых

ЦСХ представляет собой заболевание заднего сегмента глаза, которое впервые было описано А. von Graefe в 1866 году [234] как рецидивирующий ретинит, а более чем через 100 лет переименовано J. Gass, который дал ему ныне существующее название [124]. Основной характеристикой заболевания является наличие локализованной, ограниченной серозной ОНЭ, связанной с нарушением барьерной и насосной функции РПЭ, проявляющейся в условиях измененной хориоидеи.

ЦСХ входит в число наиболее распространенных, угрожающих зрению ретинопатий после ВМД, диабетической ретинопатии и окклюзий ветвей сетчатки [70]. Более высокая распространенность ЦСХ выявляется среди мужчин трудоспособного возраста (72-88% случаев). Так по данным США в округе Олмстед фиксированная ежегодная заболеваемость ЦСХ составляет 1:10 000 среди мужчины; 0,17:10 000 среди женщины [221]. Средний возраст находится в диапазоне от 39 до 51 года [109, 221]. В более позднем возрасте заболевание чаще встречается у женщин и имеет хроническое течение [24, 109], а также у пациентов обоих полов с атипичными вариантами течения [68, 87, 103, 141, 221]. ЦСХ достаточно редко регистрируют у детей [146].

Более высокая частота заболевания среди азиатов, кавказцев и латиноамериканцев по сравнению с афроамериканцами [232, 240] была подтверждена не во всех исследованиях [66]. Предположительно, более тяжелые формы ЦСХ с выраженным снижением остроты зрения развивается чаще у афроамериканских пациентов. В азиатской популяции ЦСХ является тяжело протекающим заболеванием, чаще, чем в других этнических группах регистрируются двусторонние и многоочаговые формы [131].

У пациентов с бессимптомным течением ЦСХ могут наблюдаться ОНЭ за пределами макулы на парном глазу, что может стать случайной находкой при обследовании [185, 236]. В связи с этим, можно предположить, что распространенность ЦСХ, вероятно, недооценена. Двухстороннее поражение больше характерно для хронического течения, встречается по данным литературы в 40% случаев заболевания [70].

ВД, встречающаяся у взрослых пациентов, представляет собой гетерогенную группу заболеваний. ВД взрослых, впервые описанная J. Gass в 1974 году [122], является одной из наиболее распространенных форм макулярных дистрофий. Для всех вариантов ВД характерно наличие субретинального вителлиформного материала желтоватого цвета с развитием последующей атрофии РПЭ и гиперпигментации [31, 227].

Данные о распространении ВД более малочисленны по сравнению с ЦСХ. Так, по данным различных исследований распространенность вителлиформной дистрофии Беста в Швеции составляет 2 на 10 000 населения [178], в Дании – 1,5 на 100 000 населения [117]. В США в округе Олмстед вителлиформные дистрофии выявляются у 1 из 5 500 человек, что оценивается примерно в 0,4 на тысячу человек, при этом вителлиформная дистрофия Беста встречается 1:16 500 – 1:21 000, вителлиформная дистрофия взрослых – 1:7400 – 1:8200 [100].

В своем первоначальном описании J. Gass (1974) предположил, что ВД взрослых обычно проявляется в возрасте от 30 до 50 лет, однако в настоящее время большинство авторов склоняется к тому, что заболевание может проявиться и в более старшем возрасте по сравнению с описанными J. Gass



случаями [127, 130, 165]. Дебют вителлиформной дистрофии Беста варьирует от первой до шестой декады жизни, при этом средний возраст приходится на четвертую [58, 173]. Аутосомно-рецессивная бестрофинопатия обычно проявляется на второй декаде жизни, но возможно и более позднее начало в 40-50 лет [78, 126]. Заболевания протекают как правило билатерально [122], однако, один из глаз может иметь более ранний дебют, а при поражении обоих глаз стадии заболевания могут отличаться [84].

Стоит отметить, что широкое варьирование показателей распространенности ВД, представленных в литературных источниках, может быть, отчасти, связано с различными классификационными подходами, применяемыми к этой группе в целом. Эпидемиологические данные о ВД в Швеции и США, позволяют оценивать их как достаточно распространенные заболевания. Так показатели их распространенности выше порога, определяемого в настоящее время на территории Российской Федерации для редких заболеваний (10:100 000, Федеральный закон от 23 ноября 2012 г. «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации») [15].

Учитывая, широкое распространение ЦСХ в популяции, а также увеличение количества выявляемых случаев хронического течения на 5-6 декадах жизни, обращает на себя внимание общность возрастной группы с ВД, часто протекающими бессимптомно до поздних стадий заболевания.

## **1.2 Генетическая предрасположенность**

В литературе сообщалось о нескольких единичных случаях семейной ЦСХ [67, 154]. По данным М. Lehmann (2015) половина родственников пациентов с ЦСХ имели хориоидею толщиной более 395 мкм, что позволило предположить, что пахихорид может быть генетически детерминированным состоянием с доминантным типом наследования [185].

В генетическом исследовании в качестве потенциального гена восприимчивости к ЦСХ был определен ген CFH – кодирующий фактор комплимента. Белок комплимента связывается с адренomedуллином, вызывая расширение сосудов, в том числе и хориоидальных. Была обнаружена ассоциация с геном CFH в группе из 140 случаев ЦСХ в Азии, что свидетельствует о потенциальной вовлеченности гена CFH в патогенез заболевания в этой популяции [91].

C. Schubert et al. (2014) в когорте из 400 случаев ЦСХ обнаружили значительную связь с 4 видами распространенного однонуклеотидного полиморфизма в генах, кодирующих кадгерин 5 у пациентов мужского пола. Кадгерин 5 – белок клеточной адгезии эндотелия сосудов, его действие подавляется кортикостероидами. Возможно, генетически обусловленные изменения в кадгерине 5 в сочетании с лечением кортикостероидами, могут объяснить высокую долю случаев заболеваемости ЦСХ среди пациентов мужского пола [59].

Генетическая природа ВД у большинства специалистов не вызывает сомнений [16]. Вителлиформная дистрофия Беста является наиболее распространенной формой аутосомно-доминантной макулярной дистрофии, вызванной мутациями в гене BEST1 [225], а рецессивные мутации гена BEST1 вызывают развитие аутосомно-рецессивной бестрофинопатии [53].

Белок периферин, кодируемый геном PRPH2 является структурным элементом дисков наружных сегментов фоторецепторов. Мутации в этом гене связаны с широким спектром хориоретинальной патологии [226]. К их числу относят паттерн-дистрофии, аутосомно-доминантный пигментный ретинит, центральную ареолярную хориоидальную дистрофию, аутосомно-доминантную колбочковую дистрофию [172].

Среди паттерн-дистрофий наиболее изучена фовеомакулярная вителлиформная дистрофия взрослых. Небольшая доля ее случаев может быть связана с наличием мутаций в генах BEST1, PRPH2, IMPG1 или IMPG2, вероятность выявления мутаций выше у пациентов с семейной историей

заболевания. При наличии наследования характер его обычно аутосомно-доминантный (мутации в генах *PRPH2*, *BEST1*, *IMPG1*), хотя описаны аутосомно-рецессивные случаи (мутации в гене *IMPG2*) [116, 170], а также связь с однонуклеотидным полиморфизмом [45]. При этом по данным многочисленных исследований большинство пациентов с фовеомакулярной вителлиформной дистрофией взрослых не имеют семейного анамнеза или мутаций в вышеперечисленных генах [45, 118, 165, 200].

Мутации в *BEST1* сначала связывали исключительно с болезнью Беста, для которой она характерна [134]. Позже среди пациентов с фовеомакулярной вителлиформной дистрофией взрослых с генетически детерминированным течением, у которых не были найдены мутации в гене *PRPH2*, были идентифицированы мутации гена *BEST1* в 25% случаев [173]. Отмечено, что площадь вителлиформных отложений больше при *BEST1*-ассоциированной макулопатии, также чаще встречается семейный анамнез и более ранний возраст дебюта заболевания [165]. По мнению G. Querques et al. (2016) *BEST1*-ассоциированные макулопатии можно расценивать как легкую форму болезни Беста, протекающую без значительных отклонений электроокулограммы [118]. Случаи вителлиформных поражений с выявленными мутациями в гене *BEST1*, дебютирующие во взрослом возрасте с различной степенью супрессии на электроокулограмме, могут соответствовать как фовеомакулярной вителлиформной дистрофии взрослых, так и болезни Беста, а в некоторых случаях обеим патологиям.

### **1.3 Предрасполагающие факторы и этиология**

У женщин риск ЦСХ выше во время беременности [64], особенно в течение третьего семестра, при этом проявления могут спонтанно регрессировать после родов [24, 110]. Дебют заболевания связывают с уровнем кортизола и/или с изменением гормонального статуса, связанного с развитием беременности [110].

Пациенты с ЦСХ имеют более высокий риск развития гастроэзофагеального рефлюкса, чаще применяют препараты для снижения кислотности желудка и антирефлюксные препараты [40]. В нескольких исследованиях сообщалось о высокой распространенности инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с ЦСХ [44, 162].

У пациентов с острой формой ЦСХ отмечается повышение тестостерона в сыворотке крови на 40%, тогда как при хронической форме имеет место снижение его концентрации на 48,6% [8].

Пациенты с гипертонической болезнью также имеют более высокий риск развития ЦСХ (отношение шансов: 2,25-2,3) [219]. Вместе с тем было показано, что ЦСХ является независимым фактором риска развития ишемического инсульта [63], а также – органической, психогенной и эректильной дисфункции [139]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что хориоидальная васкулопатия, описанная при ЦСХ, может иметь не изолированный характер, а являться частью системной сосудистой дисфункции.

У пациентов с ЦСХ наблюдается симпатическая гиперактивация и парасимпатическая супрессия, что сказывается на показателях артериального давления и сердечного ритма. Вегетативный дисбаланс может быть причиной модуляции хориоидального кровотока. [218].

Пациенты получавшие пероральные кортикостероиды имеют более высокий риск развития ЦСХ [64, 98, 144, 207, 221]. Случаи дебюта заболевания были описаны после ингаляционного, интраназального [54], эпидурального [62, 195], внутрисуставного [72, 156], местного применения в дерматологической практике [113, 144, 208] и периокулярного введения кортикостероидов (КС) [51]. Стероид-индуцированная ЦСХ по сравнению с идиопатической, чаще протекает двусторонне и имеет атипичные проявления, реже встречается у пациентов мужского пола [145]. Было выдвинуто предположение, о том, что стероид-индуцированная ЦСХ может быть результатом идиосинкразии у отдельных уязвимых лиц и не зависит от дозы полученных кортикостероидов, поскольку даже очень низкие дозы препаратов могут стать причиной ее эпизодов [74].

Вместе с тем, у пациентов с ЦСХ отмечается повышение уровня кортизола в крови на 124,1% при острой форме ЦСХ и на 85,1% при хроническом течении [8].

Ряд эпизодов ЦСХ связывают с использованием симпатомиметиков, антагонистов адренергических рецепторов: псевдоэфедрина и оксиметазолина (содержащихся в назальных спреях). Были отмечены случаи дебюта заболевания после приема метилэндии́ксиметамфетамі́на (амфетамина) и эфедры, содержащейся в продуктах для бодибилдеров [194].

До 65% пациентов, получающих пероральные селективные ингибиторы МЕК (биниметиниб) при метастатическом раке, имеют преходящие двусторонние серозные ОНЭ, умеренное затуманенное зрение, расцениваемое как проявление ЦСХ или ВД [55, 230]. Клинические проявления имеют место в течение нескольких дней после начала терапии МЕК-ингибитором. Заболевание проявляется светобоязнью, двухсторонней ретинопатией с очаговыми серо-желтыми, биомикроскопически слабовидимыми поражениями на средней периферии. Во всех сообщениях симптомы и субретинальная жидкость спонтанно исчезали без прерывания лечения, изменений на ФАГ и ИЗАГ выявлено не было.

В литературе описаны случаи токсического действия дефероксамина. Один из них выявлен при длительном применении препарата больной талассемией на фоне частых переливаний крови. У пациентки наблюдалась клиническая картина, схожая с паттерн-дистрофиями. На одном глазу – вителлиформное монофокусное поражение в фовеа, на другом – перераспределение пигмента с формированием зон гипер- и гипопигментации [158].

В 1986 году L.A. Yannuzzi описал связь между ЦСХ и личностным типом поведения А, для которого характерны конкурентное стремление, нетерпение, агрессивный характер и враждебный темперамент [241]. В опросе, основанном на анкетировании 31 случая ЦСХ не было отмечено превышения количества критических жизненных событий среди пациентов с ЦСХ, по сравнению с группой контроля, вместе с тем был выявлен более высокий уровень эмоционального стресса, депрессии, враждебности и агрессии [36]. Также была предложена возможная связь между нарциссической личностью, характеризующейся чрезмерным удовлетворением своих потребностей, и развитием ЦСХ [161].

## 1.4 Патогенез

Патофизиологические механизмы при развитии ЦСХ тесно связаны с гормональным статусом пациентов, измененным состоянием хориоидеи и РПЭ [70]. КС при развитии ЦСХ способствуют нарушению механизмов сосудистой регуляции за счет подавления вазодилатации и усиления вазоконстрикции, что приводит к спазму и ишемии хориокапилляров, преимущественно за счет усиления процессов агрегации тромбоцитов [61]. Эти изменения приводят к секторальной гипоперфузии в сочетании с повышением внутрипросветного перфузионного давления [157], что проявляется локальным или диффузным утолщением хориоидеи, истончением слоя хориокапилляров по данным ОКТ, гиперпроницаемостью хориокапилляров, расширением крупных хориоидальных сосудов по данным ИЗАГ. В связи с действием ряда факторов, в числе которых локальное разрушение РПЭ, повышенное давление в сосудах хориоидеи, стероид-индуцированное нарушение полярности его клеток, что приводит к нарушению их насосной и барьерной функций, создавая условия для движения жидкости в направлении субретинального пространства [70, 73], способствуя формированию ОНЭ. Локальные нарушения РПЭ, формирующиеся при ЦСХ, наоборот, способствуют движению жидкости в сторону хориоидеи [175]. Замедление восстановления дефектов РПЭ авторы связывают с выраженным противовоспалительными свойствами КС, а нарушение в структуре мембраны Бруха – с ингибированием синтеза ими коллагена [61, 70, 73].

A. Daruich et al. (2015) выдвинул гипотезу о том, что глюкокортикостероиды могут потенциально регулировать ионные и водяные каналы в глазу посредством активации минералокортикоидных рецепторов, что приводит к парадоксальным эффектам глюкокортикостероидов (ГКС) при ЦСХ [71]. Помимо почек, другие органы, ткани и клетки экспрессируют минералокортикоидные рецепторы и были признаны в качестве неклассических минералокортикоид-чувствительных мишеней: сердце, кровеносные сосуды, мозг, жировая ткань, кожа и макрофаги [176, 222]. Как следствие, баланс глюкокортикоидных и минералокортикоидных

рецепторов имеет решающее значение для гидроэлектrolитной регуляции. В большинстве тканей в физиологических условиях ГКС занимают минералокортикоидные рецепторы, а избыточная активация минералокортикоидного пути является патогенной [129].

Минералокортикоидные рецепторы и 11HSD2 экспрессируются в нейросенсорной сетчатке, пигментном эпителии и сосудистой оболочке у крыс, обезьян и людей, помещая сетчатку в категорию неклассических чувствительных к минералокортикоидам тканям [102, 133]. Минералокортикоидные рецепторы имеет два природных лиганда: альдостерон и кортизол, которые связываются с ними с одинаковым сродством. Уровень кортизола в крови намного выше, чем альдостерона. В тканях, где экспрессируется 11-HSD2, минералокортикоидные рецепторы защищены от ГКС посредством действия 11-HSD2. Он метаболизирует кортизол в кортизон, который имеет гораздо более низкое сродство к рецепторам. В большинстве неэпителиальных рецепторных мишеней 11-HSD2 не экспрессируется и, таким образом, ГКС занимают минералокортикоидные рецепторы [163, 181]. Предполагается, что чрезмерная или неадекватная активация минералокортикоидных рецепторов из-за предрасполагающих факторов может вызвать у восприимчивых людей более высокий риск гипертонии, коронарных событий, психологической уязвимости к стрессу и ЦСХ, особенно при стимуляции минералокортикоидных рецепторов ГКС. Эта гипотеза легла в основу использования в лечении хронических форм ЦСХ антагонистов минералокортикоидных рецепторов, таких как эплеренон и спиронолактон.

Механизм появления субретинального материала при хронической форме ЦСХ, впервые описанный J. Gass еще в 1967 году, до конца не ясен.

При ЦСХ и ВД отмечается скопление субретинального материала, которое может в некоторых случаях может иметь схожие клинические проявления [214]. R. Spaide et al. предположили, что накопление субретинального вителлиформного материала при ВД взрослых является результатом нарушения взаимоотношений наружных сегментов фоторецепторов и РПЭ, что может быть связано с их физическим разъединением или с изменением работы комплекса фоторецептор-

РПЭ [213], что также, безусловно, имеет место и при ЦСХ. Увеличение оборота сброса дисков наружных сегментов фоторецепторов может превышать способность РПЭ их утилизировать путем фагоцитоза. Скорее всего именно этот дисбаланс приводит к накоплению вителлиформного материала в субретинальном пространстве. Такой механизм был предложен рядом авторов как следствие мутаций гена *PRPH2* [60, 171], нарушение фагоцитоза клеток РПЭ как следствие мутаций гена *BEST1* [33, 86].

К. Freund et al. (2011) и его коллеги предположили, что после образования вителлиформного материала фоторецепторы дегенерируют и, соответственно, редуцируется депо их наружных сегментов [27]. Клетки ретинального пигментного эпителия атрофируются вблизи рассасывающихся вителлиформных отложений, при этом их потеря может происходить как одновременно, так и предшествовать потерям фоторецепторов. Разрушение клеток РПЭ может быть первичным из-за врожденной недостаточности или вторичным из-за аккумуляции вителлиформного материала. Сформировавшийся субретинальный материал фагоцитируется макрофагами и оставшимися клетками пигментного эпителия. Острота зрения пациентов часто долго остается неизменной или снижается в незначительной мере, несмотря на наличие большого количества вителлиформного материала между РПЭ и фоторецепторами [57, 150].

Длительное время считалось, что желтоватый субретинальный материал при ЦСХ состоит из фибрина и липидов. Позже в ряде работ было отмечено, что гиперрефлективные депозиты и субретинальный материал усиливают аутофлюоресценцию при проведении исследования [213, 215, 220]. Длительные наблюдения пациентов с ЦСХ подтвердили корреляцию между участками гиперфлюоресценции и персистенцией субретинального материала с депозитами. Учитывая то, что липиды и фибрин не усиливают аутофлюоресценцию, I. Maruko et al. (2011) предположили, что макрофаги, мигрирующие в субретинальное пространство, могут фагоцитировать и метаболизировать наружные сегменты фоторецептора. Следовательно, эти комплексы фагоцитов и наружных сегментов фоторецепторов могут быть



основным гиперавтофлюоресцирующим субстратом субретинального материала и его наличие может указывать на повреждение фоторецепторов и клеток РПЭ [217].

### **1.5 Классификация и клиническая картина**

Термин ЦСХ охватывает два разных состояния, классически определяемых как острая и хроническая формы заболевания. Их различие остается не совсем ясным, поскольку в основе лежит преходящий критерий, в частности продолжительность существования серозной ОНЭ, а также наличие изменений в РПЭ.

В острой форме жалобы связаны с локализацией ОНЭ в макулярной области. К симптомам этого периода относится снижение остроты зрения, относительная центральная скотома, метаморфопсии, умеренная дисхроматопсия, гиперметропизация, микропсии и снижение контрастной чувствительности [70]. Острая форма характеризуется наличием ОНЭ, выявляемой клинически при осмотре глазного дна и по данным ОКТ, ограниченными очаговыми или многоочаговыми изменениями РПЭ, обычно небольшими отслойками РПЭ, просачиванием красителя через пигментный эпителий при проведении ФАГ. ОНЭ обычно проходит в течение 3-4 месяцев, в большинстве случаев, не оставляя следов [49].

Не существует единого мнения относительно порога продолжительности, который отличает острую и хроническую ЦСХ, он произвольно установлен между 4 и 6 месяцами в большинстве опубликованных отчетов [24, 73]. Этот предел является критическим для терапевтических исследований, поскольку он определяет подходящие сроки для вмешательства, когда саморазрешение больше не ожидается. Авторы называют острой ЦСХ с существующей ОНЭ в пределах этого периода, хронической – за ее пределами. При хронизации характерно рецидивирующее течение с формированием новых точек просачивания красителя по данным ФАГ.

Это создает некоторую путаницу с хронической формой, которая первоначально была названа диффузной ретинальной пигментной эпителиопатией и описана как вариант течения ЦСХ [149]. Заболевание характеризуется наличием обширных участков атрофии РПЭ, снижением АФ глазного дна [92, 136]. Наблюдается снижение остроты зрения, снижение световой чувствительности в зависимости от степени повреждения наружных сегментов фоторецепторов [220, 228]. На ОКТ – многоочаговая атрофия РПЭ в областях, соответствующих гиперавтофлуоресцирующим (гиперАФ) трекамгипоФ, отслойки РПЭ. Не до конца понятна сегрегация острой формы ЦСХ с пахихороидом, имеющим благоприятный прогноз и диффузной ретинальной пигментной эпителиопатией, ассоциированной с прогрессирующим двусторонним нарушением зрения, которую относят к четвертой по частоте нехирургической ретинопатии [70].

Кистозные полости внутри сетчатки [99, 197] характерны для заболевания продолжительностью более 5 лет [206]. Агрессивные формы хронической ЦСХ с буллезной отслойкой нейроэпителия, массивной экссудацией и массивным субретинальным отложением фибрина в литературе получили название мультифокальной задней пигментной эпителиопатии [140]. Отложения субретинального материала увеличивается при продолжительном течении заболевания. Так в литературе описан симптом «шкуры леопарда», проявляющийся желтоватыми депозитами при хронизации ЦСХ [151], когда в субретинальной жидкости в большом количестве накапливаются липиды, фибрин, элементы наружных сегментов фоторецепторов [73].

По данным ряда авторов ЦСХ, наряду с пахихориоидальной пигментной эпителиопатией, пахихориоидальной неоваскулопатией, полипоидной хориоидальной васкулопатией, относят к спектру пахихориоидальных состояний [35, 186, 235]. Предполагается, что пахихориоидальная пигментная эпителиопатия является субклиническим фенотипом ЦСХ, потенциально осложненным серьезными нарушениями и/или хориоидальной васкулопатией, включая (ХНВ) типа 1 и полипоидной васкулопатией [188, 235]. Пахихориоидальная пигментная эпителиопатия обусловлена локальной или протяженной дисфункцией ПЭС,

проявляющейся на ОКТ в виде симптома «двойного слоя» – невысокой плоской гетерогенной отслойкой ПЭС от подлежащей мембраны Бруха. Пахихориоидальная неоваскулопатия возникает, вероятно, как осложнение хронически персистирующей ЦСХ и характеризуется появлением новообразованных сосудов под отслоенным ПЭС.

В 2020 г. группой авторов была предложена новая классификация ЦСХ, постановка диагноза в которой основана на проведении мультимодальных исследований [77]. Авторами было предложено разделять течение заболевания на типичное и атипичное с развитием буллезных изменений, разрывами РПЭ, ассоциацией с другой офтальмологической патологией. В свою очередь, типичная ЦСХ была подразделена на простой тип с площадью поражения РПЭ менее 2 диаметров диска зрительного нерва и сложный тип с площадью поражения превышающий, описанный размер. Простой и сложный типы подразделили на первичный (первый эпизод субретинальной жидкости), рецидивирующий (серия разрешившихся эпизодов субретинальной жидкости с ее присутствием в настоящий момент), разрешенный (субретинальной жидкости нет). Простой и сложный типы могут протекать с персистированием субретинальной жидкости более 6 месяцев, проявлениями атрофических процессов в наружной сетчатке, сложный тип – с наличием интратретинальной жидкости. При всех вариантах течения возможно развитие хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ).

В работе S. Arora et al. (2021) было выявлено практически полное соответствие диагнозов при постановке двумя врачами-ретинологами с использованием новой классификации ЦСХ [41].

По данным H.C. Gackle et al. (1998) двустороннее поражение при ЦСХ определяется в 40% случаев [65]. Похожие данные приведены в работе A.S. Kitzmann et al. (2008), где вовлечение контралатерального глаза выявлено в 44,54% случаев, из них 61,43% имели признаки хронического течения [221].

D. Vujarborua et al. (2005) в ретроспективной серии случаев из 229 пациентов выявили, что 32% бессимптомных парных глаз имели ангиографические признаки, указывающие на излеченную или субклиническую

ЦСХ, включая экстрамакулярные ОНЭ, РПЭ, диспигментацию или участки атрофии РПЭ, депозиты или пигментные скопления [114].

В настоящее время отсутствует единая общепринятая классификация вителлиформных изменений сетчатки, что, вероятно, связано с гетерогенностью этой группы.

Тем не менее, в 2015 году I. Chowers et al. была предложена классификационная схема, представленная на рисунке 1 [30].

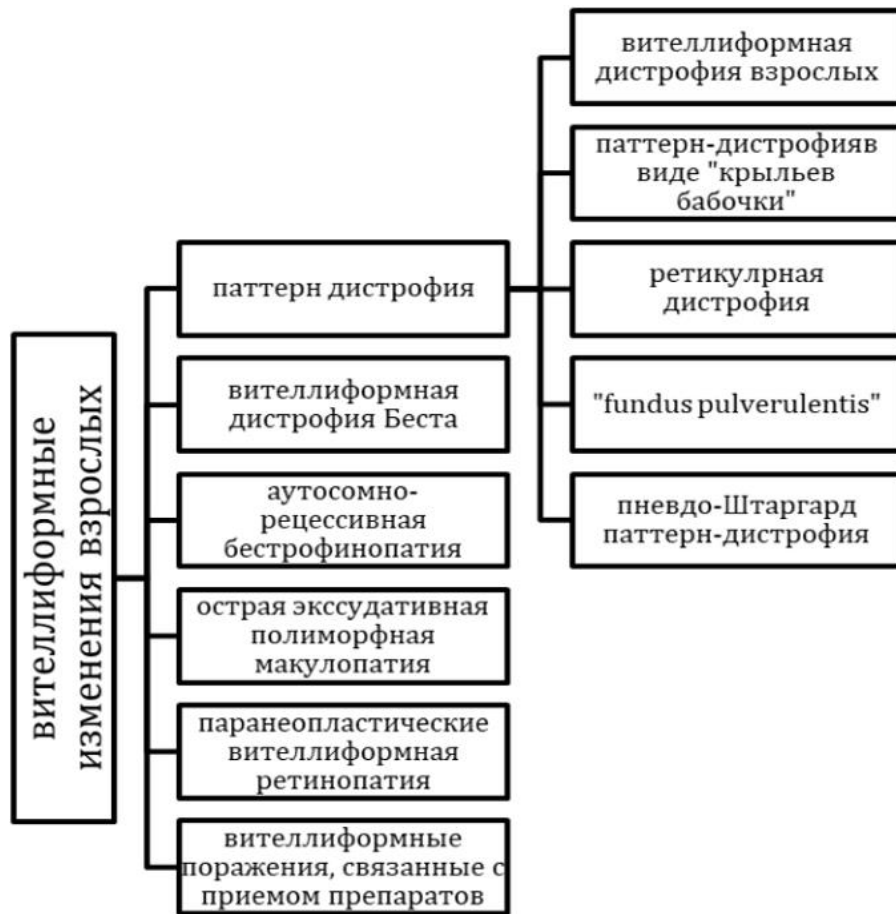


Рисунок 1 – Классификационная схема вителлиформных дистрофий

I. Chowers (2015)

Схема позволяет выделить паттерн-дистрофии (вителлиформную дистрофию взрослых, паттерн-дистрофию в виде «крыльев бабочки», псевдо-Штаргардт паттерн-дистрофию, ретикулярную дистрофию, «fundus pulverulentus»), вителлиформную дистрофию Беста, аутосомно-рецессивную

бестрофинопатию, острую экссудативную полиморфную вителлиформную макулопатию, а также вторичные ВД. К ним относят паранеопластическую вителлиформную ретинопатию, ассоциированную с онкологическими и воспалительными заболеваниями, вителлиформные поражения, связанные с приемом препаратов, таких как ингибиторы МЕК (киназа митоген-активируемой протеин-киназы) и дефероксамина. Общим для всех вариантов является отложение вителлиформного материала. Он накапливается в субретинальном пространстве и состоит в основном из депо наружных сегментов фоторецепторов, пигмента, макрофагов, насыщенных липофусцином, и разрушенных клеток РПЭ [27, 29, 31, 33, 97].

Наиболее изученной и распространённой паттерн-дистрофией является вителлиформная дистрофия взрослых. Клинически она проявляется субфовеальными желтоватыми отложениями, размером менее одного диска зрительного нерва, с пигментацией в центре, которая может усиливаться по мере уменьшения желтого окрашивания и развития атрофии РПЭ. Снижение остроты зрения у половины пациентов старше 70 лет в результате развития хориоретинальной атрофии и/или ХНВ [25, 115].

Дистрофия в виде «крыльев бабочки» была впервые описана A.F. Deutman et al. (1970) в голландской семье [58]. При этом виде паттерн-дистрофии в макуле наблюдается спицеобразный пигментный рисунок, наиболее отчетливо заметный при АФ, напоминающий цветок, бабочку или звезду. Большинство пациентов с дистрофией в виде «крыльев бабочки» имеют достаточно высокую остроту зрения, по крайней мере, одного глаза в течение многих десятилетий. Потеря центрального зрения чаще развивается на седьмой декаде жизни в связи с прогрессированием атрофии фоторецепторов и пигментного эпителия в макуле.

Паттерн-дистрофия в виде «крыльев бабочки» может быть вызвана мутациями в гене PRPH2 [172, 226] с наследованием по аутосомно-доминантному типу. Отложения в форме бабочки могут развиваться из типичных вителлиформных поражений. В ряде случаев наблюдают дистрофию в виде «крыльев бабочки» на одном глазу, вителлиформную дистрофию взрослых –

на другом. В основе обоих фенотипов могут лежать аналогичные генетические дефекты.

При псевдо-Штаргардт паттерн-дистрофии («fundus flavimaculatus») формируются множественные мелкие желтоватые фокусы, затрагивающие весь задний полюс и простирающиеся за пределы сосудистых аркад [125, 172], в макуле – желтоватые и сероватые фокусы с последующим формированием зон атрофии. У большинства пациентов наблюдается сужение периферического поля зрения [172, 192]. При ретикулярной дистрофии формируется картина множественных гиперфлюоресцирующих желтоватых фокусов, напоминающая рыболовную сеть [90]. При «fundus pulverulentus» описаны множественные мелкие пигментированные очаги в заднем полюсе глаза [209, 212].

Ряд исследователей отмечают, что различные типы паттерн-дистрофий могут наблюдаться у членов одной семьи, имеющих одинаковую мутацию в гене периферина [26, 112, 172, 192]. Возможно развитие разных подтипов паттерн-дистрофий на разных глазах у одного пациента, последовательная смена подтипов или развитие варианта, не соответствующего одному конкретному подтипу [25, 172]. Изменения макулярной области с возрастом имеют тенденцию к распространению с развитием атрофии РПЭ и фоторецепторов [115, 172].

Вителлиформная дистрофия Беста, впервые описанная немецким офтальмологом F. Best в 1905 году, является наиболее распространенной формой аутосомно-доминантной макулярной дистрофии, вызванной мутациями в гене BEST1 [225]. Основные жалобы пациентов на ухудшение остроты зрения, которая снижается по мере прогрессирования заболевания, появление фотофобий и метаморфопсий [150]. Наиболее распространенной ассоциированной патологией является гиперметропия разных степеней [58]. Основываясь на офтальмоскопической картине, было предложено несколько классификаций болезни Беста по стадиям:

**Предвителлиформная стадия (1):** в фовеа нет изменений, но электроокулограмма уже не соответствует норме. **Вителлиформная стадия (2):** в фовеа отложения желтоватого материала, напоминающего яичный желток. Очаг

вителлиформного материала в макуле обычно превышает по размеру диск зрительного нерва. **Псевдогипопион (3)**: горизонтальный уровень желтоватого материала виден в нижней части поражения, в верхней содержится относительно прозрачная жидкость. Стадия **«яичницы-болтуни» (4)**: ранее слитый желтообразный материал распадается. **Атрофическая стадия (5)**: наличие хориоретинальной атрофии. Последующее рубцевание, может быть, связано с развитием новообразованных сосудов. В большинстве классификаций рубцовая или неоваскулярная стадия считается последней [225]. Наиболее часто упоминаемыми классификациями являются классификация J. Gass (1997) [125] и A.F. Deutman (1970) [58]. J. Gass определил последовательность, при которой стадия псевдогипопиона следует перед стадией «яичницы-болтуни». Исследование R. Clemett (1991) показало, что эта последовательность может быть нарушена, более того, возможно движение по стадиям вперед и назад в течение нескольких лет [84]. Возможны проявления разных стадий на парных глазах [84] или сочетания разных стадий на одном глазу.

Рецессивные мутации гена *BEST1* вызывают развитие аутосомно-рецессивной бестрофинопатии, впервые описанной R. Burgess в 2008 году [53]. Заболевание протекает как ретинальная дистрофия с отложением гипераутофлюоресцирующего вителлиформного вещества в заднем полюсе глаза в виде единичного очага или множественных фокусов. Наиболее часто этому состоянию сопутствует амблиопия, малая аксиальная длина глаза, гиперметропия, закрытоугольная глаукома. При наличии центрального поражения в макулярной области определяется ОНЭ, частично или полностью заполненная вителлиформным веществом. При оценке его количества и степени резорбции используют классификацию, предложенную при вителлиформной дистрофии Беста. В отличие от болезни Беста при аутосомно-рецессивной бестрофинопатии часто выявляется кистозный ОНЭ, что С. Voorn et al. (2009) отметили важным признаком при проведении дифференциальной диагностики с доминантной формой заболевания [48]. Также частым симптомом является появление

хориоретинального рубца в макуле без развития ХНВ после частичной резорбции вителлиформного вещества на фоне естественного течения заболевания [48, 126].

Острая эксудативная полиморфная макулопатия достаточно редкое заболевание, впервые описанное J. Gass у двоих пациентов в 1988 году, а затем у третьего в 1997 году. У всех пациентов болезнь дебютировала остро с головных болей с последующим снижением остроты зрения. На глазном дне выявлялись множественные округлые и овальные желтовато-белесоватые очаги в виде сот на уровне пигментного эпителия сетчатки в макулярной области и вокруг диска зрительного нерва, а также серозные отслойки нейроэпителия. Субретинальные очаги постепенно сливались и формировали фигуру в виде мениска под макулой, имитируя болезнь Беста [123]. В последующем вителлиформное вещество резорбировалось, центральная ОНЭ прилегала, острота зрения восстанавливалась. Заболевание развивалось билатерально, у пациентов не были выявлены мутации в генах бестрофина и периферина [135]. В последующих исследованиях описаны случаи, когда триггером к развитию острой эксудативной полиморфной макулопатии выступали паранеопластические процессы [147].

Паранеопластическая вителлиформная ретинопатия – редкое заболевание, связанное с развитием аутоиммунного процесса, ассоциированного с раком и меланомой. Ретинопатия, ассоциированная с раком, наблюдают у пациентов с мелкоклеточной карциномой легкого, опухолями молочной железы. Аутоиммунный ответ включает выработку антител, вызывающих апоптоз фоторецепторов, что приводит к достаточно серьезной дегенерации сетчатки, затрагивающей колбочки и палочки. Меланома-ассоциированная ретинопатия развивается у пациентов со злокачественной кожной или увеальной меланомой. При этом мишенью аутоантител при меланома-ассоциированной ретинопатии, являются биполярные клетки сетчатки. По своей клинической офтальмологической картине мало отличается от острой эксудативной полиморфной макулопатии. Впервые такой случай с вителлиформными проявлениями был описан M. Sotodeh et al. (2005) [189], а затем группой во главе с T.J.P. Nieuwendijkm (2007) [177]. С.В. Саакян (2017) с соавторами [19] в ходе



комплексной диагностики меланома-ассоциированной вителлиформной ретинопатии описали характерные признаки. Клинически в заднем полюсе определялись круглые или овальные серо-желтые разнокалиберные фокусы. В 2008 году появилось сообщение о случае вителлиформного поражения на парном глазу пациента с хориоидальной меланомой. Вителлиформные отложения были схожи с подобными при болезни Беста и соответствовали стадии псевдогипопиона. У пациента не было семейного анамнеза, также не было выявлено мутаций в гене BEST1 [105]. Следует ли рассматривать этот случай как паранеопластический процесс или вариант болезни Беста дискутируется. M. Aronow et al. (2012) впервые описали гистологическую картину при паранеопластической вителлиформной ретинопатии, они выявили повреждения наружного ядерного и плексиформного слоев, внутреннего ядерного слоя, что, по их мнению, является признаком аутоиммунного процесса [190].

## 1.6 Мульти模альная диагностика

Диагностика и последующее наблюдение ЦСХ и ВД у взрослых пациентов основаны главным образом на мульти模альной визуализации. В то время как ОКТ является первичным исследованием, флюоресцентная ангиография позволяет оценить изменения РПЭ, в том числе в динамике, определить источник просачивания, выявить блок накопления. В план обследования большинство авторов рекомендуют включать ОКТ высокого разрешения, ФАГ, АФ, ИЗАГ для оценки динамики, создания плана лечения, выявления хориоидальной неоваскуляризации.

### *1.6.1 Спектральная структурная оптическая когерентная томография хориоидеи*

По данным множественных исследований у пациентов с ЦСХ отмечается увеличение толщины хориоидеи как на больном глазу [80, 93, 237], так и на парном [128, 217, 238], при этом на пораженных глазах толщина хориоидеи больше, чем на контралатеральных [128, 217, 238]. Lehmann et al. предложил считать 395 мкм пороговой толщиной для диагностики так называемых пахихориоидальных заболеваний, к которым относится и ЦСХ [185].

Среднюю толщину хориоидеи определяют с учетом поправки на осевую длину, возраст и циркадные ритмы. Кроме того, существует ограничение на сопоставимость данных о толщине хориоидеи. Во-первых, наблюдается уменьшение толщины хориоидеи по мере увеличения возраста, осевой длины глаза, усиления миопической рефракции, кроме того, у женщин сосудистая оболочка тоньше, чем у мужчин [81, 108, 152, 159]. Во-вторых, учитывая то, что измерение хориоидеи происходит вручную исследователем, повторяемость измерений вызывает сомнения [166], особенно в случаях ЦСХ, когда увеличение толщины хориоидеи дополнительно снижает визуализацию на границе раздела между внешним слоем сосудистой оболочкой и склерой [231] и сильно зависит от разрешающей способности конкретного оптического когерентного томографа.

Утолщение хориоидеи при ЦСХ может быть результатом фокальной или диффузной дилатации крупных ее сосудов. Зоны дилатации коррелируют с зонами повышенной сосудистой проницаемости по данным ангиографии [80, 237]. Внутренний хориоидальный слой, включающий средние и мелкие сосуды, тоньше, в зонах дилатации крупных сосудов [237]. Это может быть результатом первичной атрофии хориокапилляриса или сдавления расширенными крупными хориоидальными сосудами. Интересно, что приподнятость пигментного эпителия обычно наблюдается в месте расширенных сосудов хориоидеи, что, возможно, указывает на механическое воздействие непосредственно на РПЭ. У некоторых пациентов с ЦСХ наблюдается

чрезвычайно утолщенная сосудистая оболочка, внутри которой все сосудистые слои одинаково расширены. В случаях хронического течения описана гиперрефлективность стенок крупных сосудов, что, вероятно, связано с их структурными изменениями. По данным F. Hamzah (2014) гиперрефлективные стенки крупных сосудов хориоидеи наблюдались в 84% глаз с ЦСХ и в 16% случаев в контрольной группе здоровых испытуемых. Это наблюдение позволило авторам предположить, что помимо увеличенной толщины другие качественные изменения в сосудистой оболочке могут указывать на активный процесс [82]. Также в исследованиях последних лет большое внимание уделяется поиску и описанию гиперрефлективных точек, локализующихся в хориоидее, нейроэпителии, субретинальном пространстве. Так в хориоидее гиперрефлективные точки были вывлены в 72% случаев, преимущественно, во внутреннем слое, при этом их количество уменьшалось по мере резорбирования субретинальной жидкости [42].

При этом остается не ясным, является ли сосудистая оболочка более толстой при хроническом течении ЦСХ [42, 82]. Несмотря на то, что увеличение толщины хориоидеи связано с ЦСХ, оно не является обязательным для диагностики заболевания, поскольку даже в типичных случаях хориоидея может быть не утолщена [42, 80].

M. Battaglia et al. (2016) определили, что толщина хориоидеи у пациента с вителлиформной дистрофией Беста изменяется в зависимости от стадии заболевания (авторы использовали классификацию J. Gass, (1997): она выше в желточной стадии и затем прогрессивно снижается к атрофической или рубцовой стадии [79].

Толщина хориоидеи при ВД взрослых при наличии субретинальной жидкости ( $325,66 \pm 85,98$  мкм) больше, чем при экссудативной ВМД ( $158,55 \pm 57,87$  мкм) и сухой форме ВМД ( $157,53 \pm 67,08$  мкм), не было выявлено статистически значимой разницы между исследуемым глазом и контралатеральным ( $317,66 \pm 90,04$  мкм) [94]. Изменение толщины и структуры

хориоидеи особенно важно при дифференциальной диагностике осложненных форм ЦСХ и ВД развитием ХНВ с влажной формой ВМД [6, 22].

В литературе отсутствуют сравнительные исследования состояния хориоидеи при ЦСХ и ВД по данным структурной ОКТ высокого разрешения, которые являются весьма актуальными для возможного выявления признаков, которые помогли бы помочь в проведении дифференциальной диагностики двух клинически схожих заболеваний.

### ***1.6.2 Спектральная структурная оптическая когерентная томография ретинального пигментного эпителия***

Изменения ретинального пигментного эпителия встречаются при обоих заболеваниях.

Отслойки РПЭ встречаются с частотой от 53% до 100% на пораженных глазах с ЦСХ [38, 111, 164, 237], чаще при хроническом течении, располагаясь как внутри зоны ОНЭ или и за ее пределами [111], могут сопутствовать участкам расширенных крупных сосудов утолщенной хориоидеи по данным ОКТ, зонам гиперпроницаемости сосудов по данным ангиографии [237]. Наблюдая поверхностные отслойки пигментного эпителия при хронической ЦСХ, исследователи полагают, что в таких случаях могут быть изменены адгезивные свойства пигментного эпителия.

Описаны отслойки пигментного эпителия различной формы. Куполообразные отслойки РПЭ имеют четко очерченный контур, выпуклую поверхность, не имеют признаков гиперплазии пигментного эпителия [38, 111].

Волнистые плоские отслойки РПЭ при ЦСХ создают, так называемый, «двойной слой», проявляются наличием нерегулярной линии РПЭ с гиперрефлективным содержимым, чаще наблюдаются при хроническом течении [211, 237], в большом количестве случаев соответствуют наличию ХНВ

[211, 224, 237]. Признак «двойного слоя», проявляющийся наличием нерегулярной линии РПЭ с гиперрефлективным содержимым по данным F. Pichi (2018) в большом проценте случаев, сопутствует ХНВ [224].

По мнению D. Ferrara et al. (2014) образование отслоек РПЭ, по-видимому, тесно связано с хороидопатией, на что указывает частая локализация отслойки в зоне сосудистых аномалий, выявляемых по данным спектральной ОКТ и ИЗАГ. D.Ferrara et al. обследовали пациентов с ЦСХ с использованием ОКТ в режиме «en face» и спектральной ОКТ. Были выявлены изменения РПЭ, соответствующие зонам сосудистой дилатации на всех исследуемых глазах, что позволило предположить связь между эпителиопатией и хороидопатией [107]. Однако в случаях диффузной пигментной эпителиопатии сетчатки, обширные участки изменений пигментного эпителия и его отслоек могут быть не связаны с субретинальной жидкостью [111].

По убыванию частоты встречаемости отслоек РПЭ в парамакулярной области: верхняя, височная, носовая, нижняя. Стоит отметить, что самая распространенная локализация отслойки РПЭ при ЦСХ соответствует верхне-носовому квадранту, там же где обнаруживаются точки фильтрации [70].

C. Wilde et al. (2016) предположили, что отслойка РПЭ не является исключительной патогномичной находкой для пациентов с ВМД или ЦСХ. Отслойки РПЭ встречаются среди симптомов заболеваний, при которых патофизиологические механизмы в первую очередь включают повреждение РПЭ и мембраны Бруха. Отслойки РПЭ в виде волнистости эллипсоидной зоны с друзеноидным содержимым встречаются в 40% у пациентов с ВД взрослых [198]. Авторы описывают отслойки РПЭ как гиперрефлективные скопления в субретинальном пространстве (субретинальные друзеноидные отложения), вызывающие волнистость эллипсоидной зоны.

### ***1.6.3 Спектральная структурная оптическая когерентная томография нейросенсорной сетчатки***

Объединяющим симптомом двух изучаемых заболеваний является ОНЭ, встречающаяся, преимущественно, в макулярной области. В литературе опубликовано достаточно много исследований, посвященных состоянию нейросенсорной сетчатки и субретинального пространства при ЦСХ. Для ЦСХ характерна сохранность слоев НЭ за исключением удлинения наружных сегментов фоторецепторов, которые определяются в проекции ОНЭ в макулярной области [106], кистовидная дегенерация НЭ характера для заболевания продолжительностью более 5 лет [206]. Предполагают, что ее образованию способствует движение жидкости через поврежденный пигментный эпителий. Удлинение фоторецепторов при переходе в хроническую форму часто сочетаются с бело-желтыми депозитами, соответствующими участкам пятнистой гипераутофлюоресценции [120].

Гиперрефлективные точки часто концентрируются в субретинальном пространстве под НЭ [215, 217] и в некоторых его слоях [38, 96]. Эти точки выявляются по результатам спектральной ОКТ и соответствуют зонам гиперАФ [28, 215, 217]. По мере прогрессирования заболевания количество точек, расположенных в субретинальном пространстве, имеет тенденцию к увеличению [88] и коррелирует с низкой конечной остротой зрения [96, 203]. Считают, что происхождение и природа этих точек может быть различной в зависимости от их размера и места положения. Сброс наружных сегментов фоторецепторов активирует присутствие макрофагов и микроглии в субретинальном пространстве [217]. Концентрация белков, фибрина или липидов также может быть идентифицирована как гиперрефлективные точки [223]. По мере развития заболевания интратретинальные точки «продвигаются» от внутренних к наружным слоям сетчатки и медленно «рассасываются» при разрешении ОНЭ [76].

В большей степени гиперрефлективные точки характерны для хронического варианта течения ЦСХ [229].

Выявляемая при ЦСХ эрозия (разрушение) фоторецепторов, изменения эллипсоидной зоны, наружной пограничной мембраны, истончение внешнего ядерного слоя являются негативными факторами прогноза зрительных функций [96, 106, 220, 229]. Эрозия фоторецепторов часто определяется над зоной просачивания субретинальной жидкости, что, предположительно, может быть результатом механического повреждения, «истирания» фоторецепторов из-за активного движения жидкости через дефекты РПЭ. Полное исчезновение наружных сегментов фоторецепторов, наблюдаемое при очень длительно существующей ОНЭ, крайне негативно отражается на конечной остроте зрения.

Немногочисленные исследования, посвященные изучению изменений нейросенсорной сетчатки и субретинального пространства при ВД, выявили некоторые схожие с ЦСХ изменения. При анализе ОКТ был выявлен вителлиформный продукт в виде скопления гетерогенного гиперрефлективного материала между РПЭ и слоем фоторецепторов (в 100% на стадиях 2 и 3, в 93% – на стадии 4, в 43% на стадии 5), гиперрефлективные точки в наружных плексиформных и наружных ядерных слоях (83% при всех стадиях заболевания, в 91% глаз на 2-5 стадиях), изменения эллипсоидной зоны и наружной пограничной мембраны (в 86-100% случаев нарушены на стадиях 2-4, в 71-86% случаев частично отсутствуют на 5 стадии), вытягивание фоторецепторов, формирование депозитов, эрозии фоторецепторов в проекции отложения вителлиформного материала и формирование зон атрофии РПЭ. Появление гиперрефлективных точек авторы связывают с повреждением наружного ядерного и наружного плексиформного слоев сетчатки, в 46% случаев точки локализовались в фовеа. [143, 216]. При длительном течении ВД встречаются дегенеративные кисты НЭ, более характерные для аутосомно-рецессивной бестрофинопатии [48].

#### *1.6.4 Оптическая когерентная томография в ангиорежиме*

В последние несколько лет появились публикации, посвященные изучению микроциркуляторного ретинального русла с помощью ОКТ в ангиорежиме при различных заболеваниях сетчатки, в том числе при ЦСХ и ВД взрослых. ОКТ в ангиорежиме является высокоинформативным неинвазивным методом диагностики ХНВ независимо от причины ее вызвавшей. Осложнение течения ЦСХ развитием ХНВ по новым классификационным схемам следует относить к пахихориоидальной неоваскулопатии. С появлением ОКТ-А ХНВ выявляется с частотой до 30% [43, 183]. По данным S. Voroob et al. (2020) выявляемая ХНВ 1 типа при ЦСХ по сравнению с неоваскулярной ВМД характеризуется более ранним дебютом, отсутствием друз, увеличением субфовеальной толщины хориоидеи, более значительным вовлечением РПЭ, хориоидальной гиперпроницаемостью [187]. Распространенность ХНВ при ВД у взрослых недостаточно хорошо документирована, однако описано лечение анти-VEGF препаратами при ее обнаружении [204].

M. Battista et al. (2020) выявили изменения кровотока у пациентов с ЦСХ в парафовеолярной области лишь в 3,6% случаев, в одном случае были обнаружены телеангиэктазии сетчатки, в остальных – участки разрежения сосудов, у части пациентов определено расширение фовеолярной аваскулярной зоны [180].

L. Yu et al. (2018), изучая поверхностный кровоток, выявили снижение относительной плотности поверхностного сосудистого сплетения при ЦСХ по сравнению со здоровыми людьми [205].

А.Г. Щуко с соавторами (2018) выявили увеличение числа крупных сосудов хориоидеи при ЦСХ, смещение их в сторону РПЭ, изменение иерархии и топографии хориоидальных сосудов, увеличение числа бифуркаций и анастомозов, что, предположительно, приводит к росту сосудистого сопротивления [23].



L. Tото et. al (2018) выявили увеличение относительной плотности поверхностного и глубокого сосудистых сплетения при ВД взрослых по сравнению с ВМД. При этом относительная плотность поверхностного сосудистого сплетения при ВД не отличалась от таковой у здоровых лиц, а относительная плотность глубокого сосудистого сплетения превосходила здоровых испытуемых [32]. Эти данные не согласуются с данными G. Querques et al. (2016), которые выявили общее разряжение относительной сосудистой плотности у пациентов с ВД [182].

В настоящее время данные об относительной плотности сосудистых сплетений достаточно противоречивы и требуют дополнительных исследований.

### ***1.6.5 Коротковолновая аутофлюоресценция сетчатки***

Основным объектом КВ-АФ является липофусцин РПЭ, который является продуктом неполной деградации наружных сегментов фоторецепторов [9, 11, 137]. По данным ряда исследований фокальные области гипоаутофлюоресценции (гипоАФ) в зонах просачивания при ЦСХ наблюдаются в 70-100% глаз с острой ЦСХ, что подтверждает гипотезу о фокальном дефекте РПЭ или структурных изменениях клеток РПЭ в этом месте [134, 231]. При хроническом течении ЦСХ точка просачивания при повторной атаке обычно не совпадает с точкой, возникшей при предыдущей атаке. Однако в связи с ослаблением барьера в зоне вокруг предыдущей точки, новая точка, обычно, располагается рядом с ней [28, 231]. Аутофлюоресценция может восстановиться, как это наблюдается в большинстве случаев после разрешения ОНЭ [28], или постепенно усилиться, что наблюдается в эпизодах, продолжающихся более 4 месяцев [119]. Первоначальное снижение АФ в связи с экранированием ОНЭ при хроническом течении сменяется усилением АФ в виде точек и пятен часто по краю ОНЭ по причине накопления флюорофоров в удлинённых наружных сегментах

фоторецепторов [120]. Остаточное усиление АФ в виде зернистости может сохраняться после разрешения процесса и часто коррелирует с гиперрефлексивными точками внутри сетчатки, выявляемых при анализе структурной ОКТ [28]. Возможно, это происходит из-за потери наружных сегментов фоторецепторов, которые в норме плотно заполнены пигментами (опсинами в колбочках и родопсином в палочках) и, поглощая синий свет, частично блокируют АФ РПЭ [138]. При диффузной ретинальной пигментной эпителиопатии патогномичны множественные продолговатые нисходящие участки снижения аутофлюоресценции, берущие начало от диска зрительного нерва и макулы, названные «гравитационными дорожками». Они обычно окружены тонким контуром усиленной АФ. Считают, что они являются результатом хронического движения субретинальной жидкости под действием гравитации [34, 119, 215].

Гистологически желтоватый субретинальный материал при ВД представляет собой клетки РПЭ, нагруженные липофусцином [29]. ГиперАФ соответствует отложению вителлиформного материала и наиболее типично выглядит при вителлиформной стадии вителлиформной дистрофии Беста, аутосомно-рецессивной бестрофинопатии. При вителлиформной дистрофии взрослых по данным ряда авторов возможна центральная гипоАФ в вителлиформной стадии заболевания [27, 47, 174]. По мере резорбирования вителлиформного материала появляется диффузная гипоАФ в фовеа и в парафовеа, которая соответствует зонам атрофии РПЭ, окруженная конфлюэнтной фокальной гиперАФ по краю ОНЭ, и, в некоторых случаях с гиперАФ в фовеоле [27, 47, 174]. В литературе описано несколько вариантов гиперАФ, однако их прогностическая ценность до конца не ясна, хотя в ряде случаев помогает заподозрить ВД [47, 165]. При полном рассасывании вителлиформного материала АФ теряет свои характерные черты, что ещё больше затрудняет дифференциальную диагностику с ЦСХ.

Фокальная гиперАФ присутствует при хронической ЦСХ и ВД со значительной резорбцией вителлиформного материала, часто располагаясь

по краю ОНЭ или в фовеоле, значительно затрудняя их дифференциальную диагностику, что требует дополнительного исследования.

### ***1.6.6 Флюоресцентная ангиография сетчатки***

Флюоресцентная ангиография является важным диагностическим исследованием для подтверждения диагноза ЦСХ и имеет ведущее значение для планирования лечебных мероприятий, в том числе лазерного лечения [13, 196]. Существует два вида патогномичного просачивания красителя при ЦСХ, которые выявляются при проведении ФАГ: «чернильное пятно» – постепенное круговое расширение гиперфлюоресценции, возникающее из участка точечного просачивания красителя, которое также называют «автомобильной фарой», и «дым из трубы» – вариант гиперфлюоресценции, когда из точки просачивания флюоресцеин поднимается кверху до верхнего края отслойки нейроэпителия с небольшой боковой диффузией, далее опускается вниз, образуя картину, напоминающую «гриб» или «зонтик». Накопление флюоресцеина в зоне отслойки РПЭ сохраняется в позднюю фазу, не выходя за границы отслойки. В случаях, когда точек просачивания несколько, одна из них, как правило, ответственна за текущее обострение заболевания. Такие точки просачивания встречаются как при острой, так и при обострении хронической формы заболевания. Так, при хроническом течении точка просачивания в виде «дым из трубы» выявляется у 14% пациентов в ранней фазе [56], в более поздних фазах образуется диффузная круговая гиперфлюоресценция в области отслойки нейроэпителия. Также при хронической форме ЦСХ часто определяется просачивание из неопределяемого источника – дефекты РПЭ, определяемые в виде множественных точек гиперфлюоресценция [191]. Отсутствие типичных точек просачивания при ЦСХ требует привлечения других методов дифференциальной диагностики для исключения ВМД, полипоидной васкулопатии и другой патологии [20].

ФАГ при ВД в раннюю фазу исследования демонстрирует блок флюоресценции из-за наличия вителлиформного материала и пигмента в фовеа. Эта область может быть окружена кольцом гиперфлюоресценции, соответствующим зоне атрофированного пигментного эпителия. В фазе рециркуляции часто проявляется окрашивание вителлиформного материала красителем, при этом картина окрашивания может быть ошибочно расценена как хориоидальная неоваскуляризация [27, 122]. ХНВ при ЦСХ и ВД характеризуется диффузным просачиванием в поздней фазе с накоплением красителя.

Типичные признаки ЦСХ и ВД по данным ФАГ часто являются ключом к дифференциальной диагностике, однако, учитывая инвазивность обеих методик, усложняют дифференциальную диагностику.

### ***1.6.7 Индоцианин-зеленая ангиография сетчатки***

С момента появления в начале 1990-х годов цифровая, а теперь и конфокальная ИЗАГ стала золотым стандартом для визуализации сосудов хориоидеи. В случае с ЦСХ она дает представление об изменениях хориоидеи в ходе течения заболевания, в том числе помогает идентифицировать ХНВ, а также позволяет провести дифференциальную диагностику хЦСХ с другими заболеваниями [69, 239].

В ранней фазе ФАГ для ЦСХ характерно отсроченное начальное заполнение артерий и хориокапилляров [199]. В средней фазе – расширение сосудов Галлера в областях, соответствующих участкам атрофии или элевации РПЭ [39], географические участки гиперфлюоресценции с размытыми контурами, классически интерпретируемые как гиперпроницаемость сосудов хориоидеи [142, 193]. В поздней фазе: гиперфлюоресцентные области, выявляемые еще в средней фазе, переходят в постоянную гиперфлюоресценцию, а затем гиперфлюоресцентные кольца [202]. Отслойка РПЭ в раннюю фазу дает

умеренную гиперфлюоресценцию, в среднюю – переменную гиперфлюоресценцию, в позднюю – выраженную гипофлюоресценцию, окруженную гиперфлюоресцентным кольцом, в связи со сродством индоцианин зеленого красителя к отложениям фибрина по краю отслойки пигментного эпителия [104, 168]. Точечные гиперфлюоресцентные пятна, обнаруживаемые в 80-93% во время средней и поздней фаз активной ЦСХ, могут быть следствием повышения сосудистой проницаемости хориоидеи и внутрихориоидального гидростатического давления [201, 202].

У пациентов с ВД при проведении ИЗАГ в вителлиформной стадии определяется блок на фоне флюоресценции хориоидеи. Наблюдаемая гипофлюоресценция связана с блоком хориоидальной флюоресценции меланином и липофусцином вителлиформных отложений. На более поздних стадиях при резорбции вителлиформного материала может определяться блок или достаточно слабая гиперфлюоресценция. В области свободной от желтого пигмента наблюдается ранняя гиперфлюоресценция и позднее окрашивание пораженного РПЭ. Уменьшение или исчезновение гипофлюоресценции, предположительно связано с окрашиванием РПЭ, гораздо чаще встречается при ЦСХ [148].

ИЗАГ дает очень важную информацию, особенно для диагностики хронических форм ЦСХ, однако, являясь инвазивным методом, требующим дорогостоящего оборудования и расходных материалов, часто оказывается недоступным для большого числа пациентов.

### ***1.6.8 Электрофизиологические исследования***

Для ЦСХ характерно уменьшение амплитуды и увеличение латентности b-волны, снижение колебательных потенциалов на фокальной электроретинографии [89, 155].

Мультифокальная ЭРГ при ЦСХ определяет более широкую площадь дисфункции по сравнению с определяемой клинически, выходя за пределы ОНЭ, амплитуды ее улучшаются при разрешении процесса [160].

Для вителлиформной болезни Беста и аутосомно-рецессивной бестофинопатии, вызванных мутациями в гене BEST1, характерно снижение коэффициента Ардена при проведении электрофизиологического исследования. У подавляющего числа пациентов с паттерн-дистрофиями наряду с отсутствием моногенных мутаций, определяются нормальные или субнормальные показатели при проведении электроокулографии [29, 31, 33, 97].

В работе И.В. Зольниковой (2012) доказана прямая взаимосвязь между толщиной сетчатки в фовеа и биоэлектрической активностью, а также одновременное снижение функции световых и темновых каналов вместе со снижением показателей топографии биоэлектрической активности в фовеа при болезни Беста. Кроме того, ретинальная плотность компонента P1 мф-ЭРГ и амплитуда b-волны М-ЭРГ имеют обратную корреляцию со стадией заболевания при болезни Беста [10].

### **1.7 Дифференциальная диагностика хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформной дистрофии у взрослых**

Дифференциальная диагностика ЦСХ и ВД, встречающихся у взрослых пациентов наиболее затруднительна, когда длительно существующая ОНЭ сочетается с частичной или полной резорбцией вителлиформного материала при ВД или с отложением субретинальных депозитов при хронической ЦСХ. Тем не менее в литературе представлено достаточно мало данных о ее проведении.

Так R.F. Spaide (2004) описал 3 случая верифицированной ЦСХ, при которых в ходе наблюдения происходило накопление массивного желтоватого субретинального субстрата, напоминающего фовеолярную вителлиформную

дистрофию взрослых [214]. E. Alfonso-Muñoz et al. (2018) продемонстрировал клинический случай бестрофинопатии, имитирующей ЦСХ [37]. C.F. Lin (2014) сообщил о случае вителлиформной дистрофии Беста, проявившейся в виде гигантской серозной ОНЭ, ошибочно расцененной как ЦСХ [153].

Y.S. Lee et al. (2012) предложили расценивать клинические случаи с длительно существующей двухсторонней серозной ОНЭ, ригидные к ФДТ и интравитреальному введению ингибиторов ангиогенеза (ИВВИА), как варианты течения вителлиформных дистрофий [46].

A. Ozkaya et al. (2017) при обследовании 24 пациентов с паттерн-дистрофиями выявили, что в 55% случаев имели место диагностические ошибки с первоначальным диагнозом ЦСХ или ВМД. Авторы рекомендовали выполнять мультимодальную диагностику с обязательным включением аутофлюоресценции.

L. Zatreanu et al. (2020) рекомендовали проводить дифференциальную диагностику с ВД у пациентов с ОНЭ и длительно сохраняющейся субретинальной жидкостью, так как клиническая картина может быть схожей с неоваскулярной ВМД или хронической ЦСХ, чтобы избежать ненужных лечебных процедур. Авторы также рекомендуют более тщательно проводить анализ аутофлюоресценции [210].

Совершенствование дифференциальной диагностики хЦСХ и ВД взрослых на основе изучения данных мультимодальных исследований и разработка оптимальных неинвазивных алгоритмов их проведения, являются весьма актуальными задачами. Точная постановка диагноза снижает риски необоснованного лечения пациентов с ВД видами терапии, применяемыми при ЦСХ [7, 13, 185], такими как ФДТ [3, 4, 115], микроимпульсная [1, 2, 14] и традиционная лазеркоагуляция [172], и при ВМД, такими как ИВВИА.

Таким образом, имеющиеся на сегодня данные говорят о высокой вероятности генетической природы обоих заболеваний, и, возможно, общность их клинической картины связана с тем, что оба заболевания имеют схожие генетические нарушения, которые пока не удалось идентифицировать.

Несмотря на разные предрасполагающие факторы при ЦСХ и ВД, вероятно, при разъединении слоев нейросенсорной сетчатки запускаются схожие патогенетические механизмы с накоплением в субретинальном пространстве фагоцитов, макрофагов, наружных сегментов фоторецепторов, усиливающих гиперавтофлюоресценцию.

В настоящее время происходит становление определений и классификационных схем ЦСХ и ВД. Тем не менее, оба заболевания могут протекать со схожими клинико-функциональными признаками: наличием желтоватого цвета очага в макулярной области, общими ОКТ и АФ-признаками, что затрудняет их дифференциальную диагностику.

В частности, при обеих патологиях можно наблюдать утолщение хориоидеи, делятацию крупных хориоидальных сосудов, волнообразные отслойки РПЭ, относительную сохранность слоев НЭ, гиперрефлективные точки в НЭ и субретинальном пространстве, эрозию фоторецепторов, удлинение наружных сегментов фоторецепторов, наличие депозитов в субретинальном пространстве, кистовидную дегенерацию в ряде случаев, что, предположительно, можно объяснить общими звеньями в патогенезе заболеваний. Однако, частота встречаемости этих признаков при прямом сравнении двух групп, по данным литературы не ясна. Во многом это связано с менее многочисленными литературными источниками при описании ВД, различными подходами к их классификации.



## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Общая характеристика клинического материала до проведения диагностических исследований

Исследование проводилось в Санкт-Петербургском филиале Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2016 по 2020 год.

В клиническое исследование были включены 90 пациентов (90 глаз), из них 46 женщины (51,1%) и 44 (48,9%) мужчин с клинической картиной, требующей проведения дифференциальной диагностики между ВД взрослых и хЦСХ. Критериями включения в исследование было наличие жалоб на снижение остроты зрения и/или пятна перед глазом и/или метаморфопсий, наличие желтоватого очага в макулярной зоне по результатам офтальмобиомикроскопии, наличие ОНЭ более полугода, депозитов или субретинального гиперрефлективного материала по данным ОКТ. Критериями исключения – наличие куполообразной отслойки РПЭ (нетипичной для ВД, и часто встречающейся при ЦСХ), вителлиформная стадия ВД вителлиформной дистрофии Беста (простая в диагностике), отсутствие прозрачности оптических сред, другая патология макулярной зоны. У всех пациентов был собран анамнез, проведены стандартные и мультимодальные методы исследования.

## **2.2 Методы обследования**

### ***2.2.1 Сбор анамнеза***

При сборе анамнеза выясняли давность зрительных жалоб, что позволило выделить 3 варианта их длительности: от полугода до 2 лет (обозначали 0), от 2 лет до 5 лет (обозначали 1), от 5 лет и более (обозначали 2).

При сборе семейного анамнеза уделяли внимание на наличие жалоб со стороны зрения у кровных родственников первой степени родства. При наличии таких родственников, они были обследованы на предмет наличия и характера у них изменений на глазном дне. Выявляемые изменения по типу ВД у родственников обследуемого пациента свидетельствовали в пользу положительного семейного анамнеза.

### ***2.2.2 Стандартные методы исследования***

Стандартные методы исследования включали визометрию и биомикроофтальмоскопию.

**Визометрия** для определения максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) проводили стандартным образом для правого и левого глаза по отдельности с использованием автоматического с помощью набора пробных линз. Остроту зрения равную единице фиксировали у обследуемого при определении им двух точек отдельных друг от друга при угловом расстоянии между ними в одну угловую минуту. При определении остроты зрения учитывали оптоотипы минимального размера, различаемые пациентом. В последующем производили коррекцию линзами из пробного набора для достижения МКОЗ.

**Биомикроскопию** проводили с целью оценки состояние структур переднего и заднего отрезков глаза: век, конъюнктивы, роговицы, радужно-роговичного угла, радужки, хрусталика, стекловидного тела. Непрямую биомикроофтальмоскопию проводили с помощью бесконтактных асферических линз VOLK 60 D, 90 D с целью оценки характера изменений в макуле: при которой определяли наличие ОНЭ, пигментной эпителиопатии, рубцовых и атрофических изменений сетчатки. Все парные глаза были обследованы по алгоритму глаз, вошедших в основную статистическую обработку, вовлечение парного глаза определялось наличием одного или нескольких вышеперечисленных признаков.

### ***2.2.3 Мультимодальные методы исследования***

#### ***2.2.3.1 Фоторегистрация глазного дна***

Фоторегистрация глазного дна была выполнена с помощью фундус камеры «Visucam», Carl Zeiss Meditec (Германия) в условиях медикаментозного мидриаза. Снимки были выполнены камерой с углом охвата 45 градусов с целью визуализации и сохранения изображения для проведения последующей оценки. Фоторегистрацию заднего полюса проводили с наведением фокуса на зону изменений в фовеа. При мультифокальных изменениях проводили прицельную фоторегистрацию дополнительных очагов вне макулы.

#### ***2.2.3.2 Коротковолновая аутофлюоресценция глазного дна***

КВ-АФ глазного дна с использованием длины волны лазерного источника 488 нм была выполнена на приборе «Heidelberg SPECTRALIS HRA+OCT2

MultiColor», Heidelberg Engineering, Германия. Исследование основано на естественном свечении флюорофоров при отсутствии использования дополнительных красителей. Роль флюорофоров выполняет меланин РПЭ, хориоидеи и липофусцин РПЭ. Данное исследование позволило оценить флюоресценцию липофусцина.

По результатам выполненной КВ-АФ определяли форму аутофлюоресценции, ее тип (фокальный, диффузный, смешанный) и яркость гиперАФ [11].

Для стандартизации определения оттенков серого цвета при оценке яркости гиперАФ использовали шкалу Grayscale [5], которая представляет собой таблицу оттенков серого цвета, используемых в качестве эталонов яркости белого цвета (рисунок 2). В модели Grayscale для 8-битных изображений пиксель черно-белого изображения характеризуется значением яркости в диапазоне от 0 (черный) до 255 (белый). Значение яркости выражается в процентах (процентное содержание черного цвета) и распределяется от 0% при значении 255 до 100% при значении 0.

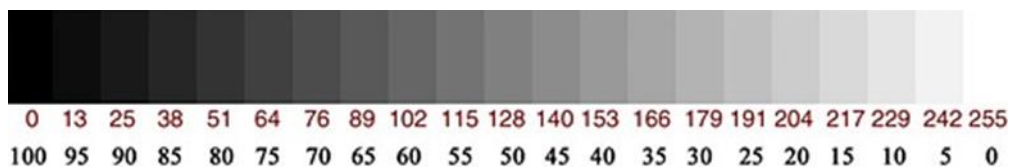


Рисунок 2 – Шкала оттенков серого цвета Grayscale

### 2.2.3.3 *Спектральная структурная оптическая когерентная томография и оптическая когерентная томография в ангиорежиме*

Исследование было выполнено на оптическом когерентном томографе «RTVue XR Avanti», Optovue, США. Принцип работы прибора основан на изменении спектра первичного луча сканирования при исследовании структур глаза. После частичного рассеивания и отражения лучи фиксируются скоростным многоканальным спектрографом с использованием анализа Фурье. Оптический

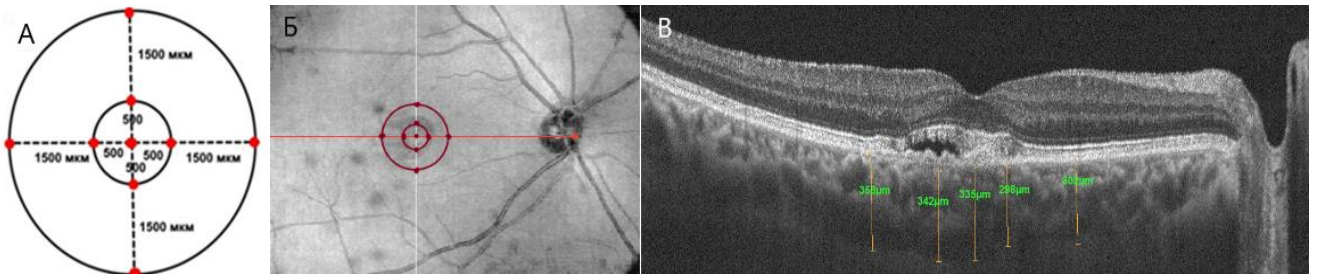
А-скан рассчитывается прибором исходя из данных первичного и отраженного луча от структур глаза. Таким образом оцениваются оптические свойства анатомических структур и их расположение относительно оси сканирования. В-скан собирается из ряда соседних А-сканов, 3D-скан при наборе В-сканов. Средняя длина волны лазерного источника излучения составляет 840 нм, аксиальное разрешение в сетчатке составляет 5 мкм. Скорость сканирования – А сканов в секунду, время получения скана 0,038 с, усреднение до 32 сканов.

Все исследования глазного дна проводили в условиях медикаментозного мидриаза. ОКТ выполняли по протоколу Cross Line при прохождении сканов через центр фовеа, ОКТ-А – по протоколам HD Angio Retina размером 6,00×6,00 мм и Angio Retina размером 3,00×3,00 мм в En-Face режиме с автоматической сегментацией на поверхностный и глубокий сосудистые комплексы с использованием возможностей программного обеспечения AngioVue. После фиксации головы на подголовнике пациента просили смотреть на фиксационную метку. Сканирование выполнялось таким образом, чтобы скан располагался в зоне оптимального сигнала между двумя горизонтальными позиционирующими линиями. Из нескольких снимков выбирали лучший по качеству.

По результатам выполненной структурной ОКТ измеряли высоту ОНЭ в фовеоле, субфовеолярную толщину хориоидеи, оценивали наличие или отсутствие изменений нейроэпителия и фоторецепторов, в субретинальном пространстве, пигментном эпителии и хориоидеи. Измерение высоты ОНЭ проводили вручную от наружной границы отслоенного НЭ до внутренней границы РПЭ.

Измерение толщины хориоидеи также проводили вручную субфовеолярно вертикально от наружной границы РПЭ до внутренней границы склеры в 9 точках (субфовеолярно, 500 мкм и 1 500 мкм выше, 500 мкм и 1 500 мкм ниже, 500 мкм и 1 500 мкм темпоральнее и 500 мкм и 1 500 мкм назальнее фовеолы) (рисунок 3).

Наличие расширения сосудов слоя Галлера фиксировали при увеличении сосудистых просветов более 200 мкм в диаметре. Локальное расширение определяли при наличии нескольких расширенных сосудов Галлера, диффузное – при расширении их большинства.



А, Б, В – схемы измерения толщины хориоидеи в 9 точках.

Центральная точка соответствует центру фовеа. Б – Reference в режиме Cross Line;

В – структурная ОКТ ангиография.

Рисунок 3 – Иллюстрация измерения толщины хориоидеи

Для детальной оценки атрофических процессов за основу была взята классификация S.R. Sadda, предложенная для сухой формы возрастной макулярной дегенерации: cRORA (complete RPE and outer retinal atrophy – полная атрофия РПЭ и наружной сетчатки), iRORA (incomplete RPE and outer retinal atrophy – неполная атрофия РПЭ и наружной сетчатки), cORA (complete outer retinal atrophy – полная атрофия наружной сетчатки), iORA (incomplete outer retinal atrophy – неполная атрофия наружной сетчатки) [95]. Данная классификация была модифицирована путем выделения только 2 групп, первая из которых объединила cRORA и iRORA (RORA) – признаки полной/неполной атрофия РПЭ и наружной сетчатки, а вторая – cORA и iORA (ORA) – признаки полной/неполной атрофией наружной сетчатки.

При проведении ОКТ в ангиорежиме проводили поиск ХНВ. Кроме того, анализировали поверхностный (Superficial) или глубокий (Deep) сосудистый комплекс. В частности, определяли относительную плотность сосудов поверхностного и глубокого сосудистых сплетений в парафовеа – в зоне между границей фовеа и окружностью диаметром 3 мм, где дополнительно выделяли 4 квадранта: темпоральный, назальный, верхний и нижний, площадь и периметр фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ), относительную плотность капилляров в фовеа (в зоне диаметром 1 мм), относительную плотность капилляров вокруг ФАЗ в зоне шириной 300 мкм.

#### *2.2.3.4 Флюоресцентная ангиография сетчатки*

Исследования были выполнены на приборе «Heidelberg SPECTRALIS HRA+OCT2 MultiColor», Heidelberg Engineering, Германия, у части пациентов в режиме одномоментного проведения с ИЗАГ в условиях медикаментозного мидриаза. При проведении ФАГ в вену предварительно вводили краситель – 5 мл 10% раствора флюоресцеина натрия. Исследование проводили с использованием возбуждающего синего светофильтра с длиной волны 465-490 нм и барьерного фильтра, ограничивающий световой спектр за исключением желто-зеленого. При возбуждении молекул красителя синим светом фиксируется явление флюоресценции при прохождении его по сосудистому руслу. Естественным барьером для флюоресцеина является неизменная сосудистая стенка ретинальных сосудов, а также ретинальный ПЭ. Таким образом, сосуды хориоидеи остаются недоступными исследованию при проведении ФАГ. При нарушении естественных барьеров происходит пропотевание и накопление красителя в зонах патологических изменений. Перед исследованием пациентам производили серию контрольных снимков, через 5-7 секунд после внутривенного введения флюоресцеина – съемку глазного дна последовательно в артериальную, артериовенозную, венозную фазы и фазу рециркуляции красителя.

#### *2.2.3.5 Индоцианин-зеленая ангиография сетчатки*

Исследование выполняли на приборе «Heidelberg SPECTRALIS HRA+OCT2 MultiColor», Heidelberg Engineering, Германия, у части пациентов в режиме одномоментного проведения с ФАГ (при внутривенном введение двух красителей) в условиях медикаментозного мидриаза. При проведении исследования использовали разведение 5 мг/мл раствора индоцианина зеленого,

вводили из расчета 0,1-0,3 мг на 1 кг массы тела пациента. После введения, связываясь с белками крови, краситель проникает в сосуды хориоидеи, позволяя оценить происходящие там патологические процессы. Явление флюоресценции индоцианин зеленого фиксируется в инфракрасном диапазоне 790-805 нм при прохождении его по сосудистому руслу. Снимки глазного дна выполняли после внутривенного введения красителя последовательно в ранней фазе – до 2 минут, в средней фазе – до 5 минут, в поздней фазе – до 30 минут.

ФАГ и ИЗАГ проводили на базе Санкт-Петербургского филиала Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, «Городского консультативно-диагностического центра № 1», территориального диабетологического центра» Санкт-Петербурга и Клиники Офтальмологии «Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова» везде на аналогичных приборах Heidelberg Engineering.

### **2.3 Общая характеристика клинического материала после проведения диагностических исследований**

Основную группу исследования составил 61 пациент (90 глаз), из них 32 женщины (52,5%) и 29 (47,5%) мужчин. После проведения контрастных исследований пациенты были поделены на 2 группы: с ВД взрослых 30 человек (30 глаз) и с хЦСХ 31 человек (31 глаз). Кроме основной группы с целью верификации формул дифференциальной диагностики в последующем были обследованы 29 пациентов (29 глаз), из них 14 (48,3%) женщин и 15 (51,7%) мужчин, которые после обследования по основному диагностическому алгоритму,



были также разделены на 2 группы: с ВД взрослых 15 человек (15 глаз), с хЦСХ у 14 человек (14 глаз).

Кроме длительно существующей ОНЭ критериями постановки диагноза ВД взрослых считали наличие блока свечения по данным ИЗАГ и в ранней фазе ФАГ в зоне субретинального материала с постепенным накоплением красителя в этой же зоне по данным ФАГ в поздние фазы исследования. Критериями постановки диагноза хЦСХ считали наличие активных точек просачивания или зон просачивание из неопределяемого источника по данным ФАГ в сочетании с изменением РПЭ, расширением, гиперпроницаемостью хориоидальных сосудов по данным ИЗАГ.

Основную группу ВД составили пациенты в возрасте  $52,40 \pm 20,62$  лет, из них 13 (43,3%) женщин и 17 (56,7%) мужчин. Основную группу хЦСХ составили пациенты в возрасте  $57,16 \pm 10,06$  лет, из них 19 женщин (61,3%) и 12 (38,7%) мужчин.

В группу ЦСХ вошли пациенты с хроническим течением, характерными изменениями РПЭ. С учетом новой классификации [77], группу ЦСХ составили пациенты с простым и сложным типом, рецидивирующим течением, персистирующей субретинальной жидкостью более полугода. В основную группу ВД вошли пациенты с клинической картиной, соответствующей паттерн-дистрофии по типу вителлиформной дистрофии взрослых (составили 30%), дистрофии в виде «крыльев бабочки» (13,33%), вителлиформной болезни Беста и аутосомно-рецессивной бестрофинопатией (56,67%). При определении стадии вителлиформной болезни Беста руководствовались классификацией J. Gass (1997). Диагноз предвителлиформная стадия ВД был поставлен на 1 глазу, в основную часть статистической обработки он не вошел. Вителлиформная стадия ВД не выявлена, стадия «яичницы-болтуни» выявлена на 4 глазах, стадия псевдогипопиона на 8 глазах, стадия атрофии/рубцевания на 21 глазу. У всех пациентов с паттерн – дистрофией в виде «крыльев бабочки» диагностирована стадия атрофии/рубцевания – 16 глаз. У пациентов с диагностированной вителлиформной дистрофией взрослых размер очага не превышал в диаметре

диск зрительного нерва. В связи с малой величиной очага стадия заболевания определялась с использованием модифицированной упрощенной классификации. Выделялась предвителлиформная стадия (отсутствие изменений), вителлиформная (желтоватого цвета очаг частично или полностью заполненный вителлиформным материалом) и атрофическая/рубцевания (значительная резорбция вителлиформного материала наряду с выраженными процессами атрофии, рубцевания). Предвителлиформная стадия выявлена на 1 глазу (в основную часть статистической обработки он не вошел), вителлиформная стадия выявлена на 15 глазах, атрофическая – на 2 глазах. В основную часть статистической обработки были включены глаза с ВД с частичной или практически полной резорбцией вителлиформного материала (стадия «яичницы болтуньи», атрофическая/рубцевания стадия). Для определения билатеральности оценивались данные парных глаз.

#### **2.4 Статистическая обработка полученных результатов**

В основную статистическую обработку был включен 61 пациент (61 глаз): 30 с ВД взрослых и 31 с хронической ЦСХ. Для определения билатеральности использовались данные парного глаза. В группу верификации было включено 29 пациентов (29 глаз): 15 с ВД и 14 с хЦСХ. Статистический анализ проводился с применением программы SAS v9.4. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для описания разных значений категориальных данных вычислялись абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений, обработка категориальных данных проводилась с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений). Для определения влияния категориальных переменных на нормально распределенные данные использовался критерий t-test, для данных, распределение которых отличались от нормального, – критерий

Манна-Уитни. Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критерия Шапиро-Уилкса. Количественные переменные, распределение которых не отличалось от нормального, были описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличалось от нормального, описаны при помощи медианы, 25 и 75 квартилей. Для исследования взаимосвязи количественных параметров вычислялся коэффициент корреляции Спирмена, оценивающий меру линейной связи между признаками.

Для оценки вероятности выявления заболевания на основании предикторов, полученных при выполнении предварительных исследований, использовали метод бинарной логистической регрессии. С этой целью был проведен пошаговый регрессионный анализ. Прогностическую оценку модели логистической регрессии проводили при помощи ROC-анализа, определяли оптимальную точку отсечения, вычисляли чувствительность и специфичность для полученной модели. Качество распознавания модели оценивалось по площади под характеристической кривой, при оценке качества модели использовали классификацию Н.В. Трухачевой [21].

### Глава 3

## **ВИТЕЛЛИФОРМНЫЕ ДИСТРОФИИ У ВЗРОСЛЫХ, КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ, ЗНАЧИМЫЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЦЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ В СРАВНЕНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕНРАЛЬНОЙ СЕРОЗНОЙ ХОРИОРЕТИНОПАТИЕЙ**

Целью данной главы явилось изучение вителлиформных дистрофий у взрослых, а также выявление их диагностических особенностей по сравнению с хЦСХ, схожей по клинической картине.

Для этого в соответствии с задачами исследования необходимо было решить следующие проблемы: изучить клинико-функциональные характеристики различных форм ВД; определить дифференциально-диагностические критерии ВД у взрослых на основе анамнестических данных, комплекса стандартных (визометрия, биомикроофтальмоскопия) и мультимодальных методов исследования (структурной ОКТ, ОКТ-А, КВ-АФ, ФАГ, ИЗАГ), выполненных у пациентов с ВД хЦСХ; установить прогностически ценные дифференциально-диагностические критерии ВД и хЦСХ.

### **3.1 Клинико-функциональная характеристика различных форм вителлиформных дистрофий, встречающихся у взрослых пациентов**

На первом этапе исследования необходимо было изучить формы ВД среди взрослых пациентов, выявленных при наборе материала, а также описать их клинико-диагностические характеристики с учетом стадийности на основании использования неинвазивных методов исследования, наиболее доступных в клинической практике.

У взрослых пациентов ВД представляют собой гетерогенную группу заболеваний, встречающихся достаточно редко среди всей макулярной патологии, что, отчасти, обуславливает сложности в их диагностике.

В статистическую обработку было включено 30 пациентов (30 глаз). Для определения формы, стадийности, билатеральности процесса оценивались данные парных глаз.

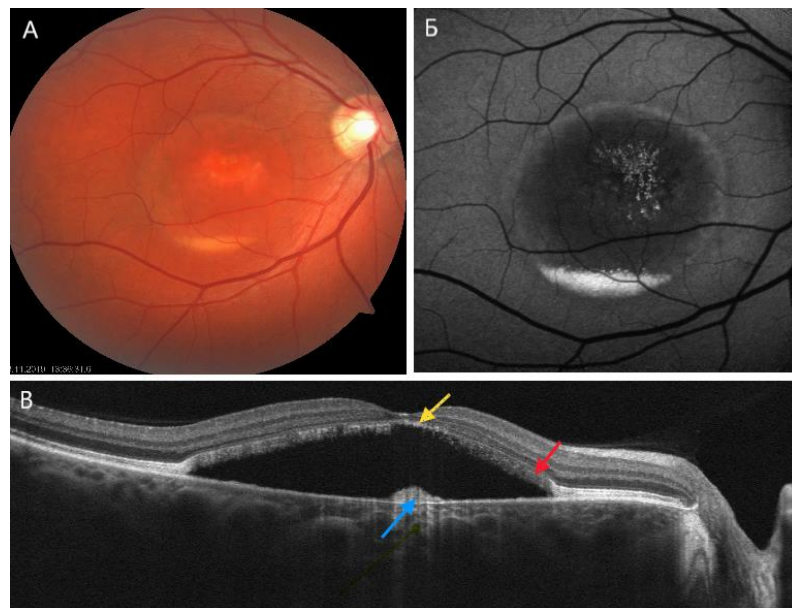
Основную группу составили пациенты в возрасте  $52,40 \pm 20,62$  лет, из них 13 (43,3%) женщин и 17 (56,7%) мужчин. В 96,67% случаев вовлекался контралатеральный глаз, в подавляющем большинстве случаев наблюдались поздние стадии заболевания со значительной резорбцией вителлиформного материала, что обуславливало диагностические ошибки при предыдущих обследованиях.

В соответствии с классификационной схемой I. Chowers et al. 2015 г., представленной в главе 1.5, в исследуемой когорте пациентов с ВД имели место как генетически детерминированные формы, такие как вителлиформная болезнь Беста и аутосомно-рецессивная бестрофинопатия, так и спорадические, такие как паттерн-дистрофии. С учетом клинической классификации среди паттерн-дистрофий встречались вителлиформная дистрофия взрослых и вителлиформная дистрофия в виде «крыльев бабочки».

**Вителлиформная дистрофия Беста** по данным литературы является наиболее распространенной формой аутосомно-доминантной макулярной дистрофии, вызванной мутациями в гене BEST1 [225]. В данном исследовании болезнь Беста была выявлена в 43,3% от общего количества пациентов с ВД. Средний возраст пациентов составил  $44,69 \pm 29,62$  лет, 46% женщин и 54% мужчин, положительный семейный анамнез выявлен у 46% пациентов.

При изучении стадийности болезни Беста ни у одного пациента не было обнаружено вителлиформной стадии, стадия «яичницы-болтуны» выявлена в 19% случаев, стадия псевдогипопиона – в 23% случаев, стадия атрофии/рубцевания - в 58% случаев. В 23% случаев заболевание протекало с мультифокальным поражением. Средняя МКОЗ составила  $0,55 \pm 0,36$ .

Клинически при проведении биомикроофтальмоскопии визуализировался очаг желтоватого цвета размером от 1 до нескольких диаметров диска зрительного нерва с явлениями атрофии и гиперплазии РПЭ. Метод КВ-АФ позволил выявить яркую гиперАФ в зонах, соответствующих отложению частично резорбированного вителлиформного материала. При проведении структурной ОКТ выявляли ОНЭ, гиперэхогенные депозиты вдоль наружных сегментов фоторецепторов, свешивающиеся по задней поверхности ОНЭ в субретинальное пространство, удлинняя наружные сегменты фоторецепторов и напоминающие «сталактиты» или в виде плотной зоны гиперрефлективности на наружных сегментах фоторецепторов, напоминающие «бахрому». В нижней части ОНЭ часто выявляли массивные субретинальные депозиты в виде отложения гиперрефлективного материала в субретинальной жидкости вдоль линии РПЭ (рисунок 4).



А – фото глазного дна; Б - КВ-АФ глазного дна – гиперАФ в центральной зоне очага и по нижнему краю ОНЭ в виде «полумесяца»; В – структурная ОКТ-ангиография – ОНЭ, массивный депозит, соответствующий остаточному вителлиформному материалу (синяя стрелка), субретинальные депозиты в виде «бахромы» по задней поверхности ОНЭ (красная стрелка), дефект (эрозия) фоторецепторов в центральной части скана (желтая стрелка).

Рисунок 4 – Вителлиформная дистрофия Беста

Случаи *аутосомно-рецессивной бестрофинопатии*, связанные по данным литературы с рецессивными мутациями в гене BEST1, в данном исследовании составили 13,3% от всех пациентов с ВД. В отсутствие генетического тестирования, верификация диагноза основывалась на клинико-функциональных данных, таких как кистозные изменения нейроэпителлия, а также наличие хориоретинальных рубцов в макуле без развития ХНВ на фоне естественного течения заболевания [48, 126].

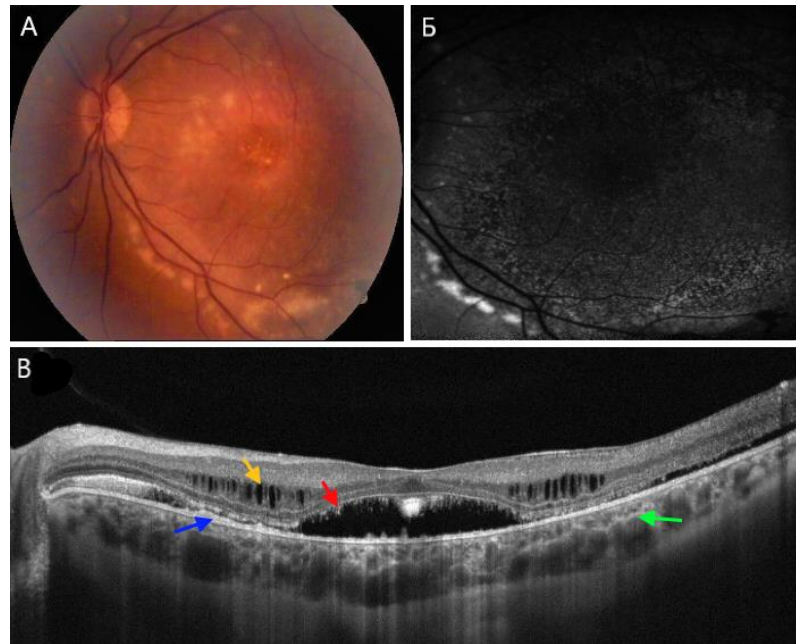
Средний возраст пациентов составил  $36,25 \pm 19,72$  лет, средняя МКОЗ  $0,68 \pm 0,26$ , в исследуемой группе пациентов преобладали мужчины.

Стадия псевдогипопиона выявлена в 25% случаев, стадия атрофии/рубцевания в 75% случаев. У одного пациента заболевание протекало с наличием мультифокального поражения сетчатки. Положительный семейный анамнез был выявлен у 75% (пациенты были членами одной семьи).

При офтальмоскопии в заднем полюсе глаза визуализировали центральный желтоватый очаг размером более одного диска зрительного нерва в диаметре с выраженными явлениями атрофии РПЭ. В одном случае выявлены дополнительные множественные мелкие фокусы за пределами сосудистых аркад, в том числе с явлениями рубцевания.

При проведении КВ-АФ имела место гиперАФ в местах скопления вителлиформного материала в виде «бус».

При выполнении структурной ОКТ определяли ОНЭ с остаточным количеством гиперэхогенного материала, фиксированного у сочленения IS/OS в виде «сталактитов», а также вдоль линии РПЭ, дегенеративные кисты НЭ у одного пациента, измененная линии эллипсоидной зоны (рисунок 5).



А – фото глазного дна; Б – КВ-АФ глазного дна – гиперАФ по нижнему краю ОНЭ в виде «бус»; В – структурная ОКТ-ангиография – ОНЭ, массивные депозиты, соответствующие остаточному вителлиформному материалу (синяя стрелка), субретинальные депозиты в виде «сталактитов» по задней поверхности ОНЭ (красная стрелка), кистозные дегенеративные полости в нейросенсорной ретине (желтая стрелка), уплотненные стенки хориоидальных сосудов, гиперрефлективные точки в хориоидее (зеленая стрелка).

Рисунок 5 – Аутосомно-рецессивная бестрофинопатия

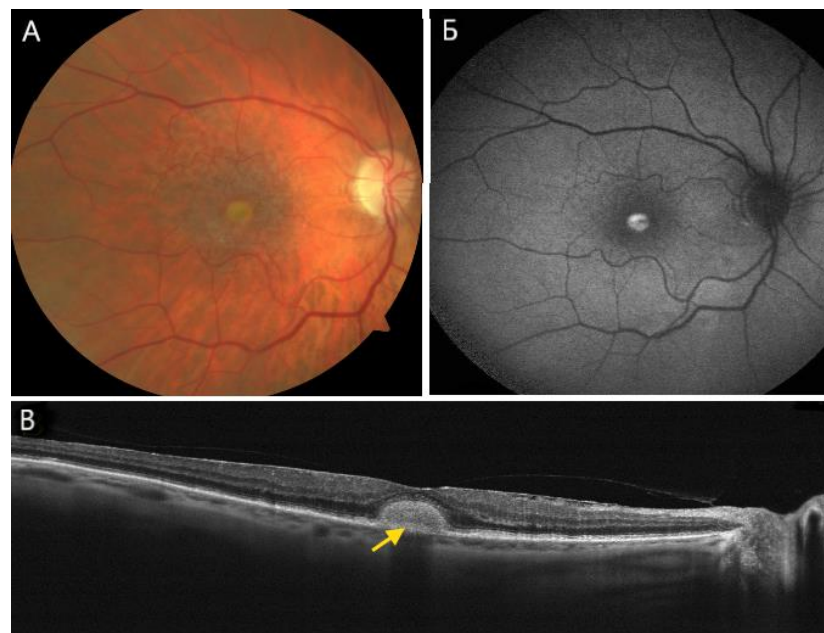
**Паттерн-дистрофии** являются преимущественно спорадическими заболеваниями [45, 118, 165, 200], а при наличии генетического наследования чаще имеют аутосомно-доминантный (мутации в генах *PRPH2*, *BEST1*, *IMPG1*), реже – аутосомно-рецессивный (мутации в гене *IMPG2*) тип наследования, связанный с однонуклеотидным полиморфизмом. В данном исследовании случаи паттерн-дистрофий имели место у 43,3% среди всех исследованных пациентов с ВД. Из них пациенты с вителлиформной дистрофией взрослых составили 69%, с дистрофией в виде «крыльев бабочки» – 31%. 54% случаев паттерн-дистрофий составили мужчины, 46% – женщины. Средний возраст составил  $64,85 \pm 14,79$  лет, средняя МКОЗ  $0,41 \pm 0,29$ . В одном случае заболевание протекало с мультифокальным поражением.



Клинически *вителлиформная дистрофия взрослых* была верифицирована в 30% случаев от всех пациентов с ВД и в 69% случаев от всех пациентов с паттерн-дистрофиями.

Заболевание проявлялось желтоватыми отложениями, размером примерно в одну треть площади диска зрительного нерва. КВ-АФ глазного дна выявляла свечение, соответствующее отложению вителлиформного вещества часто с фокальной гипоАФ в центре. По данным структурной ОКТ определялись массивные депозиты в виде гиперрефлективного материала между РПЭ и слоем фоторецепторов (рисунок 6).

Предвителлиформная стадия заболевания была выявлена 6% случаев (в основную часть статистической обработки они не вошли). Вителлиформная стадия выявлена в 83%, атрофическая – в 11% случаев.



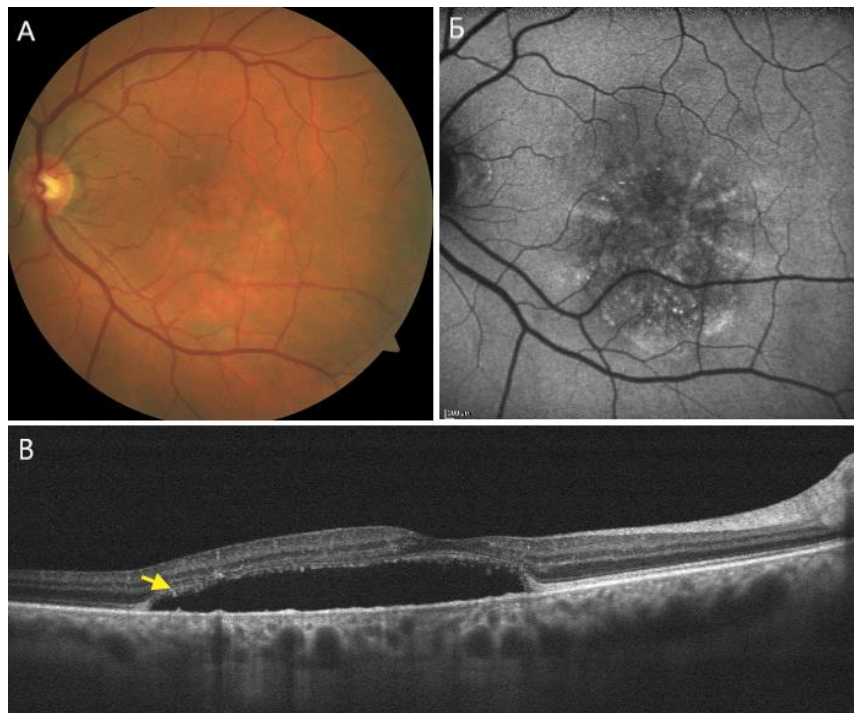
А – фото глазного дна; Б – КВ-АФ глазного дна – гиперАФ очага, фокальная гипоАФ в центре;  
 В – структурная ОКТ-ангиография – ОНЭ, массивный депозит, соответствующий вителлиформному материалу (желтая стрелка).

Рисунок 6 – Вителлиформная дистрофия взрослых

**Паттерн-дистрофия в виде «крыльев бабочки»** со спицеобразным пигментным рисунком, наиболее отчетливо заметным при проведении КВ-АФ, встречалась в данном исследовании в 13,3% случаев от всех ВД и в 31% случаев всех пациентов с паттерн-дистрофиями.

При проведении биомикроофтальмоскопии определялись желтоватого цвета отложения в виде трех ветвей и более. При проведении КВ-АФ выявляли яркую гиперАФ в зонах, соответствующих отложению частично резорбированного вителлиформного материала. На структурной ОКТ визуализировался гиперрефлективный материал на поверхности зоны сочленения колбочек и РПЭ (рисунок 7).

В одном случае отложения в форме бабочки развивались из типичных вителлиформных поражений, представленных на парном глазу.



А – фото глазного дна; Б – КВ-АФ глазного дна – гиперАФ в виде спиц и по нижнему краю ОНЭ соответствует остаточному вителлиформному материалу; В – структурная ОКТ-ангиография – ОНЭ, субретинальные депозиты в виде «бахромы» по задней поверхности ОНЭ.

Рисунок 7 – Вителлиформной паттерн-дистрофии в виде «крыльев бабочки»

Кроме того, при проведении структурной ОКТ пациентам с различными видами ВД в 40,0% случаев были выявлены массивные депозиты вдоль линии РПЭ ( $p=0,021$ ), депозиты в виде «сталактитов» фиксировали в 56,7%, а в виде «бахромы» в 53,3% случаев.

При изучении атрофических изменений РПЭ не выявлено статистически достоверной взаимосвязи этого показателя и стадии заболевания ( $p=0,42$ ) у пациентов с различными формами ВД, однако явления атрофии обнаруживали чаще на поздних стадиях заболевания. Так на 3 стадии заболевания атрофия РПЭ выявлена в 9,09%, на 4 стадии – в 27,27%, на 5 стадии в 63,64% - случаев.

Структурная ОКТ в 43,3% случаев также позволяла выявить уплотненные стенки хориоидальных сосудов, гиперрефлективные точки в хориоидеи, частота которых увеличивается по мере перехода к поздним стадиям заболевания ( $p=0,03$ ) (рисунок 8).

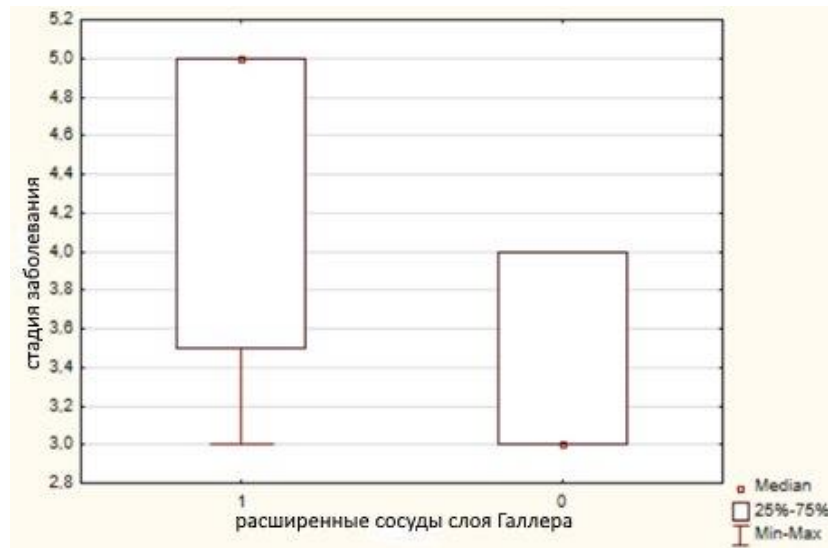


0 – уплотненные стенки хориоидальных сосудов, гиперрефлективные точки отсутствуют,  
1 – присутствуют.

Рисунок 8 – Взаимосвязь показателей уплотненных стенок хориоидальных сосудов, наличие гиперрефлективных точек и стадии заболевания при ВД

При детальной оценке хориоидальных сосудов слоя Галлера по данным структурной ОКТ обнаружили их расширение у 80% пациентов с ВД. На более

поздних стадиях ВД такая дилатация встречалась значимо чаще ( $p=0,018$ ) (рисунок 9).



0 – расширенные сосуды слоя Галлера отсутствуют, 1 – присутствуют.

Рисунок 9 – Взаимосвязь показателей расширения сосудов Галлера и стадии заболевания при ВД

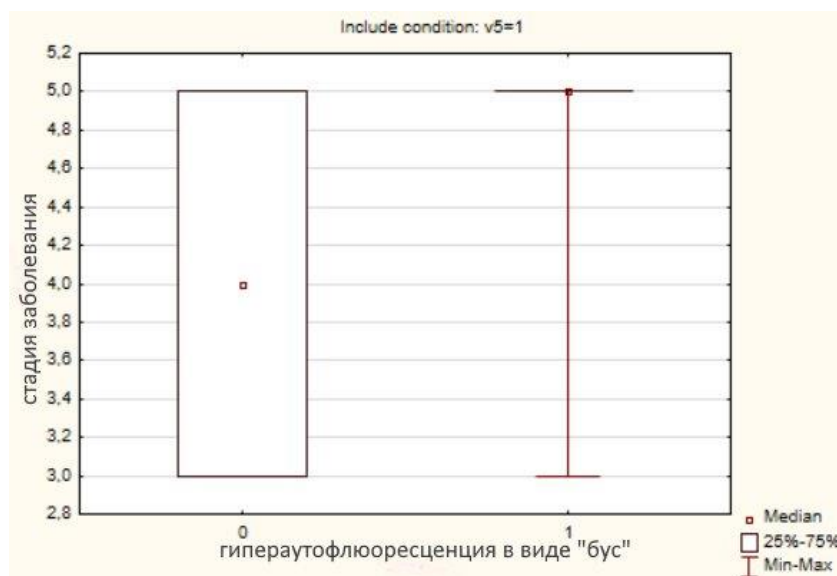
С учетом характера расширения сосудов слоя Галлера в 54,8% случаев определяли локальную дилатацию, которая в 80% случаев соответствовала 5 стадии заболевания ( $p=0,07$ ) и характеризовалась увеличением диаметра сосудов слоя Галлера более 200 мкм по сравнению с рядом расположенными сосудами. Такому расширению в большинстве случаев сопутствовала неровная линия склерохориоидального сочленения.

При проведении ОКТ-А среди пациентов с различными формами ВД, ХНВ была выявлена на 6 глазах. Во всех случаях выявленной ХНВ по данным биомикроофтальмоскопии отсутствовали геморрагии и твердые экссудаты, по данным структурной ОКТ отсутствовали кистозные изменения нейроэпителия, при этом выявленная неоваскуляризация располагалась под РПЭ и представляла собой ХНВ I типа. Распределение показателя ХНВ по стадиям заболевания в группе ВД представлена в таблице 1. В группе ВД не обнаружено взаимосвязи ХНВ от стадии заболевания ( $p=0,91$ ), однако количество выявленных случаев увеличивалось по мере прогрессирования заболевания (таблица 1).

Таблица 1 – Распределения ХНВ по стадиям заболевания при различных формах ВД

ХНВ	Стадия – 3	Стадия – 4	Стадия – 5	Всего
Нет	5	6	13	24
%	20,83%	25,00%	54,17%	
Присутствует	1	2	3	6
%	16,67%	33,33%	50,00%	

Коротковолновая аутофлюоресценция (КВ-АФ) в 33,3% случаев выявила гипер-АФ в виде «бус» в виде фокального свечения по краю ОНЭ ( $p=0,031$ ). В группе с ВД обнаружена значимая взаимосвязь между гиперАФ в виде «бус» и стадией заболевания ( $p=0,04$ ). Не менее 75% случаев гиперАФ в виде «бус» приходится на 5 стадию заболевания (рисунок 10).



0 – гиперАФ в виде «бус» отсутствует, 1 – присутствует.

Рисунок 10 – Взаимосвязь показателей гиперАФ в виде «бус» и стадии заболевания при ВД

Таким образом были изучены различные варианты ВД, наиболее распространенные среди взрослого населения. Ими оказались вителлиформная

дистрофия Беста, аутомно-рециссивная бестрофинопатия, паттерн-дистрофии: вителлиформная дистрофия взрослых, паттерн-дистрофия в виде «крыльев бабочки». Чуть больше половины случаев клинически соответствовали вителлиформной дистрофии Беста и аутомно-рециссивной бестрофинопатии, являющихся генетически детерминированными. В подавляющем большинстве случаев заболевание носило билатеральный характер, проявлялось в среднем на 6 декаде жизни.

Офтальмоскопически определялся макулярный очаг желтоватого цвета с отслойкой нейросенсорной ретины, различной степенью атрофии РПЭ и наружной сетчатки. Выраженность атрофических изменений усиливалась по мере прогрессирования процесса. Локальное расширение сосудов Галлера, уплотненные стенки хориоидальных сосудов, гиперрефлективные точки в хориоидеи чаще встречались на поздних стадиях заболевания, что, вероятно, наряду с отложением различного вида субретинальных депозитов, является ОКТ-маркерами длительно протекающего процесса, сопровождающегося разобщением РПЭ и наружных сегментов фоторецепторов. Риски развития осложненных форм развитием ХНВ также увеличивались по мере прогрессирования процесса. КВ-АФ позволяла выявить гиперАФ, соответствующую залеганию вителлиформного материала, гипер-АФ в виде «бус» значимо чаще определялась на поздней стадии заболевания.

ВД, встречающиеся у взрослых, протекающие с длительно существующей ОНЭ могут иметь зрительные жалобы и ОКТ-признаки длительного процесса нарушения элиминации наружных сегментов фоторецепторов. Эти формы в клинической практике требуют дифференциальной диагностики с хЦСХ, имеющими схожие клиничко-инструментальные признаки.

### **3.2 Поиск информативных дифференциально-диагностических критериев вителлиформных дистрофий на основе сравнительного анализа клинико-функциональных данных групп с вителлиформными дистрофиями и хронической центральной серозной хориоретинопатией**

В соответствии со второй задачей исследования был проведен сравнительный анализ данных анамнеза, стандартных и мультимодальных методов исследования пациентов с ВД и хЦСХ с целью выявления дифференциально-диагностических критериев, значимых для ВД.

Для этого в работе необходимо было решить следующие вопросы: провести сравнительный анализ критериев анамнеза, стандартных (визометрии, биомикроофтальмоскопии) и мультимодальных (ОКТ, ОКТ-А, КВ-АФ, ФАГ и ИЗАГ) методов исследования в группах с ВД и хЦСХ.

Всего было проанализировано 54 критерия, 34 из которых оказались не информативными.

#### ***3.2.1 Сравнительный анализ критериев анамнеза, визометрии, биомикроофтальмоскопии***

Результаты сравнительного анализа изученных признаков представлены в таблице 2.

Достоверными критериями были определены: время появления первых жалоб ( $p < 0,0001$ ), положительный семейный анамнез ( $p = 0,01$ ), вовлечение парного глаза ( $p = 0,001$ ), которые оказались в большей степени значимыми для группы с ВД. Так семейный анамнез оказался положительным только при ВД в 1/3 всех случаев. Пациенты с ВД имели большую длительность заболевания

(период от появления первых зрительных жалоб) по сравнению с пациентами, страдающими хЦСХ.

Таблица 2 – Распределение показателей возраст, МКОЗ, время появления первых жалоб, положительный семейный анамнез, осложненное течение наличием ХНВ, вовлечение парного глаза по группам ВД и хЦСХ

Изученные предикторы	Величины измерения	ВД	ЦСХ	p-value
Количество случаев	значение	30	31	–
Возраст	M±Sd	52,40±20,62	57,16±10,06	0,25
МКОЗ	M±Sd	0,44±0,32	0,57±0,26	0,07
Время появления первых жалоб	медиана (Q25;Q75)	<b>2 (1;2)</b>	1 (0;1)	<b>&lt;0,0001</b>
Положительный семейный анамнез	частоты (%)	<b>9 (30,0)</b>	0 (0,0)	<b>0,01</b>
Осложненное течение наличием ХНВ	частоты (%)	6 (20,0)	<b>15 (48,4)</b>	<b>0,03</b>
Количество случаев		60	62	
Вовлечение парного глаза	частоты (%)	<b>58 (96,67)</b>	44 (70,97)	<b>0,001</b>

При этом осложненное течение развитием ХНВ при ВД встречалось значимо реже ( $p=0,03$ ), чем при хЦСХ.

Проведенное исследование показало, что у большинства пациентов с хЦСХ и ВД диагностика была осуществлена в одном и том же возрасте – на 6 декаде жизни ( $p=0,25$ ), при этом острота зрения на момент обследования существенно не отличалась.

Проведенный корреляционный анализ позволил установить, что в обеих группах обнаружена значимая умеренная отрицательная корреляция между длительностью заболевания остротой зрения ( $R_s=-0,53$ ,  $p=0,003$  для ВД;  $R_s=-0,40$ ,  $p=0,03$  для хЦСХ).



### 3.2.2 Сравнительный анализ критериев структурной оптической когерентной томографии

Согласно поставленным задачам, был проведен сравнительный анализ критериев структурной ОКТ при ВД и хЦСХ. Сводные данные признаков структурной ОКТ в группах с ВД и хЦСХ представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение показателей структурной ОКТ в группах с хЦСХ и ВД у взрослых

Изученные предикторы	Величины измерения	ВД	ЦСХ	p-value
Количество случаев	значение	30	31	–
<b>Нейросенсорная ретина</b>				
Массивные субретинальные депозиты	частоты (%)	<b>12 (40,0)</b>	4 (12,9)	<b>0,021</b>
Гиперрефлективные точки в НЭ		18 (60,0)	<b>27 (87,1)</b>	<b>0,02</b>
<b>Ретинальный пигментный эпителий</b>				
Симптом «двойного слоя»	частоты (%)	3 (10,0)	<b>15 (48,4)</b>	<b>0,02</b>
<b>Хориоидея</b>				
Гиперрефлективные стенки хориоидальных сосудов, гиперрефлективные точки в хориоидее	частоты (%)	13 (43,3)	<b>24 (77,4)</b>	<b>0,021</b>
Субфовеолярная толщина хориоидеи	M±Sd	318,97±113,35	<b>369,13±79,36</b>	<b>0,009</b>
<b>Нейросенсорная ретина</b>				
Субретинальные депозиты в виде «сталактитов»	частоты (%)	17 (56,7)	10 (32,3)	0,073
Субретинальные депозиты в виде «бахромы»		16 (53,3)	22 (71,0)	0,192

Продолжение таблицы 3

Изученные предикторы	Величины измерения	ВД		ЦСХ		p-value
Кистовидная дегенерация НЭ		3 (10,0)		2(6,5)		0,67
Высота ОНЭ	M±Sd	195,87±111,60		208,94±137,96		0,98
<b>Ретинальный пигментный эпителий</b>						
Эрозия фоторецепторов		8 (26,7)		15 (48,4)		0,114
Тип атрофии РПЭ	частоты (%)	ORA	RORA	ORA	RORA	0,18
		16	11	20	11	
		(53,3)	(36,7)	(64,5)	(35,5)	
<b>Хориоидея</b>						
Расширение сосудов слоя Галлера	частоты (%)	24 (80,0)		30 (96,8)		0,053
Диффузное расширение хориоидеи		16 (53,3)		14 (45,2)		0,61
Локальное расширение хориоидеи		11 (36,7)		17 (54,8)		0,20
Истончение слоя хориокапилляров		23 (76,7)		28 (90,3)		0,18

Группы достоверно различались по наличию массивных депозитов, так при ВД они встречались в 40,0% случаев, при хЦСХ в 12,9% случаев ( $p=0,021$ ). Они представляли собой отложение вителлиформного вещества при ВД и гиперрефлективное массивное скопление депозитов в субретинальном пространстве при хЦСХ (рисунок 11, А, Г).

Гиперрефлективные точки в нейроэпителии выявлены также в обеих группах, частота их была значимо ниже в группе с ВД (87,1%,  $p=0,021$ ). Точки были изолированно расположенными в слоях НЭ или «отделёнными» от линии РПЭ, часто сопутствовали гиперрефлективным точкам в пределах субретинального пространства (рисунок 11, А, В, Г). Вероятно, эти данные можно соотнести с явлениями атрофии: так атрофия в наружной сетчатке чаще выявлялась в группе с хЦСХ (64,5%) по сравнению с ВД (53,3%), явления сочетания атрофии РПЭ и наружной сетчатки при ВД встречались в 36,7%

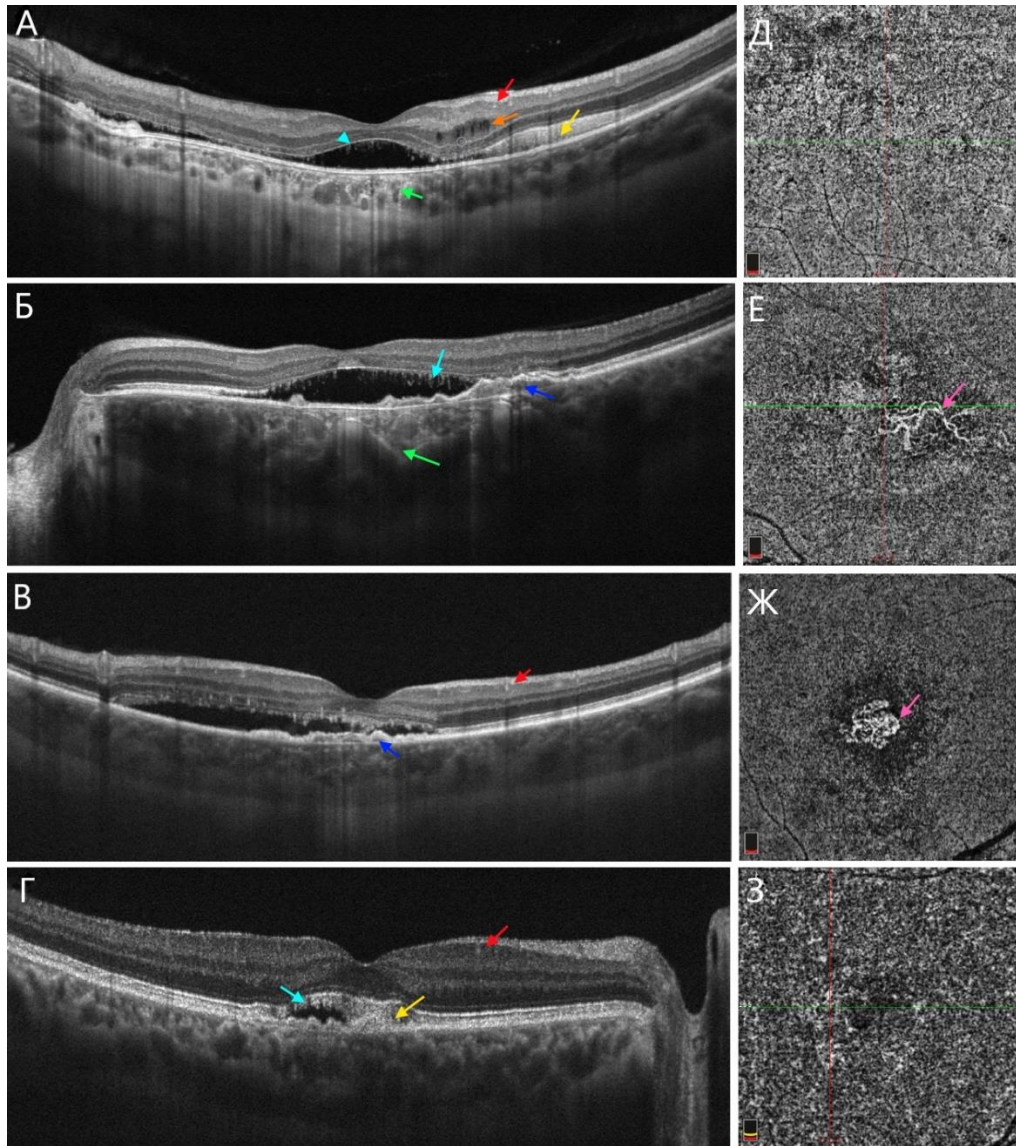
случаев, при хЦСХ в 35,5% случаев, однако статистически значимых отличий в частоте атрофии между группами не выявлено ( $p=0,192$ ).

Симптом «двойного слоя» по мнению ряда авторов является патогномичным для обнаружения ХНВ при ЦСХ [19]. В нашем исследовании этот критерий в 10% случаев имел место при ВД, однако встречался значимо реже, чем в группе с хЦСХ ( $p=0,02$ ) (рисунок 11, Б, В).

Группы достоверно различались по наличию гиперрефлективных стенок сосудов хориоидеи, которые отличались от других сосудов увеличенной толщиной и усиленной рефлективностью, им сопутствовали гиперрефлективные изолированные точки в сосудистой оболочке (рисунок 11, А, Б). При ВД эти изменения встречались значительно реже ( $p=0,009$ ).

В группе с хЦСХ не обнаружено взаимосвязи между наличием уплотненных стенок хориоидальных сосудов, гиперрефлективных точек и временем появления первых жалоб ( $p=0,11$ ). Изменение стенок хориоидальных сосудов встречали чаще при длительности заболевания от 2 до 5 лет.

Первоначально измерение толщины хориоидеи было проведено в 9 точках (глава 2.2.3.3). Однако по результатам статистической обработки была выявлена сильная корреляция между измерениями в разных точках в группах с ВД и хЦСХ, что, в дальнейшем, позволило использовать единственное измерение – субфовеолярную толщину хориоидеи (СТХ). Во многих исследованиях описана увеличенная толщина хориоидеи у пациентов с ЦСХ, что прослеживается также и в данном исследовании ( $369,13 \pm 79,36$  мкм). Однако, обращает на себя внимание увеличение СТХ также и в группе с ВД ( $318,97 \pm 113,35$  мкм, рисунок 11, Г). Несмотря на то, что толщина хориоидеи при ВД значимо ниже, чем при хЦСХ ( $p=0,04$ ), можно говорить о ее утолщении по сравнению со средними значениями в популяции. Взаимосвязь ВД и хЦСХ с толщиной хориоидеи представлена на рисунке 12.



Б, Г – расширенная хориоидея: Б – локально Г – диффузно.

А, Б – гиперрефлективные стенки хориоидальных сосудов, гиперрефлективные точки в хориоидее (зелёные стрелки); Б – гиперрефлективные депозиты в виде «сталактитов» (голубая стрелка); Г – гиперрефлективные интегрированные депозиты в виде «бахромы» (голубая стрелка), А, Г – массивные гиперрефлективные депозиты (жёлтые стрелки); А – эрозия фоторецепторов (голубая стрелка) в зоне редких депозитов в виде «сталактитов»; А, В, Г – гиперрефлективные точки в нейроэпителии (красные стрелки). Б, В – волнообразная отслойка РПЭ, признак «двойного слоя» (синие стрелки), соответствует наличию ХНВ на ОКТ в ангиорежиме (Е, Ж - розовые стрелки); А – кистовидная дегенерация нейроэпителии (оранжевая стрелка) в отсутствии ХНВ по данным ОКТ в ангиорежиме (Д).

Рисунок 11 – Иллюстрация наиболее значимых диагностических критериев ОКТ структурной (А, Б, В, Г) и в ангиорежиме (Д, Е, Ж, З) пациентов с ВД (А, Б, Д, Е) и хЦСХ (В, Г, Ж, З)

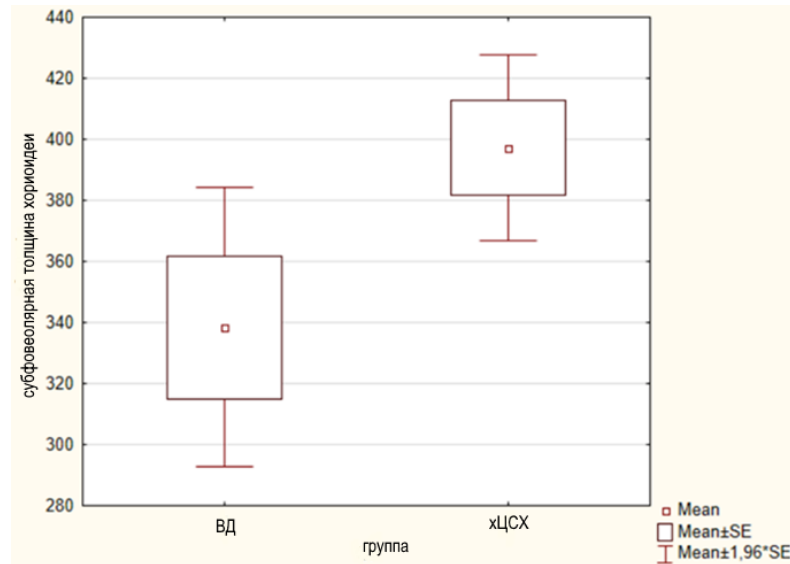


Рисунок 12 – Взаимосвязь показателей ВД и хЦСХ с субфовеолярной толщиной хориоидеи

По остальным критериям группы значимо не отличались. Тем не менее, обращает на себя внимание ряд особенностей, выявленных при их исследовании.

Субретинальные депозиты в виде «сталактитов» определялись отдельными вытянутыми элементами, свешивающимися по задней поверхности ОНЭ в субретинальное пространство, удлинняя наружные сегменты фоторецепторов, чаще встречались при ВД (56,7%), чем при хЦСХ (32,3%), при этом статистически значимых отличий в частоте данного признака не выявлено ( $p=0,073$ ) (рисунок 11, А, Б). Субретинальные депозиты в виде «бахромы» определялись плотной зоной гиперрефлективности на наружных сегментах фоторецепторов, наоборот, при ВД (53,3%) встречались реже, чем при хЦСХ (71,0%), при этом статистически значимых отличий в частоте признака не выявлено ( $p=0,192$ ) (рисунок 11, Г). Оба вида депозитов фиксировались на линии IS/OS.

Среди всех пациентов с депозитами в группе с ВД значимо чаще встречались массивные депозиты ( $p=0,01$ ), депозиты типа «сталактитов» ( $p=0,008$ ). По депозитам типа «бахромы» группы статистически не отличались ( $p=0,18$  (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение показателей субретинальных депозитов (в виде «сталактитов», массивных, в виде «бахромы») по данным структурной ОКТ в группах с хЦСХ и ВД

Группа	Депозиты в виде «сталактитов»	Массивные депозиты	Депозиты в виде «бахромы»
ВД	18	11	15
%	66,67%	40,74%	55,56%
ЦСХ	9	3	22
%	30,00%	10,00%	73,33%

Кистозные изменения в фовеа выявлены в 10% случаев при ВД и в 6,5% случаев при хЦСХ (рисунок 11, А). Статистически значимых отличий в частоте появления данного признака не выявлено ( $p=0,67$ ). В обеих группах кистозные полости были обнаружены при анамнезе заболевания более 5 лет. Для оценки характера кистозных изменений в макуле во всех случаях был проведен анализ ФАГ, по результатам которой не было выявлено типичного накопления красителя в виде фигуры «цветка», характерного для кистозных макулярных отеков, связанных с нарушением гематоретинального барьера, что свидетельствовало о наличии дегенеративных кистозных изменений.

Исходя из данных, полученных при анализе структурной ОКТ, по высоте ОНЭ группы не имели статистически значимых отличий ( $p=0,98$ ).

Расширение хориоидальных сосудов слоя Галлера зафиксировано нами в 80% при ВД и 96,8% при хЦСХ, статистически значимых отличий в частоте появления данного признака между группами не выявлено ( $p=0,053$ ).

Диффузное расширение хориоидеи встречалось в 53,3% случаев при ВД и в 45,2% случаев при хЦСХ, статистически значимых отличий между группами также выявлено не было ( $p=0,61$ ). При расширении крупных сосудов хориоидеи у большинства пациентов было отмечено сдавливание сосудов слоя Сатлера

и хориокапилляров, характеризующиеся истончением этих слоев, как при ВД, так и при хЦСХ в 76,6% и 90,3%, соответственно ( $p=0,18$ ) (рисунок 11, Г).

Локальное расширение хориоидеи часто сочеталось с неровной линией склерохориоидального соединения и отмечено нами в 36,7% случаев при ВД и в 54,8% случаев при хЦСХ, при этом статистически значимых отличий между группами не выявлено ( $p=0,20$ ) (рисунок 11, Б).

В группе с хЦСХ в случаях с локальным расширением хориоидеи значимо чаще встречалась атрофия типа RORA, то есть локальное расширение хориоидеи соответствовало более глубокой атрофии сетчатки,  $p=0,006$ .

### ***3.2.3 Сравнительный анализ критериев оптической когерентной ангиографии***

В дальнейшем был проведен сравнительный анализ признаков ОКТ-А в группах с ВД и хЦСХ.

По результатам ОКТ-А сеть новообразованных сосудов определяли в режиме En-face в слое хориокапилляров (рисунок 11, Е, Ж). Во всех случаях выявленной хориоидальной неоваскуляризации по данным биомикроофтальмоскопии отсутствовали гемorragии и твердые экссудаты, по данным структурной ОКТ отсутствовал кистозный отек НЭ. Во всех случаях выявленная неоваскуляризация располагалась под РПЭ и представляла собой ХНВ I типа. Она значимо чаще встретилась при хЦСХ (48,4% случаев), по сравнению с ВД (20,0% случаев,  $p=0,03$ ). Активность ХНВ определяли по результатам ФАГ и ИЗАГ по экстравазальному выходу красителей поздние фазы исследований, а также по визуализации сосудов по данным ИЗАГ.

Распределение показателя ХНВ по стадиям заболевания в группе ВД представлена в таблице 5.

В группе ВД не обнаружено значимой взаимосвязи ХНВ со стадией заболевания ( $p=0,91$ ), однако кол-во выявленных случаев увеличивалось по мере прогрессирования заболевания.

Таблица 5 – Распределение показателя ХНВ по стадиям заболевания в группе ВД

<b>ХНВ</b>	<b>Стадия – 3</b>	<b>Стадия – 4</b>	<b>Стадия – 5</b>	<b>Всего</b>
<b>Нет</b>	5	6	13	24
<b>%</b>	20,83%	25,00%	54,17%	
<b>Присутствует</b>	1	2	3	6
<b>%</b>	16,67%	33,33%	50,00%	

Распределения показателя ХНВ по времени появления первых жалоб в группе ВД представлена в таблице 6.

В группе ВД не обнаружено значимой взаимосвязи ХНВ и времени появления первых жалоб ( $p=0,35$ ), однако, очевидно, что ХНВ чаще выявлялась на 5 стадии заболевания.

Таблица 6 – Распределение показателя ХНВ по времени появления первых жалоб в группе ВД

<b>ХНВ</b>	<b>ВПЖ – 0</b>	<b>ВПЖ – 1</b>	<b>ВПЖ – 2</b>	<b>Всего</b>
<b>Нет</b>	1	10	13	24
<b>%</b>	4,17%	41,67%	54,17%	
<b>Присутствует</b>	1	1	4	6
<b>%</b>	16,67%	16,67%	66,67%	

Распределение показателя ХНВ по времени появления первых жалоб в группе хЦСХ представлена в таблице 7.



Таблица 7 – Распределение показателя ХНВ по времени появления первых жалоб в группе хЦСХ

<b>ХНВ</b>	<b>ВПЖ – 0</b>	<b>ВПЖ – 1</b>	<b>ВПЖ – 2</b>	<b>Всего</b>
<b>Нет</b>	8	6	1	15
<b>%</b>	53,33%	40,00%	6,67%	
<b>Присутствует</b>	6	9	1	16
<b>%</b>	37,50%	56,25%	6,25%	

В группе хЦСХ не обнаружено значимой взаимосвязи ХНВ и времени появления первых жалоб ( $p=0,41$ ), тем не менее, ХНВ чаще определялась при длительности заболевания от 2 до 5 лет. Кроме того, проводился анализ поверхностного (Superficial) или глубокого (Deep) сосудистого комплекса в группах с ВД и хЦСХ (глава 2.2.3.3).

Относительная плотность сосудов поверхностного сплетения в парафовеа во всех квадрантах, а также относительная плотность капилляров в фовеа на уровне поверхностного сплетения были выше при хЦСХ, тогда как относительная плотность сосудов глубокого сплетения в парафовеа во всех квадрантах, а также относительная плотность капилляров в фовеа на уровне глубокого сосудистого сплетения были выше при ВД. Статистически значимых отличий между группами выявлено не было, однако это создает предпосылки для дальнейшего изучения.

Для исследования наиболее связанных друг с другом критериев микроциркуляторного русла был проведен факторный анализа. В группе с ВД был выделен ряд переменных, в число которых вошла относительная плотность капилляров на уровне поверхностного и глубокого сосудистого сплетений в фовеа, площадь и периметр ФАЗ. Эти переменные обеспечивали 38% информации о всей совокупности показателей кровотока ВД, между ними наблюдалась выраженная корреляционная связь. В группе с хЦСХ наиболее связанными оказались: относительная сосудистая плотность поверхностного сосудистого сплетения в парафовеа в темпоральном, назальном и нижнем

квадрантах и относительная плотность капилляров вокруг ФАЗ в зоне 300 мкм. Эти переменные давали 30,99% информации о всей совокупности показателей кровотока в группе ЦСХ.

### 3.2.4 Сравнительный анализ критериев коротковолновой аутофлюоресценции

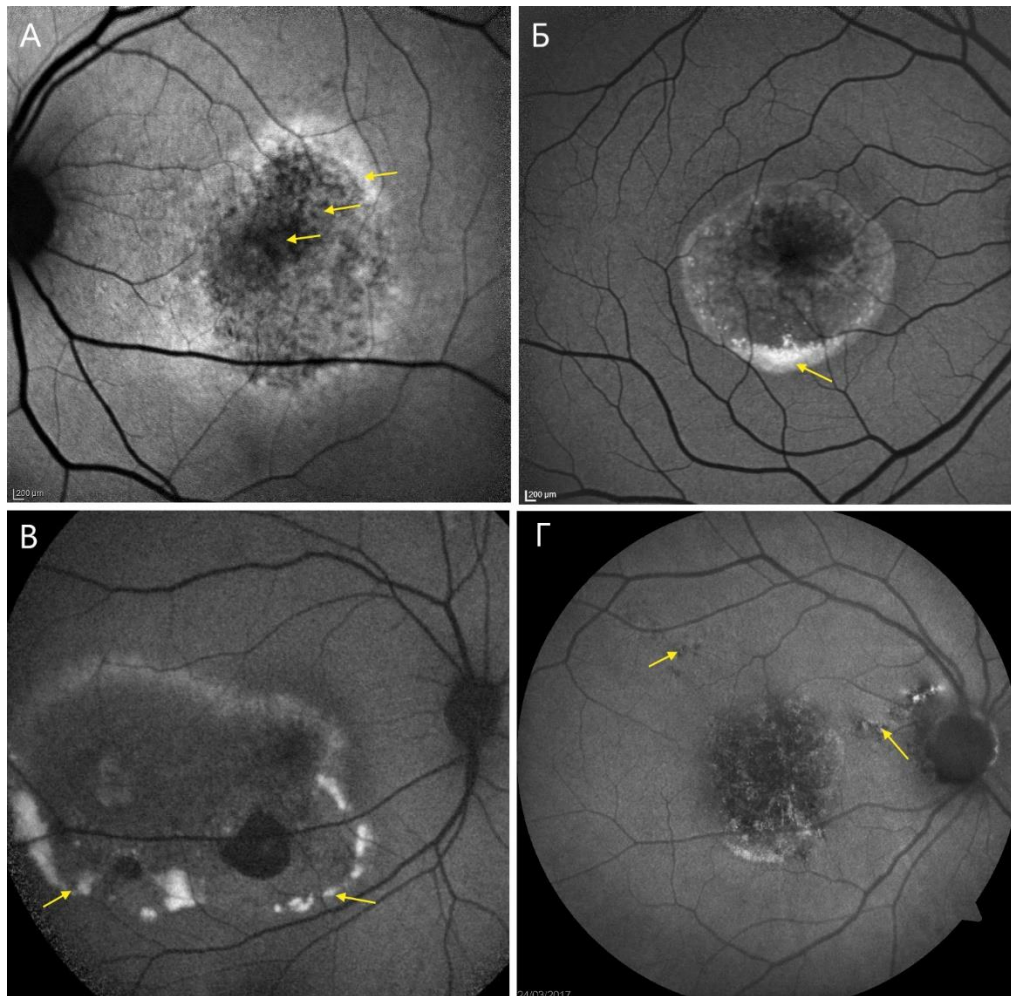
На следующем этапе был проведен сравнительный анализ критериев КВ-АФ в группах с ВД и хЦСХ.

Определяли АФ в виде трехслойного градиента, фокальную гиперАФ края очага, дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага, гиперАФ в виде звездчатой фигуры, центральную фоновую гиперАФ, гиперАФ в виде «полумесяца», гиперАФ в виде «бус» (таблица 8, рисунок 13).

Таблица 8 – Распределение наиболее значимых показателей КВ-АФ в группах с хронической ЦСХ и ВД у взрослых

Изученные предикторы	Величины измерения	ВД	ЦСХ	p-value
Количество случаев	значение	30	31	–
АФ в виде трехслойного градиента	частоты (%)	<b>14 (46,7)</b>	4 (12,9)	<b>0,05</b>
ГиперАФ в виде «полумесяца»		<b>10 (33,3)</b>	0 (0)	<b>&lt;0,0001</b>
ГиперАФ в виде «бус»		<b>10 (33,3)</b>	3 (9,7)	<b>0,031</b>
Яркость гиперАФ	медиана (Q25;Q75)	<b>3,30 (3;4)</b>	1,9 7(1;3)	<b>&lt;0,0001</b>
Дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага	частоты (%)	1 (3,3)	<b>21 (67,7)</b>	<b>&lt;0,0001</b>

АФ в виде трехслойного градиента (центральная фоновая гипоАФ, средняя зона фоновой диффузной гипоАФ/гиперАФ, наружная фокальная конфлюэнтная гиперАФ) (рисунок 13, А) и гиперАФ в виде «бус» (рисунок 13, В) встречались в обеих группах, однако, значительно чаще в группе с ВД. Тогда как, гиперАФ в виде «полумесяца» (рисунок 13, Б) в группе с хЦСХ не встречалась, а в группе с ВД обнаружена в 33,3% случаев ( $p < 0,0001$ ).



А – АФ в виде трехслойного градиента (центральная фоновая гипоАФ, средняя зона фоновая диффузная гипоАФ/гиперАФ, наружная фокальная конфлюэнтная гиперАФ);

Б – гиперАФ в виде «полумесяца»; В – гиперАФ в виде «бус»;

Г – дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки вне основного очага.

Рисунок 13 – Иллюстрация наиболее значимых диагностических критериев КВ-АФ глазного дна пациентов с ВД (А, Б, В) и хЦСХ (Г)

ГиперАФ в виде тонкого «полумесяца» и в виде «бус», соответствующие остаточному практически полностью резорбированному вителлиформному материалу, с более высокими значениями яркости ( $p < 0,0001$ ) и расположением по краю ОНЭ типичны для поздних стадий ВД.

В группе с ВД обнаружена значимая взаимосвязь между гиперАФ в виде «бус» и стадией заболевания ( $p = 0,04$ ). Не менее 75% случаев гиперАФ в виде «бус» приходится на 5 стадию заболевания (рисунок 14).

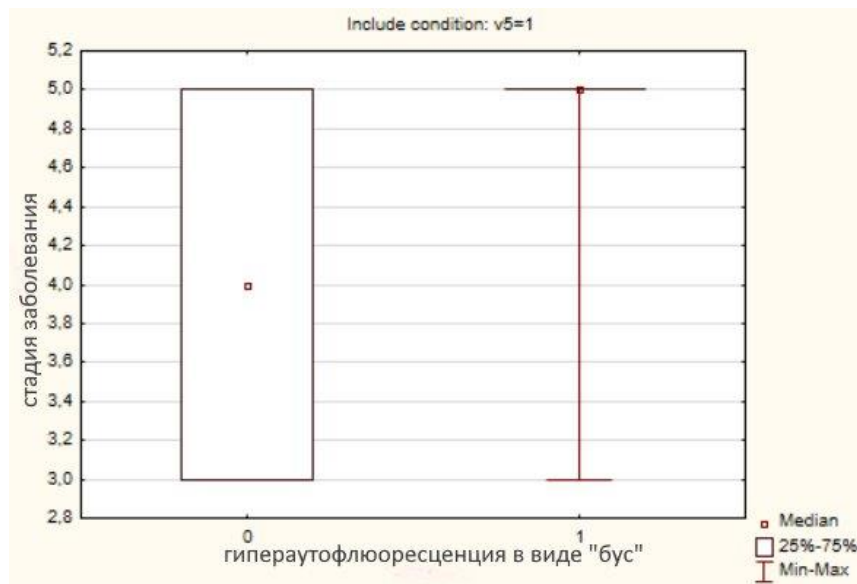
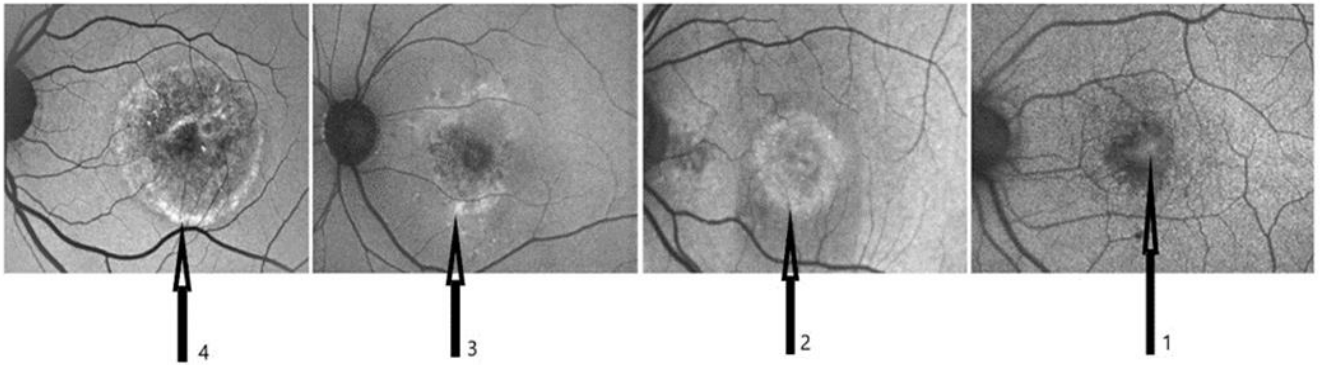


Рисунок 14 – Коробчатая диаграмма взаимосвязи показателя субретинальная гиперутофлюоресценция в виде «бус» и стадии заболевания в группе с ВД

При оценке яркости полученных КВ-АФ изображений глазного дна использовали разработанную нами шкалу от 1 до 4, при которой яркость 4 соответствовала белому цвету (цвет наполненных сосудов красителем при проведении ФАГ), яркость 1, 2, 3 – оттенки серого цвета (рисунок 15). За основу была взята таблица оттенков серого цвета Grayscale, описанная в главе 2.2.3.2.

При оценке яркости АФ учитывали максимально яркие участки в пределах выявленных изменений для каждого глаза.



1, 2, 3, 4 – яркость гиперАФ, определяемая с помощью шкалы Grayscale, объяснение в тексте.

Рисунок 15 – КВ-АФ глазного дна пациентов с ЦСХ и ВД

При использовании таблицы Grayscale значение 4 присваивали изображениям с 0% содержанием черного цвета, значению 3 – изображениям с 5-10% содержанием черного цвета, значению 2 – изображениям с 15-20% черного цвета, значению 1 – изображениям с 25-30% черного цвета. Яркость гиперАФ в группе с ВД оказалась значимо выше, чем в группе с хЦСХ (рисунок 16).

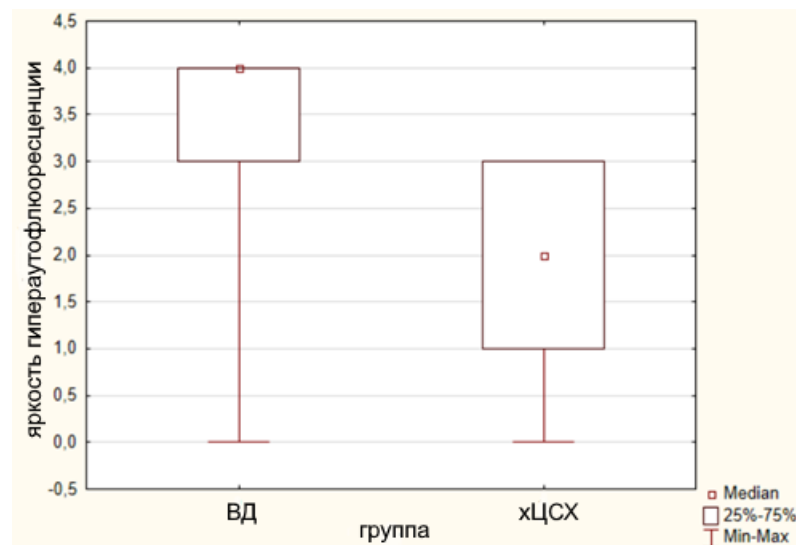


Рисунок 16 – Коробчатая диаграмма взаимосвязи показателя группа и яркость гиперАФ

Дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага значимо чаще встречались при хЦСХ (в 67,7% случаев,  $p < 0,0001$ ), указывая на предыдущие точки просачивания (рисунок 13, Г).

### 3.2.5 Сравнительный анализ критериев флюоресцентной ангиографии

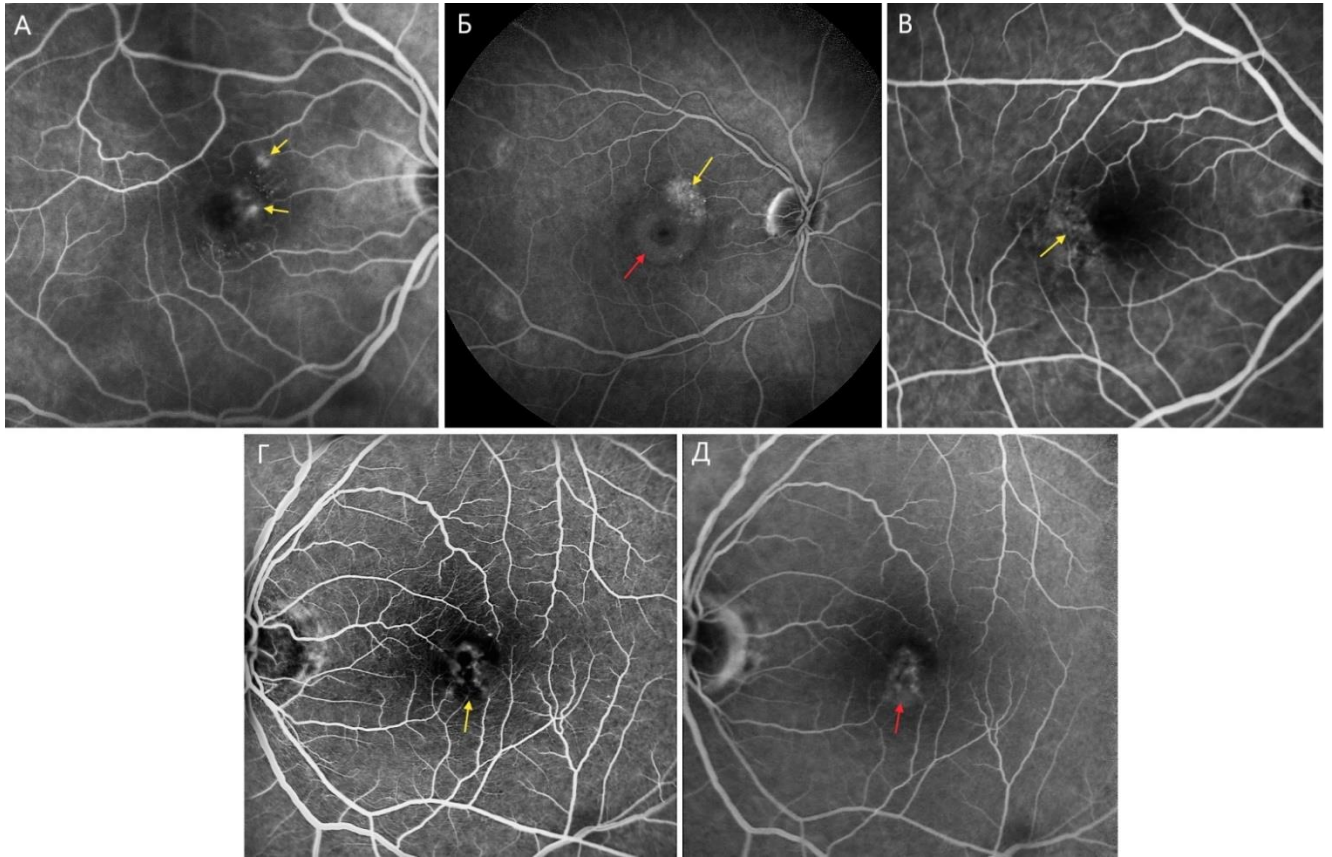
В дальнейшем был проведен сравнительный анализ критериев ФАГ в группах с ВД и хЦСХ.

Биомаркеры ФАГ входили в число критериев постановки диагноза, по ним группы значительно отличались, иллюстрация их представлена на рисунке 15, сводные данные распределения – в таблице 9.

Таблица 9 – Распределение наиболее значимых показателей ФАГ в группах с хронической ЦСХ и ВД у взрослых

Изученные предикторы	Величины измерения	ВД	ЦСХ	p-value
Количество случаев	значение	30	31	–
Блок флюоресценции на ранних фазах в области субретинального материала	–	<b>27 (90,0)</b>	11 (35,5)	<b>&lt;0,0001</b>
Накопление красителя в поздние фазы в области субретинального материала		<b>22 (73,3)</b>	8 (25,8)	<b>&lt;0,0001</b>
Активные точки просачивания		0 (0)	<b>13 (41,9)</b>	<b>0,01</b>
Просачивание из неопределяемого источника		0(0,0)	<b>14 (45,2)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Диффузное просачивание в поздней фазе	–	2 (6,7)	<b>12 (38,7)</b>	<b>0,05</b>

Блок флюоресценции на ранних фазах (рисунок 17, Г) и накопление красителя в поздних фазах исследования в области субретинального материала (рисунок 17, Б, Д) значительно чаще встречались при ВД (в 90,0% и 73,3% случаев, соответственно,  $p < 0,0001$ ), что подтверждало присутствие вителлиформного вещества с типичными для него ангиографическими феноменами.



- А – активные точки просачивания в ранней фазе исследования (желтые стрелки);  
 Б – диффузное просачивание с накоплением красителя в поздней фазе (желтая стрелка),  
 накопление красителя в зоне вителлиформного материала (красная стрелка);  
 В – просачивание из неопределяемого источника с средней фазе (желтая стрелка);  
 Г – блок флюоресценции в ранней фазе (желтая стрелка); Д – накопление красителя в зоне  
 вителлиформного материала в поздней фазе (красная стрелка).

Рисунок 17 – Иллюстрация наиболее значимых диагностических критериев ФАГ  
 глазного дна пациентов с ВД (Б, Г, Д) и хЦСХ (А, В)

Активные точки просачивания (рисунок 17, А) и просачивание из неопределяемого источника (рисунок 17, В) встречались только в группе с хЦСХ. Диффузное просачивание в поздней фазе с накоплением красителя (рисунок 17, Б), как и наличие случаев с визуализируемой ХНВ по данным ОКТ-А, значимо чаще встречались при хЦСХ (в 38,7% случаев,  $p=0,05$ ). При этом не все субретинальные мембраны, выявленные при ОКТ-А, определялись активными по данным ФАГ, доля таких случаев была выше в группе с ВД (20% ХНВ по данным ОКТ-А, 6,7% активных по результатам ФАГ).

### 3.2.6 Сравнительный анализ критериев индоцианин-зеленой ангиографии сетчатки

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ критериев ИЗАГ в группах с ВД и хЦСХ.

Как и ФАГ, ИЗАГ явилась методом исследования, по результатам которой проводили первичное деление пациентов на группы. В тоже время при проведении ИЗАГ, нами было впервые проведено сравнение с хЦСХ, выявленных при ВД изменений.

По всем признакам группы значительно отличались (таблица 10), при этом блок проникновения красителя (рисунок 18, А) значительно чаще встречался при ВД по сравнению с хЦСХ (в 90,0% и 73,3% случаев, соответственно;  $p < 0,0001$ ),

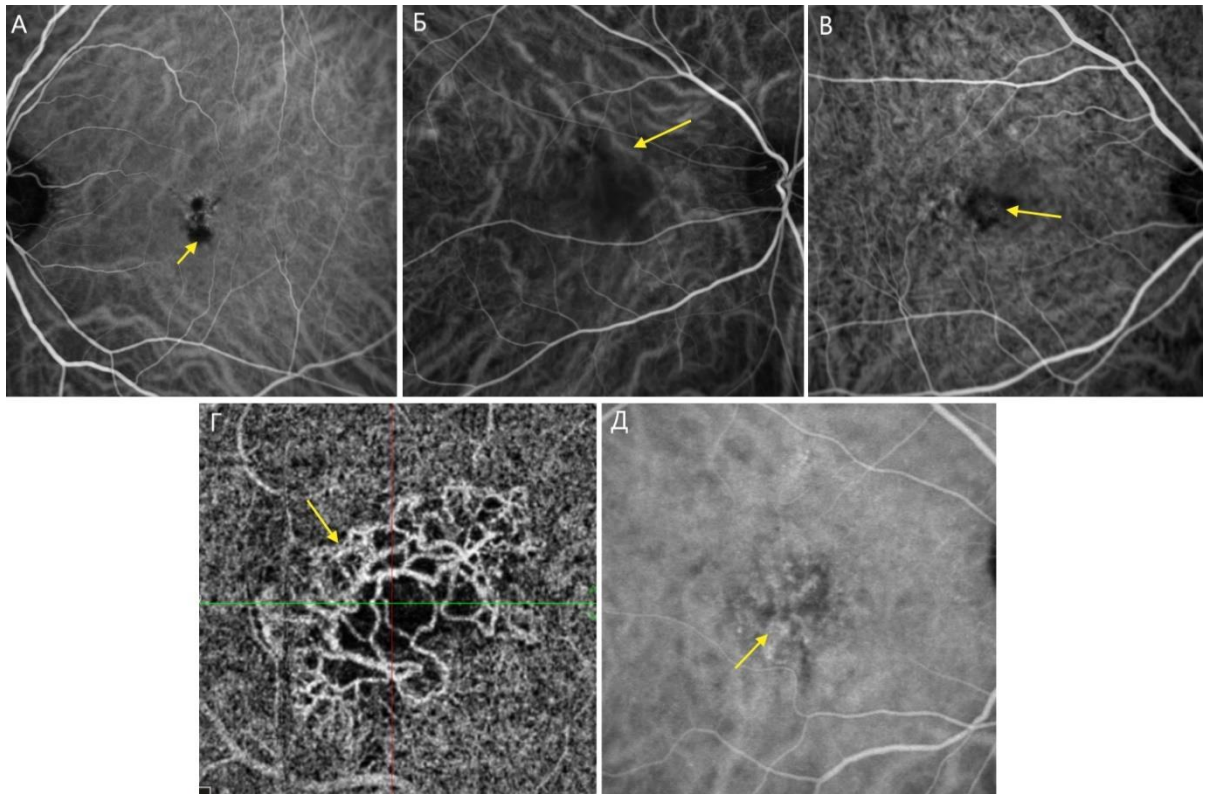
Таблица 10 – Распределение наиболее значимых показателей ИЗАГ в группах с ВД и хЦСХ.

Изученные предикторы	Величины измерения	ВД	ЦСХ	p-value
Количество случаев	значение	30	31	–
Блок проникновения красителя	частоты (%)	<b>30 (100,0)</b>	22 (71,0)	<b>0,02</b>
Расширенные сосуды слоя Галлера		21 (70,0)	<b>31 (100,0)</b>	<b>0,01</b>
Гиперпроницаемость хориокапилляров		10 (33,3)	<b>30 (96,8)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Контурирование сети новообразованных сосудов		2 (6,7)	<b>13 (41,9)</b>	<b>0,02</b>

Реже чем при хЦСХ, но довольно часто, в 70% случаев при ВД обнаружены расширенные сосуды Галлера, что коррелировало с полученными нами данными спектральной ОКТ. В 33% случаев отмечена гиперпроницаемость сосудов хориоидеи в средней фазе исследования.



Расширенные сосуды слоя Галлера (рисунок 18, Б), гиперпроницаемость хориокапилляров с диффузным накоплением красителя (рисунок 18, В), контурирование сети новообразованных сосудов или накопление с поздним окрашиванием (рисунок 18, Д) значительно чаще встречались при хЦСХ. Контурирование сети новообразованных сосудов или просачивание в поздней стадии исследования не всегда совпадало с результатами выявленной ХНВ по данным ОКТ-А (как и при сопоставлении данных ФАГ и ОКТ-А): выявляемая хориоидальная неоваскуляризация по данным ОКТ-А не во всех случаях имела активность по данным ИЗАГ (рисунок 18, Г).



А – блок красителя вителлиформным материалом (желтая стрелка);

Б – расширенные сосуды слоя Галлера (желтая стрелка);

В – гиперпроницаемость хориокапилляров в среднюю фазу исследования (желтая стрелка);

Г, Д – ОКТ-А и ИЗАГ пациента с сетью новообразованных сосудов, контурированных на ИЗАГ (желтые стрелки).

Рисунок 18 – Иллюстрация наиболее значимых диагностических критериев ИЗАГ пациентов с ВД (А) и хЦСХ (Б, В, Г, Д)

Таким образом, на основе сравнительного анализа клинико-функциональных данных пациентов с ВД и хЦСХ установлены достоверные дифференциально-диагностические критерии для диагностики ВД, встречающихся у взрослых: бóльшая длительность заболевания, положительный семейный анамнез, билатеральное течение.

Сравнительный анализ признаков структурной ОКТ выявил, что достоверно значимым для выявления ВД является выявление субретинальных массивных депозитов; сравнительный анализ критериев КВ-АФ позволил обнаружить достоверные дифференциально-диагностические признаки для ВД: яркость и градиент гиперАФ, характерная гиперАФ в виде «полумесяца» и «бус»; сравнительный анализ критериев ФАГ подтвердил диагностически достоверные признаки ВД: блок проникновения красителя в области субретинального материала в ранней фазе с постепенным накоплением в поздние фазы исследования; сравнительный анализ критериев ИЗАГ подтвердил диагностически достоверный признак для ВД – блок проникновения красителя в ранней фазе исследования.

### **3.3 Анализ прогностической ценности отдельных диагностических критериев вителлиформных дистрофий и хронической центральной серозной хориоретинопатии**

Согласно следующей задаче исследования был проведен анализ прогностической ценности отдельных диагностических критериев в дифференциальной диагностке ВД и хЦСХ на основании применения комплекса инвазивных и неинвазивных методов исследования, а также данных анамнеза.

Для этого был выполнен ROC-анализ (receiver operating characteristic), с помощью которого оценивали прогностическую ценность каждого показателя в отдельности. Критерием являлась величина AUC – Area Under The ROC Curve –

площадь под кривой. Полученные данные представлены в таблицах 11, 12, диагностическая значимость критериев представлена по видам диагностических исследований.

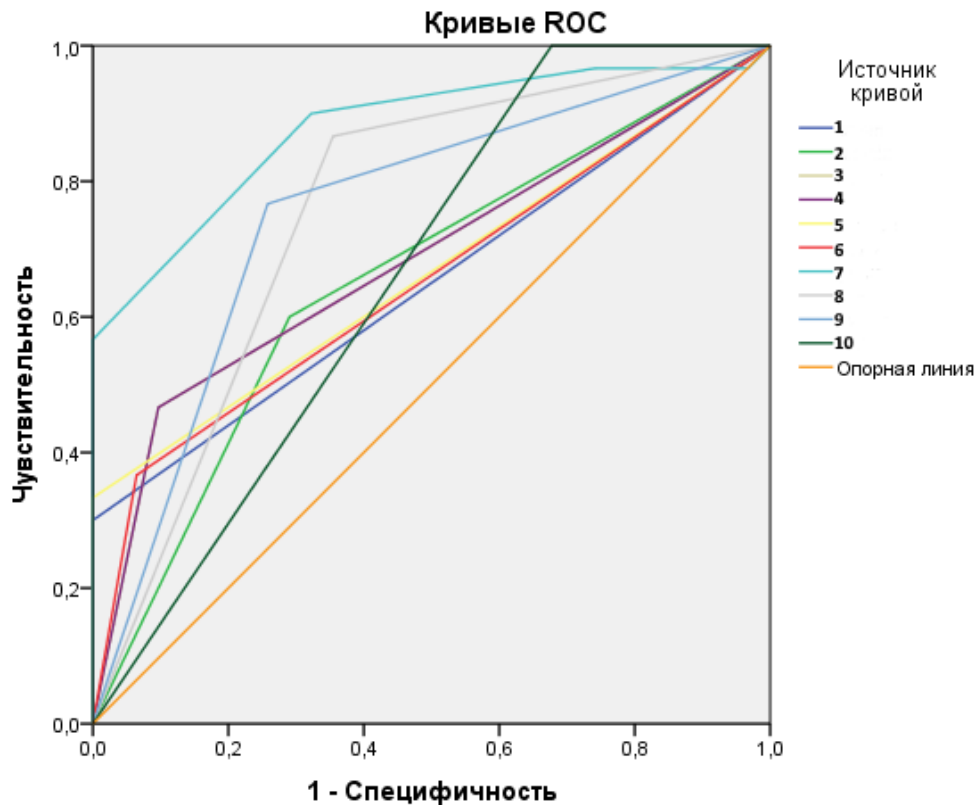
Таблица 11 – Сводные данные значимых диагностических критериев при ВД

Значимые предикторы	Площадь под ROC кривой	Стандартная ошибка	p-value	Доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
<b>КВ-АФ</b>					
Яркость – гиперАФ	<b>0,878</b>	0,046	0,000	0,788	0,968
Градиент АФ	<b>0,685</b>	0,069	0,013	0,549	0,821
ГиперАФ «полумесяц»	<b>0,667</b>	0,071	0,025	0,528	0,805
ГиперАФ в виде «бус»	<b>0,651</b>	0,071	0,043	0,511	0,791
<b>ИЗАГ</b>					
Блок проникновения красителя	<b>0,661</b>	0,070	0,030	0,524	0,799
<b>Семейный анамнез</b>					
Положительный семейный анамнез	<b>0,650</b>	0,071	0,044	0,510	0,790
<b>Структурная ОКТ</b>					
Массивные депозиты	<b>0,685</b>	0,069	0,013	0,549	0,821
<b>ФАГ</b>					
Депозиты в виде «сталактитов»	<b>0,655</b>	0,071	0,038	0,516	0,794
Блок на ранних фазах в области субретинального материала	<b>0,756</b>	0,064	0,001	0,631	0,881
Накопление в поздние фазы в зоне субретинального материала	<b>0,754</b>	0,064	0,001	0,629	0,880

Таблица 12 – Сводные данные значимых диагностических критериев при хЦСХ

Значимые предикторы	Площадь под ROC кривой	Стандартная ошибка	p-value	Доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
<b>КВ-АФ</b>					
Дополнительные гипо/гиперАФ точки	<b>0,822</b>	0,057	0,000	0,067	0,289
<b>ИЗАГ</b>					
Гиперпроницаемость хориоидальных сосудов	<b>0,817</b>	0,058	0,000	0,070	0,297
Контурирование сети новообразованных сосудов	<b>0,692</b>	0,069	0,010	0,173	0,442
<b>Структурная ОКТ</b>					
Симптом «двойного слоя»	<b>0,725</b>	0,066	0,003	0,145	0,405
Субфовеолярная толщина хориоидеи	<b>0,687</b>	0,075	0,012	0,166	0,459
Гиперрефлективные точки в НЭ	<b>0,652</b>	0,071	0,041	0,208	0,487
<b>ФАГ</b>					
Просачивание из неопределяемого источника	<b>0,710</b>	0,067	0,005	0,158	0,422
Активные точки просачивания	<b>0,677</b>	0,069	0,018	0,187	0,459
Просачивание в поздние фазы	<b>0,676</b>	0,070	0,018	0,187	0,460
<b>ОКТ-А</b>					
ХНВ	<b>0,658</b>	0,071	0,034	0,204	0,480

Наиболее информативными неинвазивными критериями для диагностики ВД взрослых определены следующие: положительный семейный анамнез заболевания, яркость и градиент гиперавтофлуоресценции, характерная гиперавтофлуоресценция в виде «полумесяца» и «бус», наличие массивных субретинальных депозитов и депозитов в виде «сталактитов» (рисунок 19).

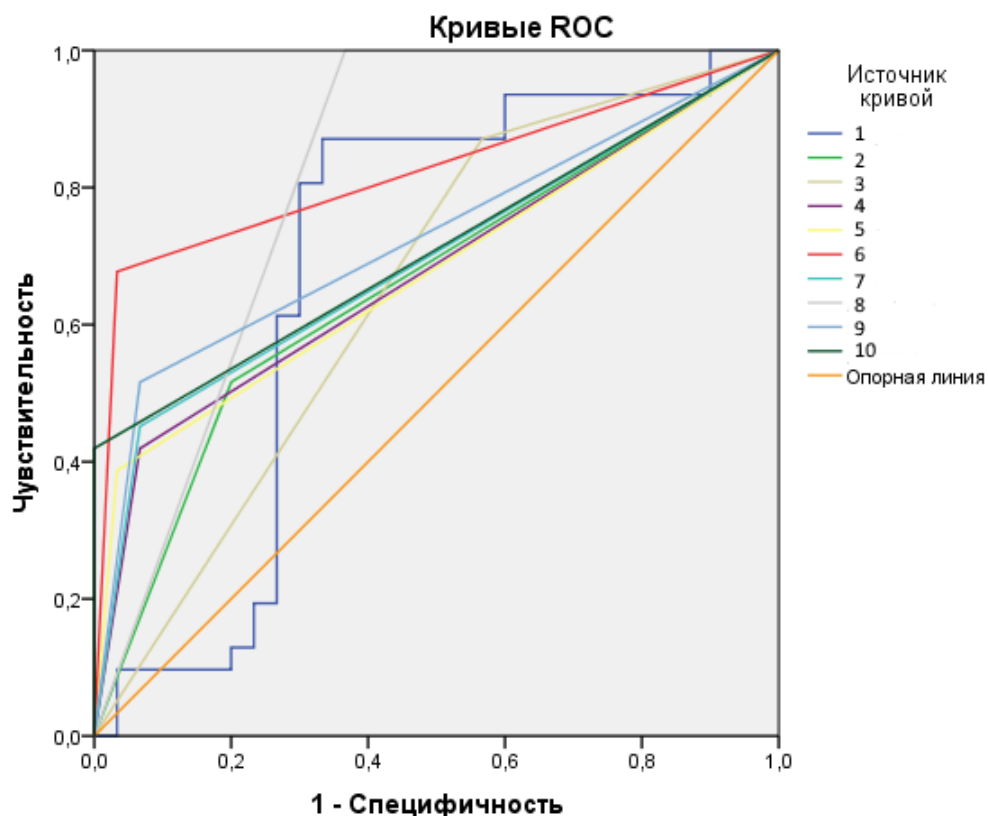


Диагональные сегменты формируются совпадениями.

1 – семейный анамнез; 2 – субретинальные депозиты в виде «сталактитов» по данным структурной ОКТ; 3 – массивные субретинальные депозиты по данным структурной ОКТ; 4 – АФ в виде трехслойного градиента по данным КВ-АФ; 5 – гиперАФ в виде «полумесяца» по данным КВ-АФ; 6 – гиперАФ в виде «бус» по данным КВ-АФ; 7 – яркость гиперАФ по данным КВ-АФ; 8 – блок флюоресценции на ранних фазах исследования вителлиформным материалом по данным ФАГ; 9 – накопление красителя в поздние фазы в зоне субретинального материала по данным ФАГ; 10 – блок проникновения красителя по данным ИЗАГ.

Рисунок 19 – ROC-кривые значимых критериев для выявления ВД взрослых

Для диагностики хЦСХ наиболее информативными неинвазивными критериями были определены следующие: дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага, гиперрефлективные точки в нейроэпителии и увеличение толщины хориоидеи, симптом «двойного слоя», наличие ХНВ по данным ОКТ-А (рисунок 20).



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

- 1 – субфовеолярная толщина хориоидеи по данным структурной ОКТ; 2 – наличие ХНВ по результатам ОКТ-А; 3 – гиперрефлективные точки в НЭ по данным структурной ОКТ; 4 – диффузное просачивание в поздней фазе с накоплением красителя по данным ФАГ; 5 – активные точки просачивания по данным ФАГ; 6 – дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага по данным КВ-АФ; 7 – контурирование сети новообразованных сосудов или накопление с поздним окрашиванием по данным ИЗАГ; 8 – гиперпроницаемость хориокапилляров с диффузным накоплением красителя по данным ИЗАГ; 9 – симптом «двойного слоя» по данным ОКТ; 10 – просачивание из неопределяемого источника по данным ФАГ.

Рисунок 20 – ROC-кривые значимых критериев  
для выявления хЦСХ

Таким образом, были изучены различные варианты ВД с учетом поздних стадий во взрослом возрасте, клиничко-дифференциальные критерии ВД и хЦСХ в сравнении при проведении мультимодального исследования. 34 признака

из 54 оказались не информативными для проведения дифференциальной диагностики двух заболеваний.

Оценка анамнестических данных, таких как длительность заболевания, положительный семейный анамнез, описанных критериев КВ-АФ, структурной ОКТ, ОКТ-А дает возможность оптимизировать и сделать более доступной дифференциальную диагностику ВД взрослых и хЦСХ благодаря использованию неинвазивных методов обследования.

## Глава 4

# СОЗДАНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛГОРИТМА МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВИТЕЛЛИФОРМНЫХ ДИСТРОФИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕНРАЛЬНОЙ СЕРОЗНОЙ ХОРИОРЕТИНАТИИ

Целью данной главы стала разработка оптимального алгоритма дифференциальной диагностики на основе мультимодального подхода, а также проверка его эффективности.

Для этого, согласно поставленным задачам исследования, необходимо было решить следующие проблемы: разработать оптимальную математическую модель и алгоритм дифференциальной диагностики ВД и хЦСХ на основе использования комбинации различных диагностических методов исследования, оценить ее эффективность методом верификация формулы.

### 4.1 Разработка оптимального алгоритма дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий и хронической центральной серозной хориоретинопатии

Согласно поставленной задаче на основе мультимодального подхода необходимо было разработать оптимальный алгоритм дифференциальной диагностики ВД и хЦСХ.

Для этого на основании данных оценки диагностических критериев было построено 16 значимых моделей вероятности выявления ВД взрослых с использованием различных комбинаций диагностических методов, в том числе модель с использованием критериев полной мультимодальной диагностики. Из полученных моделей оценки вероятности выявления заболевания были

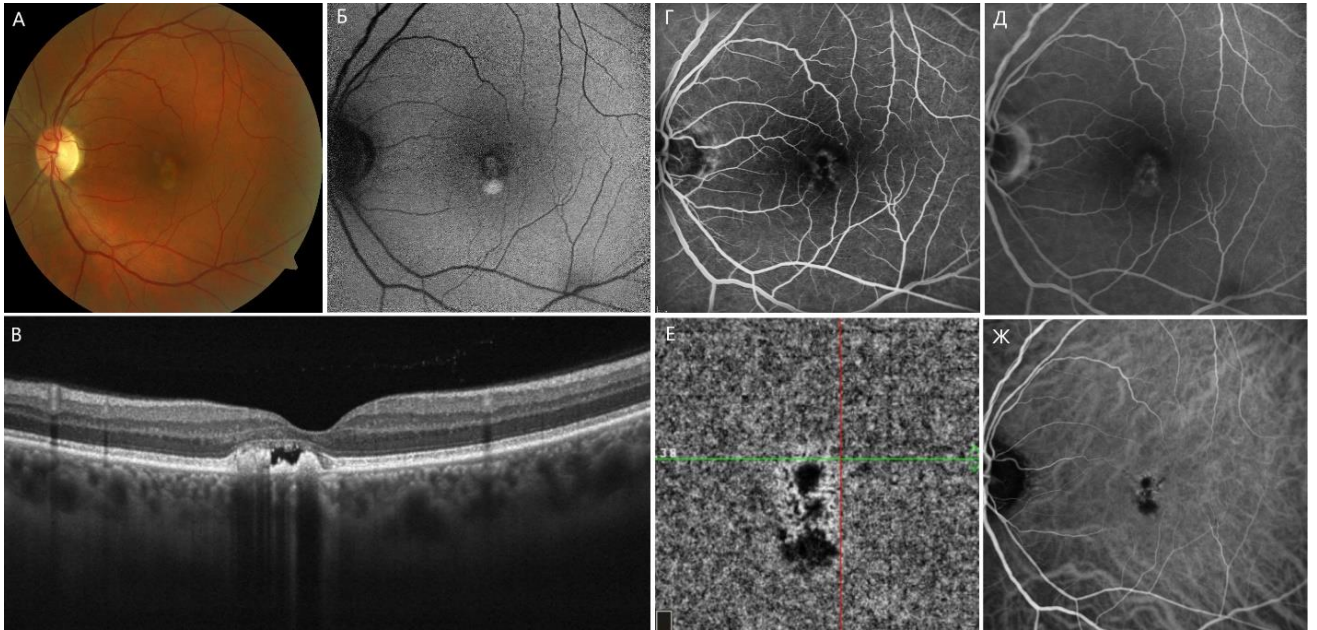


отобраны 5 лучших с наибольшими значениями площадей под характеристическими кривыми, а также с наиболее оптимальным набором неинвазивных диагностических исследований.

#### ***4.1.1 Модель с применением критериев полной мультимодальной диагностики***

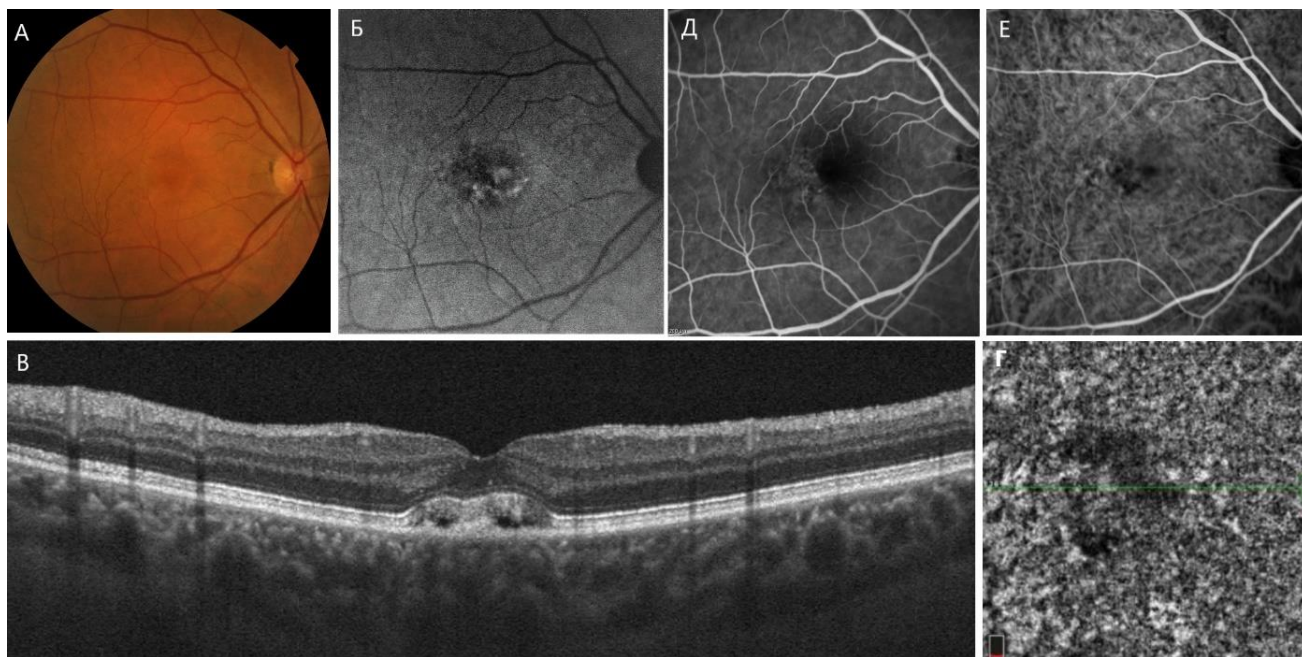
Целью данного этапа исследования стала разработатка математической модели дифференциальной диагностики ВД и хЦСХ с применением полного комплекса диагностических методов исследования: критериев анамнеза и стандартных методов исследования (визометрии, биомикроофтальмоскопии), а также критериев инвазивных и неинвазивных методов исследования (ОКТ, ОКТ-А, КВ-АФ, ФАГ, ИЗАГ) с учетом их установленной высокой диагностической информативности.

Иллюстрация результатов полного мультимодальной диагностики представлена на рисунках 21, 22.



А – фото сетчатки (в макуле светлый участок менее 1 диска зрительного нерва в диаметре, зона перераспределения пигмента); Б – КВ-АФ глазного дна (участок гиперАФ, окруженный кольцом гипоАФ с участком конфлюэнтной более интенсивной гиперАФ под ними, яркость гиперАФ – 3 по шкале Grayscale); В – структурная ОКТ (ОНЭ, гиперрефлективный частично резорбированный вителлиформный материал); Е – ОКТ-А (тень от ОНЭ с субретинальным материалом, разряжение хориокапиллярного слоя по краю ОНЭ в зонах атрофии РПЭ);  
 Ж – ИЗАГ (блок свечения в зоне отложения вителлиформного материала);  
 Г, Д – ФАГ артериовенозная фаза (блокирование свечения вителлиформным материалом) и фаза рециркуляции красителя, накоплением красителя в зоне нахождения вителлиформного материала).

Рисунок 21 – Пример мультимодальной диагностики пациента с ВД взрослых



А – фото сетчатки (в макуле светлый участок размером примерно 1 rd); Б – КВ-АФ глазного дна (фоновая гипоАФ, гиперАФ центральная конглоэнтная, диффузная гиперАФ по нижнему краю очага, яркость гиперАФ – 2 по шкале Grayscale); В – структурная ОКТ (ОНЭ, гиперрефлективные депозиты вдоль РПЭ, удлинение фоторецепторов, депозиты в виде «плотной бахромы», диффузно расширенные сосуды хориоидеи); Г – ОКТ-А (полутень от ОНЭ субретинальным материалом); Д – ФАГ (накопление красителя в височной парафовеолярной зоне из неопределяемого источника). Е – ИЗАГ средняя фаза (расширение хориоидальных сосудов, хориоидальная гиперпроницаемость).

### Рисунок 22 – Пример мультимодальной диагностики пациента с хЦСХ

В качестве **критериев анамнеза, стандартных методов обследования** были включены следующие: возраст, МКОЗ, наличие положительного семейного анамнеза заболевания, время появления первых жалоб, вовлечение контралатерального глаза.

В качестве критериев мультимодальных методов исследования были включены следующие: **критерии структурной ОКТ** (центральная толщина хориоидеи; высота отслойки нейроэпителия; кистовидная дегенерация нейроэпителия; расширенные сосуды слоя Галлера; снижение плотности хориокапилляров; диффузная/локальная дилатация сосудов Галлера; гиперрефлективность хориоидальных сосудов, наличие гиперрефлективных точек

в хориоидее; эрозия фоторецепторов; субретинальные депозиты массивные, в виде «сталактитов», «бахромы»; гиперрефлективные точки в нейроэпителии; симптом «двойного слоя»), **критерии ОКТ-А** (наличие ХНВ, относительная плотность сосудов поверхностного и глубокого сосудистых сплетений в парафовеа – в зоне между границей фовеа и окружностью диаметром 3 мм по квадрантам, площадь и периметр ФАЗ, относительная плотность капилляров в фовеа в зоне диаметром 1 мм, относительная плотность капилляров вокруг ФАЗ в зоне шириной 300 мкм), **критерии КВ-АФ** (АФ в виде трехслойного градиента; гиперАФ края очага; дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага; гиперАФ в виде звездчатой фигуры; гиперАФ в виде «полумесяца»; специфическая гиперАФ в виде «бус»; яркость гиперАФ), **критерии ФАГ** (гравитационные дорожки, накопление в ранней фазе в виде точек или пятен с небольшим постепенным накоплением красителя, активная точка просачивания, диффузное просачивание в поздней фазе с накоплением красителя, блок флюоресценции в зоне субретинального материала, накопление красителя в поздние фазы в зоне субретинального материала), **критерии ИЗАГ** (расширение сосудов слоя Галлера, гиперпроницаемость хориокапилляров с диффузным накоплением красителя, накопление красителя в средние фазы, контурирование сети новообразованных сосудов или бляшки с поздним окрашиванием, блок проникновения красителя).

Был проведен пошаговый регрессионный анализ (метод – прямой, условный), который завершился на 4 шаге. Хи-квадрат для предикторов равен 68,876 при 4 степенях свободы ( $p < 0,0001$ ), что означает, что по крайней мере хотя бы один из критериев связан с выявлением ВД. Коэффициент детерминации  $R^2 = 67,7\%$ . Таблица 13, приведенная ниже, представляет информацию о каждой переменной в модели.

Таблица 13 – Результат исследования взаимосвязи между наступлением ВД и отобранными критериями

Переменные в уравнении	Оценка параметра В	Стд. ошибка	ХИ-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости, р	Отношение шансов (Exp(B))	95% Дов. интервал для EXP(B)	
						нижняя	верхняя
ВПЖ	2,819	1,075	6,881	0,009	16,758	2,039	137,704
ДАФ	-3,858	1,871	4,252	0,039	0,021	0,001	0,826
ГХ	-5,276	1,958	7,262	0,007	0,005	0,000	0,237
НК	3,718	1,475	6,357	0,012	41,183	2,288	741,261

Из таблицы 13 видно, что каждый из критериев независимо связан с выявлением ВД.

Была получена формула для вычисления вероятности выявления заболевания ВД:

$$V_{\text{П}} = 1 / (1 + 2,72^{-(2,819 \times \text{ВПЖ} - 3,858 \times \text{ДАФ} - 5,276 \times \text{ГХ} + 3,718 \times \text{НК})}), \quad (1)$$

где ВПЖ – время появления первых жалоб;

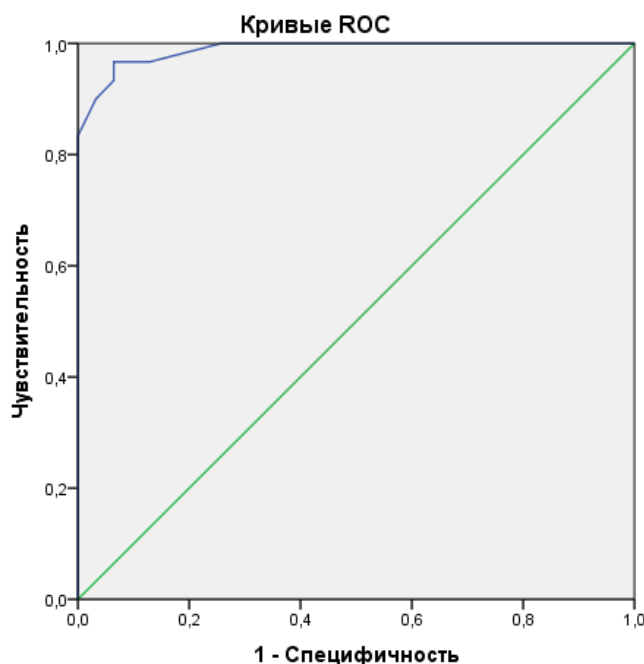
ДАФ – дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага;

ГХ – гиперпроницаемость хориокапилляров по данным ИЗАГ;

НК – накопление красителя в поздние фазы ФАГ в зоне субретинального материала.

Данная модель при стандартном пороге классификации  $p=0,5$  имеет точность – 95,1%, чувствительность – 96,7%, специфичность – 93,5%.

Для исследования прогностической ценности полученной экспертной модели был проведен ROC-анализ. Итоговые данные ROC-анализа представлены в таблице 14. ROC-кривая модели представлена на рисунке 23.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 23 – ROC-кривая для модели полной мультимодальной диагностики

Качество распознавания модели, оцениваемое по площади под характеристической кривой, составило 0,989, что определяется как «отличное», таблица 14 [21].

Таблица 14 – Итоговые данные ROC-анализа экспертной модели

Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой, у.е.	Асимптотический 95% доверительный интервал	Оптимальный порог классификации, p
96,7	95,5	0,989	(0,971;1,0)	0,5

На основании полученных данных возможен вывод о достаточной достоверности полученной модели полной мультимодальной диагностики и возможности ее применения для прогнозирования наступления ВД.

#### **4.1.2 Модель 1 с применением критериев структурной оптической когерентной томографии**

На следующем этапе исследования были созданы модели дифференциальной диагностики ВД и хЦСХ с использованием комбинаций неинвазивных методов исследования, среди которых выбрана оптимальная с наибольшей прогностической ценностью.

Для модели 1 в качестве предикторов рассматривались критерии анамнеза, стандартных методов обследования, а также критерии структурной ОКТ, описанные в главе 4.1.1

Для оценки вероятности наступления заболевания у каждого пациента на основании критериев, полученных при выполнении предварительных исследований, использовался метод бинарной логистической регрессии. С этой целью был проведен пошаговый регрессионный анализ (метод – прямой, условный), который завершился на 5 шаге. Вероятность наступления заболевания пациента вычисляли по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad (2)$$

где  $P$  – вероятность заболевания 1 пациента;

$e$  – основание натурального логарифма;

$z$  – логит.

Для нахождения логита решалось уравнение регрессии по формуле:

$$Z = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_xX_n, \quad (3)$$

где  $b_0$  – константа;

$b_1, b_2, b_x$  – коэффициент регрессии;

$X_1, X_2, X_3$  – значение независимых переменных (предиктор).

Прогностическую оценку модели логистической регрессии проводили при помощи ROC-анализа, определяли оптимальную точку отсечения и вычисляли чувствительность и специфичность для полученной модели.

ХИ-квадрат для предикторов оказался равен 48,333 при 5 степенях свободы ( $p < 0,0001$ ), что означает, что по крайней мере хотя бы один из предикторов связан с выявлением ВД. Коэффициент детерминации  $R^2 = 54,7\%$ . Таблица 15, приведенная ниже, представляет информацию о каждой переменной в представленной модели.

Таблица 15 – Результат исследования взаимосвязи между наступлением ВД и отобранными критериями

Переменные в уравнении	Оценка параметра В	Стд. ошибка	ХИ-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости, p	Отношение шансов (Exp(B))	95% Дов. интервал для EXP(B)	
						нижняя	верхняя
МКОЗ	-3,725	1,361	7,490	0,006	0,024	0,002	0,347
ВПЖ	3,229	0,979	10,888	0,001	25,250	3,710	171,857
ГХТ	-2,106	0,987	4,557	0,033	0,122	0,018	0,842
ЭФ	-3,046	1,169	6,792	0,009	0,048	0,005	0,470
МД	3,042	1,172	6,742	0,009	20,953	2,108	208,247

Из данных, представленных в таблице 15 видно, что каждый из критериев: МКОЗ ( $p = 0,006$ ), время появления первых жалоб ( $p = 0,001$ ), гиперрефлективность хориоидальных сосудов/гиперрефлективные точки в хориоиде ( $p = 0,033$ ), эрозия фоторецепторов ( $p = 0,009$ ), массивные депозиты ( $p = 0,009$ ) независимо связаны с выявлением ВД. Например, отношение шансов 20,953 для МД означает, что риск наступления заболевания 1 увеличивается в 20,96 раза при увеличении показателя МД на 1.

Была получена формула для вычисления вероятности выявления ВД 1 ( $B_1$ ):



$$B_1 = 1 / (1 + 2,72^{-(-3,725 \times \text{МКОЗ} + 3,229 \times \text{ВПЖ} - 2,106 \times \text{ГХТ} - 3,046 \times \text{ЭФ} + 3,042 \times \text{МД})}), \quad (4)$$

где ВПЖ – время появления первых жалоб;

ГХТ – гиперрефлективность хориоидальных сосудов, наличие гиперрефлективных точек в хориоидее;

ЭФ – эрозия фоторецепторов;

МД – массивные субретинальные депозиты.

После введения данных пациента и решения уравнения определяется вероятность выявления ВД. Данная модель при стандартном пороге классификации  $p=0,5$  имеет точность – 85,2%, чувствительность – 86,7%, специфичность – 83,9%.

Качество распознавания модели оценивалось по площади под характеристической кривой [21]. Для полученной модели (1) площадь под характеристической кривой была больше 0,9, что говорит о «отличном» качестве математической модели, таблица 16.

Для исследования прогностической ценности полученной модели (1) был проведен ROC-анализ. Итоговые данные ROC-анализа представлены в таблице 16. ROC-кривая модели представлена на рисунке 24.

Таблица 16 – Итоговые данные ROC-анализа для модели 1

Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой, у.е.	Асимптотический 95% доверительный интервал	Оптимальный порог классификации, p
86,7	83,9	0,946	(0,893;0,999)	0,5

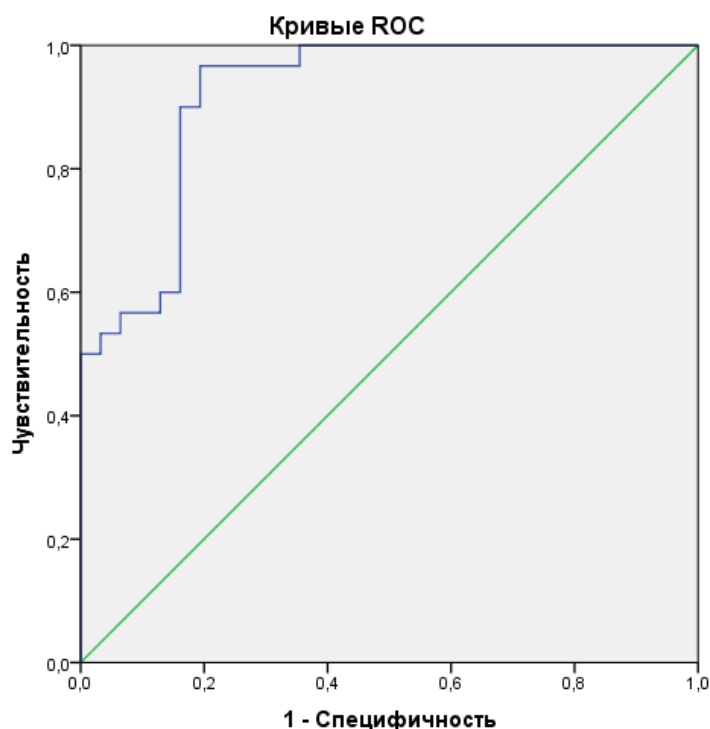


Рисунок 24 – ROC-кривая для модели (1)

На основании полученных данных был сделан вывод о достаточной адекватности полученной модели (1) и возможности ее применения для прогнозирования выявления ВД.

#### ***4.1.3 Модель 2 с применением критериев структурной оптической когерентной томографии, оптической когерентной ангиографии***

На следующем этапе исследования была создана модель дифференциальной диагностики ВД и хЦСХ с использованием комбинации критериев структурной ОКТ и ОКТ-А.

Для модели 2 в качестве предикторов рассматривались критерии анамнеза, стандартных методов обследования, а также критерии структурной ОКТ, ОКТ-А, описанные в главе 4.1.1.

Был проведен пошаговый регрессионный анализ, который завершился на 4 шаге. Хи-квадрат для предикторов равен 32,793 при 4 степенях свободы ( $p < 0,0001$ ), что означает, что по крайней мере хотя бы один из критериев связан с выявлением ВД. Коэффициент детерминации  $R^2 = 41,6\%$ . Таблица, приведенная ниже, представляет информацию о каждой переменной в модели.

Из данных, приведенных в таблице 17 видно, что каждый из критериев независимо связан с выявлением ВД.

Таблица 17 – Результат исследования взаимосвязи между наступлением ВД и отобранными критериями

Переменные в уравнении	Оценка параметра В	Стд. ошибка	Хи-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости, p	Отношение шансов (Exp(B))	95% Дов. интервал для EXP(B)	
						нижняя	верхняя
МКОЗ	-2,966	1,133	6,853	0,009	0,052	0,006	0,475
МД	2,215	0,909	5,935	0,015	9,161	1,542	54,435
БИН	1,927	0,693	7,736	0,005	6,868	1,767	26,703
ДС	-2,819	0,897	9,885	0,002	0,060	0,010	0,346

Была получена формула для вычисления вероятности выявления ВД:

$$V_2 = 1 / (1 + 2,72^{-(-2,966 \times \text{МКОЗ} + 2,215 \times \text{МД} + 1,927 \times \text{ВКГ} - 2,819 \times \text{ДС})}), \quad (5)$$

где МД – массивные депозиты;

ВКГ – вовлечение контралатерального глаза;

ДС – симптом «двойного слоя».

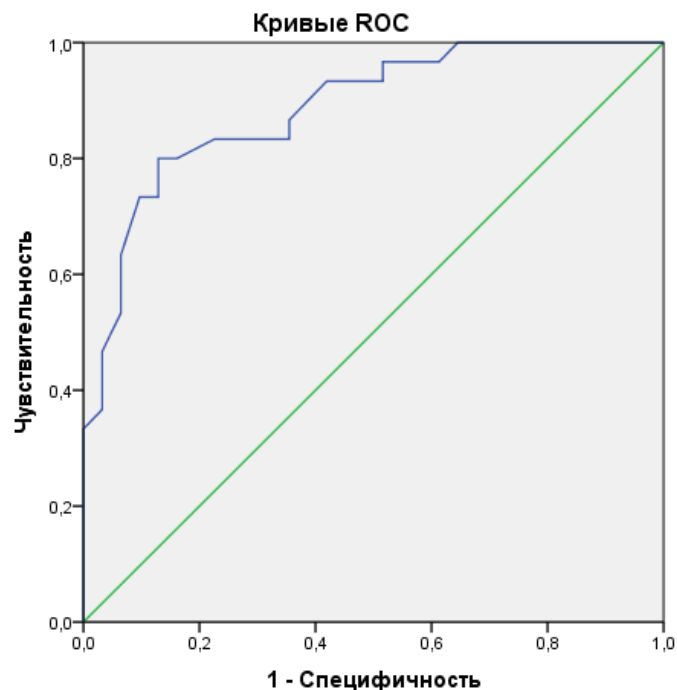
Критерии ОКТ-А не вошли в формулу, как менее значимые.

Данная модель при стандартном пороге классификации  $p = 0,5$  имеет точность – 78,7%, чувствительность – 83,3%, специфичность – 74,2%.

Для исследования прогностической ценности полученной модели (2) был проведен ROC-анализ. Итоговые данные ROC-анализа представлены в таблице 18. ROC-кривая модели представлена на рисунке 25. Качество распознавания модели оценивали по площади под характеристической кривой, при полученном значении в диапазоне от 0,89 до 1,0 качество модели определили как «очень хорошее» [21].

Таблица 18 – Итоговые данные ROC-анализа для модели 2

Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой, у.е.	Асимптотический 95% доверительный интервал	Оптимальный порог классификации, р
83,3	74,2	0,888	(0,807;0,969)	0,5



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 25 – ROC-кривая для модели (2)

На основании полученных данных возможен вывод о достаточной адекватности полученной модели (2) и возможности ее применения для

прогнозирования наступления заболевания 1. Однако по своей прогностической ценности, несмотря на включение критериев ОКТ-А, модель проигрывает модели 1, основанной на критериях структурной ОКТ.

#### ***4.1.4 Модель 3 с применением критериев структурной оптической когерентной томографии и коротковолновой аутофлюоресценции***

На следующем этапе исследования была создана модель дифференциальной диагностики ВД и хЦСХ с использованием критериев структурной ОКТ и КВ-АФ.

Для модели 3 в качестве предикторов рассматривались критерии анамнеза, стандартных методов обследования, а также критерии структурной ОКТ, КВ-АФ, описанные в главе 4.1.1.

Был проведен пошаговый регрессионный анализ, который завершился на 3 шаге. Хи-квадрат для предикторов равен 51,361 при 3 степенях свободы ( $p < 0,0001$ ), что означает, что по крайней мере хотя бы один из предикторов связан с выявлением ВД. Коэффициент детерминации  $R^2 = 56,9\%$ . Таблица 19, приведенная ниже, представляет информацию о каждой переменной в модели.

Таблица 19 – Результат исследования взаимосвязи между наступлением ВД и отобранными критериями

Переменные в уравнении	Оценка параметра В	Стд. ошибка	Хи-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости, р	Отношение шансов (Exp(B))	95% Дов. интервал для EXP(B)	
						нижняя	верхняя
МКОЗ	-4,540	1,734	6,854	0,009	0,011	0,000	0,319
ДАФ	-4,937	1,397	12,495	0,000	0,007	0,000	0,111
АФЯ	1,431	,447	10,255	0,001	04,182	1,742	10,041

Из таблицы 19 видно, что в данной модели каждый из критериев независимо связан с заболеванием.

Была получена формула для вычисления вероятности выявления заболевания ВД:

$$B_3 = 1 / (1 + 2,72^{-(-4,540 \times \text{МКОЗ} - 4,937 \times \text{ДАФ} + 1,431 \times \text{АФЯ})}), \quad (6)$$

где ДАФ – дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага;

АФЯ – яркость гиперАФ.

Критерии структурной ОКТ не вошли в формулу, как менее значимые.

Данная модель при стандартном пороге классификации  $p=0,5$  имеет точность – 93,4%, чувствительность – 93,3%, специфичность – 93,5%.

Для исследования прогностической ценности полученной модели (3) был проведен ROC-анализ. Итоговые данные ROC-анализа представлены в таблице 20. ROC-кривая модели представлена на рисунке 26. Качество распознавания модели оценивали по площади под характеристической кривой, для полученной модели (3) площадь под характеристической кривой была больше 0,9, что говорит о «отличном» качестве математической модели, таблица 20.

Таблица 20 – Итоговые данные ROC-анализа модели 3

Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой, у.е.	Асимптотический 95% доверительный интервал	Оптимальный порог классификации, p
93,3	93,5	0,955	(0,907;1,0)	0,5

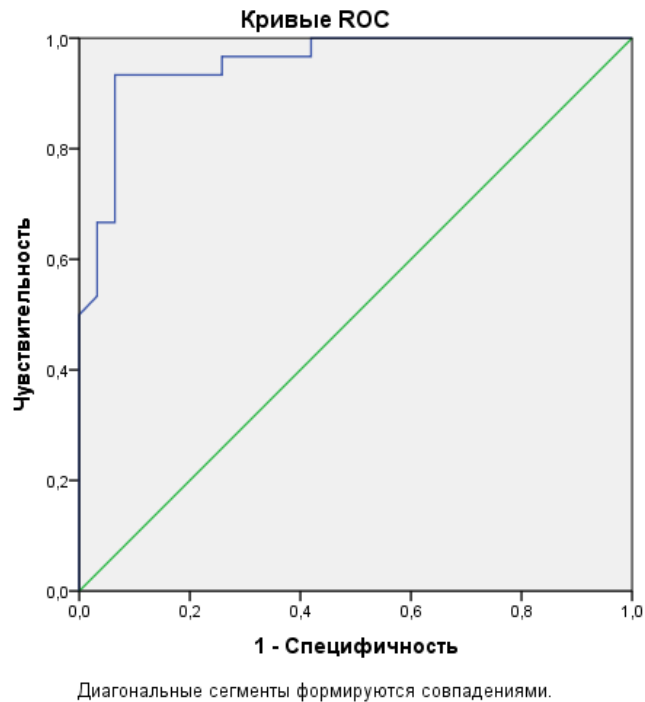


Рисунок 26 – ROC-кривая для модели (3)

На основании полученных данных был сделан вывод о достаточной адекватности полученной модели (3) и возможности ее применения для прогнозирования ВД у взрослых.

#### ***4.1.5 Модель 4 с применением критериев структурной оптической когерентной томографии, оптической когерентной ангиографии, коротковолновой аутофлюоресценции***

На следующем этапе исследования были создана модель дифференциальной диагностики ВД и хЦСХ с использованием критериев структурной ОКТ, ОКТ-А и КВ-АФ.

Для модели 4 в качестве предикторов рассматривались критерии анамнеза, стандартных методов обследования, а также критерии структурной ОКТ, ОКТ-А, КВ-АФ, описанные в главе 4.1.1.

Был проведен пошаговый регрессионный анализ, который завершился на 4 шаге. Хи-квадрат для предикторов равен 63,167 при 4 степенях свободы ( $p < 0,0001$ ), что означает, что по крайней мере хотя бы один из критериев связан с выявлением ВД. Коэффициент детерминации  $R^2 = 64,5\%$ . Таблица 21, приведенная ниже, представляет информацию о каждой переменной в модели.

Таблица 21 – Результат исследования взаимосвязи между наступлением ВД и отобранными критериями

Переменные в уравнении	Оценка параметра В	Стд. ошибка	Хи-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости, р	Отношение шансов (Exp(B))	95% Дов. интервал для EXP(B)	
						нижняя	верхняя
МД	4,984	1,852	7,240	0,007	146,123	3,872	5514,582
ВПЖ	2,794	1,022	7,478	0,006	16,346	2,206	121,089
ДАФ	-5,107	1,648	9,600	0,002	0,006	0,000	0,153
АФБ	4,062	2,023	4,030	0,045	58,085	1,101	3065,066

Из таблицы 21 видно, что каждый из критериев независимо связан с заболеванием.

Была получена формула для вычисления вероятности выявления ВД:

$$V_4 = 1 / (1 + 2,72^{-(4,4984 \times \text{МД} + 2,794 \times \text{ВПЖ} - 5,107 \times \text{ДАФ} + 4,062 \times \text{АФБ})}), \quad (7)$$

где МД – массивные депозиты;

ВПЖ – время появления первых жалоб;

ДАФ – дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага;

АФБ – специфическая гиперАФ в виде бус.

Критерии ОКТ-А не вошли в формулу, как менее значимые.

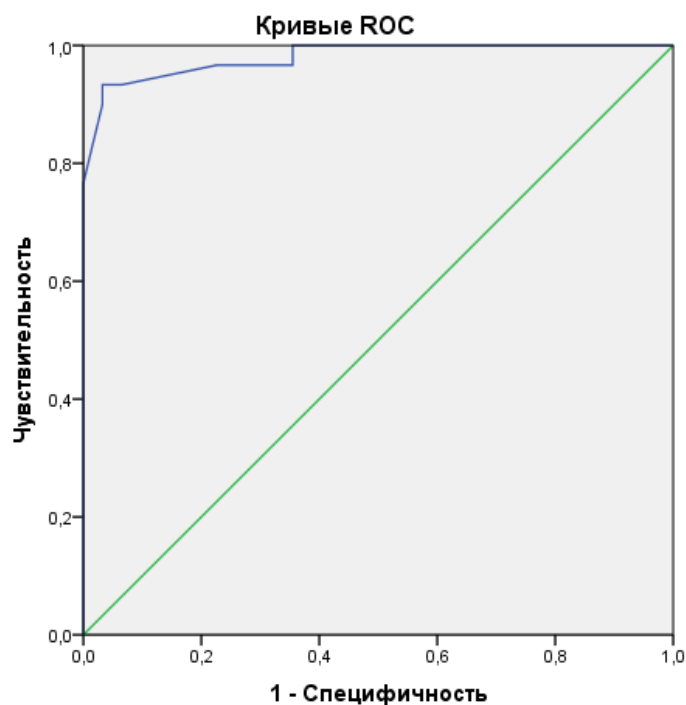
Данная модель при стандартном пороге классификации  $p = 0,5$  имеет точность – 95,1%, чувствительность – 93,3%, специфичность – 96,8%.



Для исследования прогностической ценности полученной модели (4) был проведен ROC-анализ. Итоговые данные ROC-анализа представлены в таблице 22. ROC-кривая модели представлена на рисунке 27. Качество распознавания модели оценивалось по площади под характеристической кривой, для полученной модели (4) площадь под характеристической кривой была больше 0,9, что говорит о «отличном» качестве математической модели, таблица 22.

Таблица 22 – Итоговые данные ROC-анализа модели 4

Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой, у.е.	Асимптотический 95% доверительный интервал	Оптимальный порог классификации, p
93,3	96,8	0,98	(0,952;1,0)	0,5



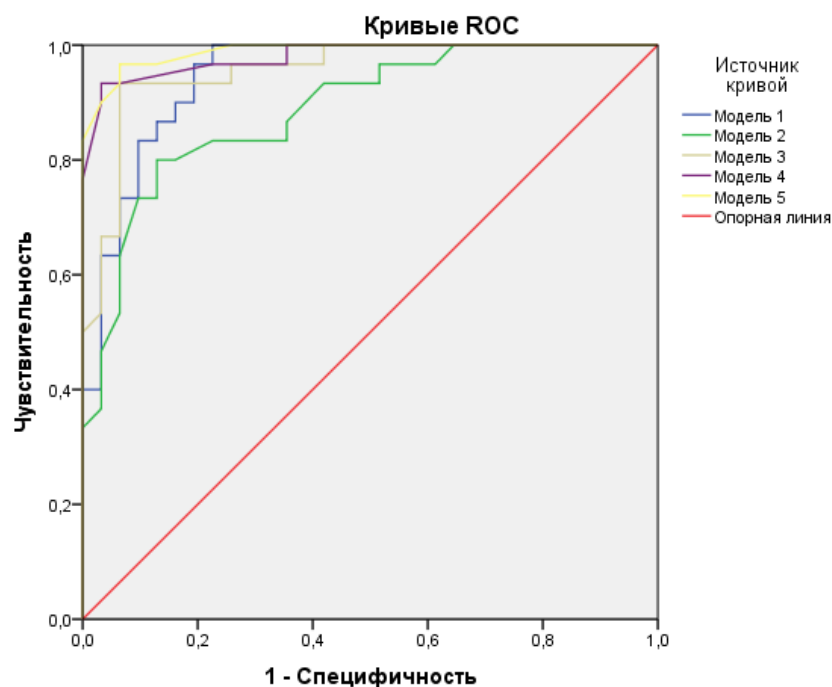
Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 27 – ROC-кривая для модели (4)

На основании полученных данных возможен вывод о достаточной адекватности полученной модели (4) и возможности ее применения для прогнозирования выявления ВД.

### 4.1.6 Анализ использования формул

ROC кривые полученных моделей представлены на рисунке 28.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Модель 1 – критерии структурной ОКТ; Модель 2 – критерии структурной ОКТ, ОКТ-А; Модель 3 – критерии структурной ОКТ, КВ-АФ; Модель 4 – критерии структурной ОКТ, ОКТ-А, КВ-АФ; Модель 5 (модель полной мультимодальной диагностики) – критерии структурной ОКТ, ОКТ-А, КВ-АФ, ФАГ, ИЗАГ.

Рисунок 28 – ROC – кривые полученных моделей

Для вычисления вероятности выявления ВД были использованы формулы, полученные в регрессионном анализе для каждой модели. Результат вычислений по формуле от 0,5 до 1,0 свидетельствует о вероятном наличии у пациента ВД взрослых, от 0,0 до 0,5 – о вероятном наличии хЦСХ. Результаты чувствительности, специфичности, точности моделей представлены в таблицах 23, 24. Время появления первых зрительных жалоб в некоторых случаях улучшало модель, в некоторых не влияло или ухудшало ее.

Таблица 23 – Сводные данные полученных моделей. Результат исследования взаимосвязи между наступлением ВД и отобранными критериями в различных моделях.

Модели	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой, у.е.	Асимптотический 95% доверительный интервал	Оптимальный порог классификации, p
Полная диагностика	96,7	95,5	<b>0,989</b>	(0,971;1,0)	0,5
1	86,7	83,9	<b>0,946</b>	(0,893;0,999)	
2	83,3	74,2	<b>0,888</b>	(0,807;0,969)	
3	93,3	93,5	<b>0,955</b>	(0,907;1,0)	
4	93,3	96,8	<b>0,98</b>	(0,952;1,0)	

Таблица 24 – Сводные данные полученных моделей\*

<b>Модель полной мультимодальной критерии:</b> возраст, время появления первых жалоб, семейный анамнез, вовлечение контралатерального глаза, МКОЗ, <b>критерии структурной ОКТ, ОКТ-А, КВ-АФ, ФАГ, ИЗАГ</b>	Значимые переменные в уравнении регрессии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• время появления первых жалоб</li> <li>• дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки/ участки вне основного очага</li> <li>• гиперпроницаемость хориокапилляров по данным ИЗАГ</li> <li>• накопление красителя в поздние фазы ФАГ в зоне субретинального материала</li> </ul>
	Чувствительность	96,7%
	Специфичность	93,5%
	Точность	95,1%
	Площадь под кривой	0,989 (0,971;1,00)
Необходимые исследования для применения формулы	<b>КВ-АФ, ФАГ, ИЗАГ</b>	

## Продолжение таблицы 24

Формула вычисления вероятности выявления ВД.	$V_{II} = 1 / (1 + 2,72^{-(2,819 \times \text{ВПЖ} - 3,858 \times \text{ДАФ} - 5,276 \times \text{ГХ} + 3,718 \times \text{НК})})$	
<b>Модель 1</b> <u>критерии:</u> возраст, ВПЖ, семейный анамнез, вовлечение контралатерального глаза, МКОЗ, <b>критерии структурной ОКТ</b>	Значимые переменные в уравнении регрессии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• МКОЗ</li> <li>• время появления первых жалоб</li> <li>• гиперрефлективность хориоидальных сосудов/ гиперрефлективные точки в хориоидее</li> <li>• эрозия фоторецепторов</li> <li>• массивные субретинальные депозиты</li> </ul>
	Чувствительность	86,7%
	Специфичность	83,9%
	Точность	85,2%
	Площадь под кривой	0,946 (0,893;0,999)
	Необходимые исследования для применения формулы	<b>структурная ОКТ</b>
Формула вычисления вероятности выявления ВД.	$V_{I} = 1 / (1 + 2,72^{-(3,725 \times \text{МКОЗ} + 3,229 \times \text{ВПЖ} - 2,106 \times \text{ГХС} - 3,046 \times \text{ЭФ} + 3,042 \times \text{МД})})$	
<b>Модель 2</b> <u>критерии:</u> возраст, семейный анамнез, вовлечение контралатерального глаза, МКОЗ, <b>критерии структурной ОКТ, ОКТ-А</b>	Значимые переменные в уравнении регрессии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• МКОЗ</li> <li>• массивные субретинальные депозиты</li> <li>• вовлечение контралатерального глаза</li> <li>• симптом «двойного слоя»</li> </ul>
	Чувствительность	83,3%
	Специфичность	74,2%
	Точность	78,7%
	Площадь под кривой	0,888 (0,807;0,969)
	Необходимые исследования для применения формулы	<b>структурная ОКТ</b>
Формула вычисления вероятности выявления ВД.	$V_{2} = 1 / (1 + 2,72^{-(2,966 \times \text{МКОЗ} + 2,215 \times \text{МД} + 1,927 \times \text{ВКГ} - 2,819 \times \text{ДС})})$	

## Продолжение таблицы 24

<b>Модель 3</b> <u>критерии:</u> возраст, семейный анамнез, вовлечение контралатерального глаза, МКОЗ, <b>критерии структурной ОКТ, КВ-АФ</b>	Значимые переменные в уравнении регрессии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• МКОЗ</li> <li>• дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки/ участки вне основного очага</li> <li>• яркость гиперАФ</li> </ul>
	Чувствительность	93,3%
	Специфичность	93,5%
	Точность	94,4%
	Площадь под кривой	0,955 (0,907;1,00)
	Необходимые исследования для применения формулы	<b>КВ-АФ</b>
Формула вычисления вероятности выявления ВД.	$V_3 = 1 / (1 + 2,72^{-(4,540 \times \text{МКОЗ} - 4,937 \times \text{ДАФ} + 1,431 \times \text{АФЯ})})$	
<b>Модель 4</b> <u>критерии:</u> возраст, время появления первых жалоб, семейный анамнез, вовлечение контралатерального глаза, МКОЗ, <b>критерии структурной ОКТ, ОКТ-А, КВ-АФ</b>	Значимые переменные в уравнении регрессии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• массивные субретинальные депозиты</li> <li>• время появления первых жалоб</li> <li>• дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки/ участки вне основного очага</li> <li>• гиперАФ в виде «бус»</li> </ul>
	Чувствительность	93,3%
	Специфичность	96,8%
	Точность	95,1%
	Площадь под кривой	0,980 (0,952;1,00)
	Необходимые исследования для применения формулы	<b>структурная ОКТ, КВ-АФ</b>
Формула вычисления вероятности выявления ВД.	$V_4 = 1 / (1 + 2,72^{-(4,4984 \times \text{МД} + 2,794 \times \text{ВПЖ} - 5,107 \times \text{ДАФ} + 4,062 \times \text{АФБ})})$	
Примечание – * – ВПЖ – время появления первых жалоб; ГХС – гиперрефлексивность хориоидальных сосудов, наличие гиперрефлексивных точек в хориоидее; ЭФ – эрозия фоторецепторов; МД – массивные субретинальные депозиты; ВКГ – вовлечение контралатерального глаза; ДС – симптом «двойного слоя»; ДАФ – дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага; АФЯ – яркость гиперАФ; АФБ – гиперАФ в виде «бус»; ГХ – гиперпроницаемость хориокапилляров по данным ИЗАГ; НК – накопление красителя в поздние фазы ФАГ в зоне субретинального материала.		

Детальная оценка структурной ОКТ высокого разрешения, позволяющая определить наличие или отсутствие гиперрефлективности хориоидальных сосудов и/или гиперрефлективных точек в хориоиде, эрозию фоторецепторов, массивные субретинальные депозиты, данные тщательно собранного анамнеза и визометрии, дают возможность применения модели 1 для оценки вероятности выявления ВД взрослых (модель 1, чувствительность – 86,7% площадь под кривой 0,946).

Включение в арсенал диагностических средств ОКТ-А с оценкой указанных выше критериев (модель 2), показало, что они оказались менее значимыми и, в связи с этим, не вошли в формулу вероятности выявления заболевания, а сама модель дала худший результат в отношении прогнозирования (чувствительность – 83,3%, площадь под кривой 0,888).

Усиление модели 1 результатами КВ-АФ с оценкой предложенных нами критериев (модель 3) показало, что данные структурной ОКТ оказались менее значимыми по сравнению с критериями, оцененными при проведении КВ-АФ, в связи с чем они не вошли в формулу вероятности выявления заболевания. Тем не менее, данная модель продемонстрировала более высокие показатели чувствительности (93,3%), специфичности и точности по сравнению с моделью 1, площадь под кривой составила 0,955. Полученные данные показали, что для проведения дифференциальной диагностики нет необходимости проведения детальной оценки структурной ОКТ, а достаточно данных КВ-АФ с оценкой предложенных критериев. При этом структурная ОКТ необходима только для определения наличия ОНЭ.

В модель 4 нами были включены критерии структурной ОКТ, ОКТ-А, КВ-АФ, что максимально улучшило ее качество (чувствительность 93,3%, площадь под кривой 0,980) среди моделей с использованием неинвазивных методов исследования. При этом в формулу вероятности выявления заболевания критерии ОКТ-А не вошли как менее значимые, упрощая мультимодальную диагностику до выполнения структурной ОКТ и КВ-АФ.

У модели полной мультимодальной диагностики качество оказалось самым высоким из всех представленных выше (чувствительность 96,7%, площадь под кривой 0,989). При этом в формулу вероятности выявления вошли только критерии КВ-АФ, ФАГ, ИЗАГ как более значимые. При использовании данной модели структурная ОКТ должна быть выполнена только для определения наличия ОНЭ.

На основании данных чувствительности, специфичности, площади под характеристическими кривыми можно сделать вывод о достаточной адекватности полученных моделей и возможности применения их для оценки вероятности выявления заболеваний с высокой точностью. Для четырёх моделей площади под характеристическими кривыми были больше 0,9, что говорит об их «отличном» качестве.

***4.1.7. Алгоритм дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофия, встречающихся у взрослых и хронической центральной серозной хориоретинопатии***

На следующем этапе работы был предложен алгоритм дифференциальной диагностики, включающий анализ критериев неинвазивных методов исследования (ОКТ, КВ-АФ) на основе формулы модели 4, наиболее приближенной по информативности к модели полной мультимодальной диагностики (рисунок 29).

$$B_4 = 1 / (1 + 2,72^{-(4,4984 \times \text{МД} + 2,794 \times \text{ВПЖ} - 5,107 \times \text{ДАФ} + 4,062 \times \text{АФБ})})$$

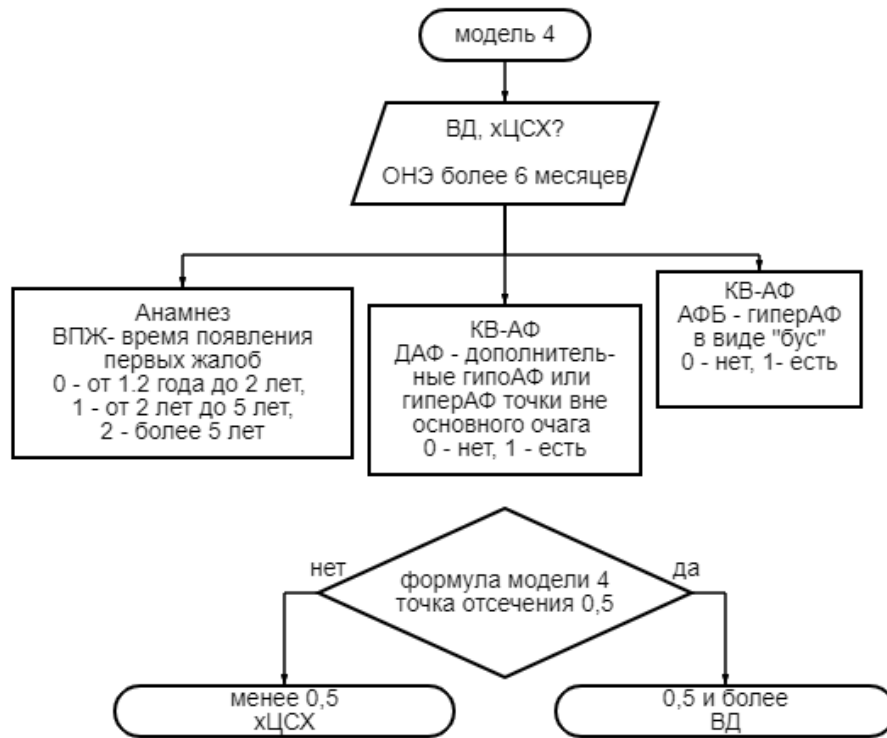


Рисунок 29 – Алгоритм дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий у взрослых пациентов и хронической центральной серозной хориоретинопатии

Таким образом, в клинической практике возможно использование всех описанных моделей дифференциальной диагностики ВД и хЦСХ за исключением модели 2, в которой использование данных ОКТ-А ухудшило ее прогноз.

Модель 1 может быть предложена клиникам, оснащенным оптическими когерентными томографами высокого разрешения. Модель 3 потребует наличия возможности выполнения КВ-АФ и проведения структурной ОКТ даже невысокого разрешения.

Модель 4 максимально приближена по своей информативности к модели полной мультимодальной диагностики, она будет доступна при наличии оптического когерентного томографа высокого разрешения и фундус-камеры для проведения КВ-АФ. Эта модель дифференциальной диагностики является оптимальной благодаря высоким показателям прогнозирования, а также включения критериев невазивных методов исследования, что позволяет поставить диагноз более простым и малозатратным способом.



## ***4.2. Оценка эффективности разработанных математических моделей, онлайн калькуляторы формул***

Целью заключительного этапа работы стала оценка эффективности разработанных формул дифференциальной диагностики ВД взрослых пациентов и хЦСХ.

Для этого необходимо было оценить эффективность формул моделей методом верификации, а также предложить удобный способ решения уравнения.

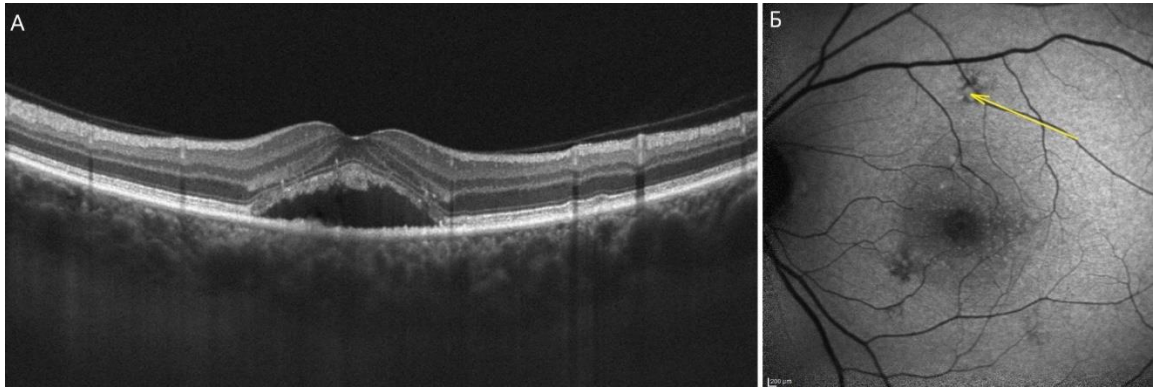
### ***4.2.1 Верификация формулы модели 4 с применением критериев структурной оптической когерентной томографии и коротковолновой аутофлюоресценции***

С целью верификации формул были обследованы 29 пациентов (29 глаз), из них 14 (48,3%) женщин и 15 (51,7%) мужчин с клинической картиной, требующей проведения дифференциальной диагностики между ВД взрослых и хЦСХ. После обследования пациентов по основному диагностическому алгоритму, представленному в главе 2, была диагностирована ВД взрослых у 15 человек (15 глаз) и хЦСХ у 14 человек (14 глаз). Полученные в исследовании данные были включены в формулу, после решения которого определялась вероятности наступления заболевания. При значении выражения 0,5 и больше, диагностировалась ВД взрослых, при значении менее 0,5 диагностировалась хЦСХ. Процент точного распознавания ВД взрослых составил 100%, процент распознавания хронической ЦСХ составил 93%.

Примеры применения формулы модели представлены на рисунках 30, 31.

В качестве примера использования формулы рассмотрим клинические случаи. Была выбрана формула вычисления вероятности выявления заболевания модели 4, как неинвазивной с наибольшей площадью под кривой 0,980.

*Клинический случай № 1.* Обследован пациент N, мужчина 57 лет. Пациент предъявлял жалобы на пятно перед левым глазом, снижение остроты зрения в течение 10 месяцев. На рисунке 30 приведены данные структурной ОКТ и КВ-АФ.



А – ОКТ высокого разрешения; Б – КВ-АФ, дополнительные гипоАФ точки вне основного очага отмечены желтой стрелкой.

Рисунок 30 – Пример применения формулы вычисления вероятности выявления ВД модели 4

Применяемая формула (4):

$$B_4 = 1 / (1 + 2,72^{-(4,4984 \times \text{МД} + 2,794 \times \text{ВПЖ} - 5,107 \times \text{ДАФ} + 4,062 \times \text{АФБ})}).$$

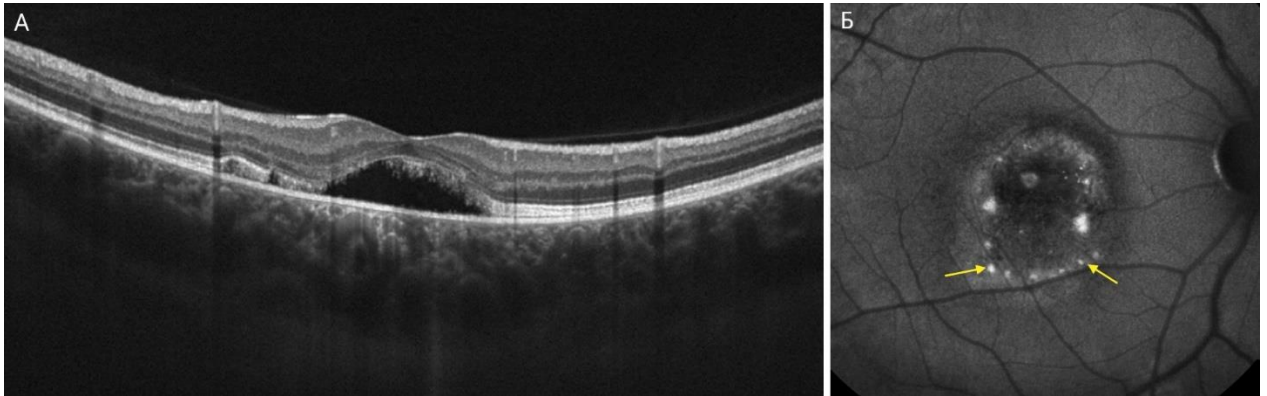
Обозначения: МД – массивные депозиты 0 – нет, 1 – есть; ВПЖ – время появления первых жалоб по результатам сбора анамнеза от 1/2 года до 2 лет – 0; от 2 лет до 5 – 1; более 5 лет – 2; ДАФ – дополнительные гипоАФ точки вне основного очага 0 – нет, 1 – есть; АФБ – гиперАФ в виде «бус» 0 – нет, 1 – есть. Данные подставляются в формулу как значения МД, ВПЖ, ДАФ, АФБ, уравнение решается.

В данном клиническом случае время появления первых жалоб менее 2 лет, обозначаем 0; массивные депозиты до данным ОКТ отсутствуют, обозначаем 0; дополнительные гипоАФ точки вне основного очага присутствуют, обозначаем 1; гиперАФ в виде «бус» отсутствует, обозначаем 0. Подставляем полученные данные в формулу.

$$B_4 = 1 / (1 + 2,72^{-(4,4984 \times 0 + 2,794 \times 0 - 5,107 \times 1 + 4,062 \times 0)}) = 0,006018.$$

При значении выражения 0,5 и более, диагностируется ВД взрослых, при значении менее 0,5 диагностируется ЦСХ. В данном примере получено значение менее 0,5, следовательно, диагностирована ЦСХ.

*Клинический случай № 2.* Обследована пациентка М, женщина, 54 года. Пациентка предъявляет жалобы на снижение остроты зрения в течение 4 лет. На рисунке 31 приведены данные структурной ОКТ и КВ-АФ.



А – ОКТ высокого разрешения; КВ-АФ, краевая гиперАФ в виде «буса» отмечена желтой стрелкой.

Рисунок 31 – Пример применения формулы вычисления вероятности выявления ВД модели 4

Время появления первых жалоб от 2 до 5 лет, обозначаем 1; массивные депозиты до данным ОКТ отсутствуют, обозначаем 0; дополнительные гипоАФ точки вне основного очага отсутствуют, обозначаем 0; краевая гиперАФ в виде «буса» присутствуют, обозначаем 1. Данные подставляются в формулу как значения МД, ВПЖ, ДАФ, АФБ, уравнение решается:

$$B_4 = 1 / (1 + 2,72^{-(4,4984 \times 0 + 2,794 \times 1 - 5,107 \times 0 + 4,062 \times 1)}) = 0,998948$$

В данном примере получено значение более 0,5, следовательно, диагностирована ВД взрослых.

#### 4.2.2 *Онлайн калькуляторы полученных формул вероятности выявления заболевания*

На следующем этапе работы были разработаны онлайн калькуляторы на базе программного обеспечения **Excel** для упрощения решения математического уравнения формул.

Онлайн калькулятор модели полной мультимодальной диагностики для вычисления вероятности выявления ВД и хЦСХ представлен на рисунке 32. Для активации таблицы необходимо дважды кликнуть левой кнопкой мыши.

В таблицу после ее активации необходимо ввести закодированные данные критериев: ВПЖ - время появления первых жалоб – (от 1/2 года до 2 лет – 0; от 2 лет до 5 – 1; более 5 лет – 2), ДАФ - дополнительные гипоАФ/гиперАФ точек или пятен вне основного очага (0 – нет, 1 – есть), ГХ – гиперпроницаемость хориокапилляров по данным ИЗАГ (0 – нет, 1 – есть), НК – накопление красителя в поздние фазы ФАГ в зоне субретинального материала (0 – нет, 1 – есть) После введения данных пациента необходимо кликнуть кнопкой мыши на ячейку «логит» для решения уравнения и определения группы 1 (ВД взрослых) или 2 (хЦСХ).

ФИО	ВПЖ	ДАФ	ГХ	НК	логит	е в степе	вероятно
Иванов	1	1	1	0	-6,315	552,8021	0,001806
Петров	0	1	1	1	-5,416	224,9774	0,004425

Рисунок 32 – Онлайн калькулятор на платформе программного обеспечения Excel модели полной мультимодальной диагностики для вычисления вероятности выявления ВД и хЦСХ (объяснение в тексте)

Онлайн калькулятор модели 1 для вычисления вероятности выявления ВД и хЦСХ представлен на рисунке 33. Для активации таблицы необходимо дважды кликнуть левой кнопкой мыши.

В таблицу после ее активации необходимо ввести закодированные данные критериев: МКОЗ, ВПЖ – время появления первых жалоб – (от 1/2 года до 2 лет – 0; от 2 лет до 5 – 1; более 5 лет – 2), ГХС - гиперрефлексивность хориоидальных сосудов, наличие гиперрефлексивных точек в хориоидее (0 – нет, 1 – есть), ЭФ – эрозия фоторецепторов (0- нет, 1- есть), МД – массивные депозиты (0 – -нет, 1 – есть). После введения данных пациента необходимо кликнуть кнопкой мыши на ячейку «логит» для решения уравнения и определения группы 1 (ВД взрослых) или 2 (хЦСХ).

ФИО	МКОЗ	ВПЖ	ГХС	ЭФ	МД	логит	е в степен	вероятно
Иванов	0,50	2	1	0	0	2,4895	0,082951	0,923402
Петров	0,95	1	1	0	0	-2,41575	11,19817	0,08198

Рисунок 33 – Онлайн калькулятор на платформе программного обеспечения Excel формулы 1 для вычисления вероятности выявления ВД и хЦСХ

Онлайн калькулятор модели 3 для вычисления вероятности выявления ВД и хЦСХ представлен на рисунке 34. Для активации таблицы необходимо дважды кликнуть левой кнопкой мыши.

В таблицу после ее активации необходимо ввести закодированные данные критериев: МКОЗ, ДАФ - дополнительные гипоАФ/гиперАФ точек или пятен вне основного очага (0 – нет, 1 – есть), АФЯ – яркость гиперАФ (4 – изображение с 0% содержанием черного цвета, 3 – изображение с 5-10% содержанием черного цвета, 2 – изображениям с 15-20% черного цвета, 1 – изображение с 25-30% черного цвета по таблице Grayscale, представленной в главе 2.2.3.2). После введения данных пациента необходимо кликнуть кнопкой мыши на ячейку «логит» для решения уравнения и определения группы 1 (ВД взрослых) или 2 (хЦСХ).

ФИО	МКОЗ	ДАФ	АФЯ	логит	е в степени -л	вероятно	группа (пр
Иванов	0,10	0	4	6,178	0,002074573	0,99793	1
Петров	0,1	1	3	-0,19	1,209249598	0,452642	2

Рисунок 34 – Онлайн калькулятор на платформе программного обеспечения Excel формулы 3 для вычисления вероятности выявления ВД и хЦСХ (объяснение в тексте)

Онлайн калькулятор модели 4 для вычисления вероятности выявления ВД и хЦСХ представлен на рисунке 35. Для активации таблицы необходимо дважды кликнуть левой кнопкой мыши.

В таблицу после ее активации необходимо ввести закодированные данные критериев: ВПЖ - время появления первых жалоб – (от 1/2 года до 2 лет – 0; от 2 лет до 5 – 1; более 5 лет – 2), МД ( ) – нет, 1 – есть); ДАФ – дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага (0 – нет, 1 – есть); АФБ – гиперАФ в виде «бус» (0 – нет, 1 – есть). После введения данных пациента необходимо кликнуть кнопкой мыши на ячейку «логит» для решения уравнения и определения группы 1 (ВД взрослых) или 2 (хЦСХ).

ФИО	ВПЖ	МД	ДАФ	АФБ	логит	е в степени -логи	вероятность	
Иванов И.И.	2	0	0	0	5,588	0,003742505	0,99627145	1
Петров П.П.	0	0	1	0	-5,107	165,1740886	0,00601779	2

Рисунок 35 – Онлайн калькулятор на платформе программного обеспечения Excel формулы 4 для вычисления вероятности выявления ВД и хЦСХ (объяснение в тексте)

Таким образом, была разработана оптимальная математическая модель дифференциальной диагностики ВД и хЦСХ, которой стала модель 4 с применением критериев неинвазивных методов исследования (структурной ОКТ, КВ-АФ).

Оценка эффективности разработанной математической модели была проведена методом верификации, процент распознавания ВД взрослых составил 100%, процент распознавания хЦСХ составил 93%.

Формулы математической модели полной мультимодальной диагностики, а также модели 1 (с применением критериев структурной ОКТ) и модели 3 (с применением критериев КВ-АФ) с разработанными онлайн калькуляторами также могут быть использованы в офтальмологической практике с учетом оснащенности клиник приборами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вителлиформные дистрофии у взрослых пациентов и хроническая центральная серозная хориоретинопатия проявляются на 5-6 декадах жизни, имеют много общих клинико-функциональных признаков, что повышает риск ошибочной постановки диагноза и выполнения пациентам с ВД лишних инвазивных лечебных процедур, таких как лазерное лечение, антиангиогенная терапия и других [210]. Частота диагностических ошибок по данным литературы составляет до 55% [85].

Оба заболевания протекают длительно, имеют патогенетические, клинические и инструментальные сходства. В частности, при обоих заболеваниях наблюдается длительно существующая ОНЭ с накоплением в субретинальном пространстве фагоцитов, макрофагов, наружных сегментов фоторецепторов, усиливающих аутофлюоресценцию [184].

Стремительное развитие технических возможностей визуализации структур глаза ввело в повседневную практику использование оптических когерентных томографов с улучшенной глубиной изображения, в том числе с использованием ангиомодуля. Такая техническая оснащенность создала плацдарм для изучения различных фенотипов с использованием новых морфометрических данных, поиска неинвазивных методов диагностики заболеваний.

Несмотря на то, что в литературе описаны клинические случаи ВД и хЦСХ, сложные в дифференциальной диагностике, источники эти немногочисленны [37, 46, 85, 153, 210, 214]. Кроме описания отдельных клинических случаев в литературе представлены общие рекомендации по дифференцировке заболеваний. В частности, предложено диагностировать ВД при отсутствии эффекта от проводимой ФДТ и антиангиогенной терапии у пациентов с длительно существующей серозной ОНЭ [46], в сложных случаях диагностики оценивать вовлеченность парного глаза, удлинение наружных сегментов фоторецепторов,



наличие вителлиформного материала вдоль линии РПЭ, гиперавтофлюоресценцию по краю ОНЭ [210].

Тем не менее, в литературных источниках не было обнаружено прямого сравнения двух групп заболеваний с описанием их дифференциальных признаков, а также разработанных алгоритмов их дифференциальной диагностики.

Актуальность и недостаточная изученность этой проблемы стали основанием для проведения данной работы, целью которой явилась разработка неинвазивной технологии дифференциальной диагностики хЦСХ и ВД, встречающихся у взрослых, на основе применения мультимодальных методов диагностического исследования.

Для достижения поставленной цели были поставлены задачи: на основании клинико-функциональных результатов исследования (биомикроофтальмоскопии, ОКТ структурной и в ангиорежиме, КВ-АФ) изучить распространенные формы вителлиформных дистрофий у взрослых пациентов с описанием их клинических особенностей и стадийности; на основании сравнительного анализа данных анамнеза, стандартных (визометрия, биомикроофтальмоскопия) и мультимодальных методов исследования взрослых пациентов (ОКТ структурная, ОКТ-А, КВ-АФ, ФАГ, ИЗАГ) с ВД и хЦСХ выявить дифференциально-диагностические критерии, значимые для ВД; на основании комплекса методов диагностического исследования (анамнестических данных, структурной ОКТ, ОКТ-А, КВ-АФ, ФАГ, ИЗАГ) методом ROC-анализа установить прогностическую ценность отдельных диагностических критериев в верификации ВД и хЦСХ; разработать оптимальную математическую модель и алгоритм мультимодальной дифференциальной диагностики хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформных дистрофий взрослых пациентов на основании комбинации различных методов исследования; оценить эффективность разработанной оптимальной математической модели дифференциальной диагностики ВД и хЦСХ методом верификации полученной формулы

Для выполнения поставленных задач был обследован 61 пациент, из них 32 женщины (52,5%) и 29 (47,5%) мужчин с клинической картиной, требующей

проведения дифференциальной диагностики между ВД взрослых и хЦСХ. Критериями включения в исследование было определено наличие жалоб пациента на снижение остроты зрения и/или пятна перед глазом и/или наличия метаморфопсий более полугода, наличие желтоватого очага в макулярной зоне по результатам офтальмобиомикроскопии, наличие длительно существующей ОНЭ, отложения депозитов или субретинального гиперрефлективного материала по данным ОКТ. Критериями исключения было определено наличие куполообразной отслойки РПЭ (часто встречающейся при ЦСХ), вителлиформная стадия для вителлиформной дистрофии Беста (простая в диагностике), отсутствие прозрачности оптических сред, другая патология макулярной зоны.

Офтальмологическое обследование включало сбор анамнеза (анамнез заболевания, анамнез жизни), проведение стандартных (визометрия с определением МКОЗ, биомикроофтальмоскопия) и мультимодальных методов исследования (ОКТ структурная, ОКТ-А, КВ-АФ, ФАГ, ИЗАГ).

После проведения комплекса исследований пациенты были поделены на 2 группы: с ВД взрослых 30 человек (30 глаз) и с хЦСХ 31 человек (31 глаз). Наряду с длительно существующей ОНЭ и отложением субретинального гиперрефлективного материала (депозитов) были определены критерии постановки диагноза из группы мультимодальных исследований. Патогномоничными критериями для постановки диагноза ВД взрослых считали наличие блока свечения по данным ИЗАГ и в ранней фазе ФАГ в зоне субретинального материала с постепенным накоплением красителя в этой же зоне по данным ФАГ в поздние фазы исследования. Критериями постановки диагноза хЦСХ считали наличие активных точек просачивания или зон просачивание из неопределяемого источника по данным ФАГ в сочетании с изменением РПЭ, расширением, гиперпроницаемостью хориоидальных сосудов по данным ИЗАГ.

В основную статистическую обработку был включен 61 пациент (61 глаз): 30 с ВД взрослых и 31 с хЦСХ. Кроме того, с целью верификации формулы дополнительно были включены в статистическую обработку 29 пациентов (29 глаз): 15 с ВД взрослых и 14 с хЦСХ. Для определения билатеральности

оценивались данные парных глаз. Статистический анализ проводился с применением программы SAS v9.4. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Клинико-функциональная характеристика ВД была изучена на 45 глазах. В основную группу вошли 30 глаз, при верификации полученной модели дифференциальной диагностики с хЦСХ были изучены еще 15 глаз.

Изучение ВД среди взрослого населения выявило наиболее распространенные формы, к числу которых относится вителлиформная дистрофия Беста (43,3%), аутосомно-рецессивная бестрофинопатия (13,3%), паттерн-дистрофии: вителлиформная дистрофия взрослых (30,0%), паттерн-дистрофия в виде «крыльев бабочки» (13,3%).

В преобладающем большинстве случаев заболевание носило двухсторонний характер с активным проявлением на 6 декаде жизни. 56,6% из выборки составили, предположительно, генетически детерминированные формы.

Клиническая картина характеризовалась наличием желтоватого цвета очага в макулярной области, остаточным количеством вителлиформного материала с сопутствующей персистирующей ОНЭ. Эти признаки, наряду с отложением различного вида субретинальных депозитов, вероятно, являются ОКТ-маркерами длительно текущего процесса, сопровождающегося отслойкой нейросенсорной ретины.

Переход к более поздним стадиям заболевания, помимо усиления явлений атрофии в РПЭ и наружной сетчатке, сопровождался прогрессирующими изменениями структуры сосудов хориоидеи.

Полученные результаты исследования соответствуют данным литературы. Так данные о полиморфизме клинических форм ВД, вариабельности проявлений с преимущественно билатеральным поражением, преобладании поздних стадий заболевания во взрослом возрасте, медленном прогрессировании коррелируют с результатами работ других авторов [12, 30, 85, 225, 226].

На следующем этапе были изучены клинико-функциональные признаки ВД и хЦСХ. Результаты исследования показали, что у большинства пациентов

с хЦСХ заболевание также было диагностировано на 6 декаде жизни ( $p=0,25$ ), при этом острота зрения на момент обследования существенно не отличалась: МКОЗ в группе ВД составила  $0,44\pm 0,32$ , в группе хЦСХ –  $0,57\pm 0,26$  ( $p=0,07$ ). Пациенты с ВД имели большую длительность заболевания (период от появления первых зрительных жалоб) по сравнению с пациентами, страдающими хЦСХ ( $p<0,0001$ ). Семейный анамнез оказался положительным только при ВД в 30% случаев.

ВД и хЦСХ при схожей клинической симптоматике имели ряд различных дифференциально-диагностических признаков, установленных с использованием мультимодального диагностического подхода. Результаты проведенной работы соотносятся с данными предыдущих исследователей [213]. Так R. Spaide et al. (2018) отмечали схожесть клинико-функциональной картина ВД и хЦСХ, которая, вероятно, обусловлена физическим разобщением наружных сегментов фоторецепторов и РПЭ.

При анализе структурной ОКТ толщина хориоидеи оказалась достоверно меньше при ВД (в среднем  $318,97\pm 113,35$  мкм,  $p=0,009$ ), но, тем не менее, значимо выше по сравнению со здоровыми испытуемыми по данным литературных источников [94]. Эти результаты об увеличении толщины хориоидеи у пациентов с BEST1 – ассоциированными вителлиформными дистрофиями коррелируют с данными, описанными в работах других исследователей [75, 94, 179].

Также результаты ОКТ выявили значимо большую частоту массивных депозитов в группе с ВД по сравнению с хЦСХ ( $p=0,021$ ), соответствующих залеганию остаточного вителлиформного материала. Полученные данные о гиперрефлективном материале в зоне ОНЭ при обоих патологических состояниях соотносятся с широко освещенными в литературе [7, 30, 85, 210, 225, 228].

По результатам проведенной ОКТ-А было выявлено, что ХНВ значимо реже встречалась при ВД (20,0% случаев), по сравнению с хЦСХ (48,4% случаев,  $p=0,03$ ). Сравнительный анализ ОКТ-А признаков позволил обнаружить вовлечение в патологический процесс при ВД не только поверхностного сосудистого сплетения, выявленного при хЦСХ, но и глубокого, что отражает

более выраженный характер изменений кровотока при ВД. При сопоставлении данных ОКТ-А и ИЗАГ выявляемая хориоидальная неоваскуляризация по данным ОКТ-А не во всех случаях имела активность по данным ИЗАГ. Полученные результаты подобного несоответствия коррелируют с данными, описанными в работе Е.К. Педановой с соавторами [17].

Результаты проведенной КВ-АФ глазного дна позволили выявить более значимые признаки для ВД, такие как трехслойный градиент ( $p=0,05$ ), гиперАФ в виде «бус» ( $p=0,031$ ), высокие значения яркости гиперАФ ( $p<0,0001$ ), а также обнаруженную только в группе с ВД гиперАФ в виде «полумесяца» ( $p<0,0001$ ). Полученные данные о гиперфлюоресценции по краю ОНЭ соотносятся с результатами, полученными L. Zatreanu et al. в (2020) для группы с вителлиформной болезни Беста [210]. Градиент аутофлюоресценции, а также использование шкал для определения яркости гиперАФ в литературе не описаны.

ФАГ и ИЗАГ были методами исследования, по результатам которых проводили первичное деление пациентов на группы. Сравнительные данных групп ВД и хЦСХ демонстрировали блок флюоресценции в зоне субретинального материала по данным ФАГ ( $p<0,0001$ ) и ИЗАГ ( $p=0,02$ ) с постепенным накоплением красителя в это зоне в поздней фазе ФАГ ( $p<0,0001$ ). Полученные данные соотносятся с описанным ФАГ-паттернами блока с постепенным накоплением красителя в работе Ф.Е. Шадричева с соавторами [12].

На следующем этапе исследования с помощью ROC анализа проводилась оценка прогностической ценности отдельных диагностических критериев (критерием являлась величина площади под характеристической кривой).

Наиболее информативными критериями для диагностики ВД взрослых были определены следующие: а) неинвазивные: положительный семейный анамнез заболевания, яркость и градиент гипераутофлюоресценции, характерная гипераутофлюоресценция в виде «полумесяца» и «бус», наличие массивных субретинальных депозитов и депозитов в виде «сталактитов»; б) инвазивные: блок флюоресценции вителлиформным веществом на ранних фазах исследования,

накопление красителя в поздние фазы в зоне субретинального материала, блок проникновения красителя по данным ИЗАГ.

Для диагностики хЦСХ информативными диагностическими критериями определены следующие: а) неинвазивные: дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага, гиперрефлективные точки в нейроэпителии, увеличение толщины хориоидеи, симптом «двойного слоя»; б) инвазивные: диффузное просачивание в поздней фазе с накоплением красителя, просачивание из неопределяемого источника, активные точки просачивания по результатам ФАГ, контурирование сети новообразованных сосудов или накопление с поздним окрашиванием, гиперпроницаемость хориокапилляров с диффузным накоплением красителя по данным ИЗАГ.

Наибольшая прогностическая ценность для обеих групп определена для исследований КВ-АФ. В качестве диагностического критерия КВ-АФ для группы ВД определена яркость гиперАФ ( $p=0,878$ ), для группы хЦСХ – наличие дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага ( $p=0,822$ ).

Полученные результаты исследования коррелируют с имеющимися данными литературы об интенсивной гиперавтофлюоресценции при вителлиформных дистрофиях [85, 121, 213], а также о вариантах АФ-паттернов при ЦСХ [7, 99].

Согласно поставленным задачам, на следующем этапе были разработаны математические модели и формулы дифференциальной диагностики ВД и хЦСХ, определена оптимальная модель, разработан алгоритм дифференциальной диагностики.

В модели полной мультимодальной диагностики, в которую были введены данные, включающие критерии структурной ОКТ, ОКТ-А, КВ-АФ, ФАГ, ИЗАГ, качество модели оказалось самым высоким (чувствительность 96,7%, площадь под кривой 0,989), при этом в формулу вероятности выявления вошли только критерии КВ-АФ, ФАГ, ИЗАГ как более значимые.

В дальнейшем были разработаны модели дифференциальной диагностики ВД и хЦСХ с включением критериев неинвазивных методов исследования в разной комбинации. Так в формулу модели 1 вошли критерии структурной ОКТ, модели 2 – критерии ОКТ и ОКТ-А, модели 3 – ОКТ, КВ-АФ, модели 4 – критерии структурной ОКТ, ОКТ-А, КВ-АФ.

Модель 1 имела высокое качество, чувствительность ее составила 86,7%, площадь под кривой – 0,946. Модель 2, несмотря на расширение диагностических методов ОКТ-А, дала худший результат в отношении прогнозирования (чувствительность – 83,3%, площадь под кривой 0,888). Модель 3 продемонстрировала более высокие показатели чувствительности (93,3%), специфичности и точности, площадь под кривой составила 0,955. В модели 4 использование комбинации критериев структурной ОКТ, КВ-АФ улучшило качество модели. Модель 4 имеет максимальное значение площади под кривой (площадь под кривой 0,980, «отличное» качество модели), сопоставимое с моделью полной мультимодальной диагностики, что обосновывает целесообразность ее применения в отсутствии инвазивных методов исследования.

В работах других исследователей описаны случаи ошибочной постановки диагноза с последующей верификацией вителлиформной дистрофии Беста и паттерн-дистрофий, однако не представлено пошаговых алгоритмов дифференциальной диагностики [85, 210], что, вероятно, связано со сложностью подбора клинически схожих случаев, составляющих статистическую группу.

На последнем этапе работы проводилась верификация формулы оптимальной математической модели, предложены онлайн калькуляторы. Процент точного распознавания ВД взрослых составил 100%, процент распознавания хЦСХ составил 93%.

Таким образом, результатом выполненной работы стало создание технология мультимодальной дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий взрослых пациентов и центральной серозной хориоретинопатии. Она заключается в использовании диагностического алгоритма с включением установленных критериев неинвазивных методов исследования (структурной

ОКТ, КВ-АФ), что позволяет верифицировать ВД и хЦСХ с высокой точностью распознавания.

Также было определено, что ВД у взрослых пациентов и хЦСХ характеризуются схожей клинической симптоматикой, при этом имеются различные дифференциально-диагностические признаки с выявленной прогностической ценностью, которые легли в основу создания алгоритма дифференциальной диагностики заболеваний.

Полученные данные диссертационного исследования могут быть использованы как в повседневной клинической практике, так и при проведении многоцентровых клинических исследований, а в будущем лечь в основу разработки диагностики с применением «искусственного интеллекта», в том числе других заболеваний.



## ВЫВОДЫ

1. Вителлиформные дистрофии, встречающиеся у взрослых, характеризуются полиморфизмом клинических форм, преимущественно билатеральным поражением, превалированием поздних стадий заболевания. Длительно существующая ОНЭ, наличие остаточного вителлиформного материала, изменения структуры хориоидеи, усиливающиеся по мере прогрессирования заболевания, определяют целесообразность дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий и хронической центральной серозной хориоретинопатии.
2. На основе сравнительного анализа клинико-функциональных данных пациентов с вителлиформными дистрофиями и хронической центральной серозной хориоретинопатией установлены значимые дифференциально-диагностические критерии для диагностики вителлиформных дистрофий, встречающихся у взрослых: бóльшая длительность заболевания, положительный семейный анамнез, билатеральное течение, наличие массивных субретинальных депозитов и депозитов в виде «сталактитов», яркость и градиент гиперавтофлюоресценции, характерная гиперавтофлюоресценция в виде «полумесяца» и «бус», блок проникновения красителя в области субретинального материала по данным ИЗАГ и ФАГ в ранние фазы с постепенным его накоплением в поздние фазы исследования по данным ФАГ.
3. Применение ROC-анализа позволило определить прогностически ценные дифференциально-диагностические критерии: яркость гиперавтофлюоресценции для вителлиформных дистрофиях взрослых (площадь под характеристической кривой 0,878), дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага для центральной серозной хориоретинопатии (площадь под характеристической кривой 0,822).

4. Разработана оптимальная математическая модель и алгоритм мультимодальной дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий взрослых пациентов и хронической центральной серозной хориоретинопатии с использованием комбинации критериев структурной ОКТ и КВ-АФ (площадь под кривой – 0,980).
5. Эффективность разработанной оптимальной математической модели дифференциальной диагностики оценена методом верификации полученной формулы. Процент точного распознавания вителлиформных дистрофий взрослых пациентов составил 100%, процент распознавания хронической центральной серозной хориоретинопатии составил 93%.

## ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении дифференциальной диагностики между вителлиформными дистрофиями взрослых и хронической центральной серозной хориоретинопатией при длительно существующей ОНЭ в области макулы следует выполнять КВ-АФ и учитывать результаты в комплексе с данными анамнеза.
2. Различные модели дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий и хронической центральной серозной хориоретинопатии могут быть рекомендованы к использованию врачами-офтальмологами с учетом оснащенности клиник.

***Формула вычисления вероятности выявления заболевания при оснащении оптическим когерентным томографом, фундускамерой для проведения КВ-АФ, ФАГ, ИГАЗ:***

$V_{II} = 1 / (1 + 2,72^{-(2,819 \times ВПЖ - 3,858 \times ДАФ - 5,276 \times ГХ + 3,718 \times НК)})$ , в которую включены данные следующих признаков: ВПЖ – время появления первых жалоб (от 1/2 года до 2 лет – 0; от 2 лет до 5 – 1; более 5 лет – 2); ДАФ – дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага (0 – нет, 1 – есть); ГХ – гиперпроницаемость хориокапилляров по данным ИЗАГ (0 – нет, 1 – есть); НК – накопление красителя в поздние фазы ФАГ в зоне субретинального материала (0 – нет, 1 – есть).

***Формула вычисления вероятности выявления заболевания при оснащении оптическим когерентным томографом высокого разрешения:***

$V_I = 1 / (1 + 2,72^{-(3,725 \times МКОЗ + 3,229 \times ВПЖ - 2,106 \times ГХС - 3,046 \times ЭФ + 3,042 \times МД)})$ , в которую включены данные следующих признаков: МКОЗ, ВПЖ – время появления первых жалоб (от 1/2 года до 2 лет – 0; от 2 лет до 5 – 1; более 5 лет – 2), ГХТ – наличие гиперрефлективных стенок хориоидальных сосудов, гиперрефлективных точек в хориоидее (0 – нет, 1 – есть), ЭФ – эрозия

фоторецепторов (0 – нет, 1 – есть), МД – массивные субретинальные депозиты (0 – нет, 1 – есть).

**Формула вычисления вероятности выявления заболевания при оснащении оптическим когерентным томографом и фундускамерой для проведения аутофлюоресценции:**

$V_3 = 1 / (1 + 2,72^{-(4,540 \times \text{МКОЗ} - 4,937 \times \text{ДАФ} + 1,431 \times \text{АФЯ})})$ , в которую включены данные следующих признаков: МКОЗ, ДАФ – дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага (0 – нет, 1 – есть), АФЯ – яркость гиперАФ (4 – изображение с 0% содержанием черного цвета, 3 – изображение с 5-10% содержанием черного цвета, 2 – изображениям с 15-20% черного цвета, 1 – изображение с 25-30% черного цвета по таблице Grayscale).

**Формула вычисления вероятности выявления заболевания при оснащении оптическим когерентным томографом высокого разрешения и фундускамерой для проведения аутофлюоресценции:**

$V_4 = 1 / (1 + 2,72^{-(4,4984 \times \text{МД} + 2,794 \times \text{ВПЖ} - 5,107 \times \text{ДАФ} + 4,062 \times \text{АФБ})})$ , в которую включены данные следующих признаков: МД – массивные субретинальные депозиты (0 – нет, 1 – есть), ВПЖ – время появления первых жалоб (от 1/2 года до 2 лет – 0; от 2 лет до 5 – 1; более 5 лет – 2), ДАФ – дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки/ участки вне основного очага (0 – нет, 1 – есть), АФБ – гиперАФ в виде «бус» (0 – нет, 1 – есть).

3. Для упрощения расчётов рекомендуем применять предложенные нами онлайн калькуляторы на платформе Excel. После ввода параметров, определенных при проведении исследований, в графе «логит» при значениях 0,5 и более диагностируется вителлиформная дистрофия взрослых, при значении менее 0,5 диагностируется хроническая центральная серозная хориоретинопатия.
4. Для дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий взрослых и хронической центральной серозной хориоретинопатии рекомендуется использование алгоритма последовательного анализа анамнестических и клинико-функциональных критериев.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АФ	– аутофлюоресценция
ВД	– вителлиформная дистрофия
ВМД	– возрастная макулярная дегенерация
ВПЖ	– время первых жалоб
гиперАФ	– гипераутофлюоресценция
гипоАФ	– гипаутофлюоресценция
ГКС	– глюкокортикостероиды
ИБВИА	– интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза
ИЗАГ	– индоцианин-зеленая ангиография сетчатки
КВ-АФ	– коротковолновая аутофлюоресценция
КС	– глюкокортикостероиды
МКОЗ	– максимально коррегированная острота зрения
НЭ	– нейроэпителий
ОКТ	– оптическая когерентная томография
ОКТ-А	– оптическая когерентная ангиография
ОНЭ	– отслойка нейроэпителия
ОРПЭ	– отслойка ретинального пигментного эпителия
РПЭ	– ретинальный пигментный эпителий
СТХ	– субфовеолярная толщина хориоидеи
ФАГ	– флюоресцентная ангиография
ФАЗ	– фовеальная аваскулярная зона
ФДТ	– фотодинамическая терапия
ХНВ	– хориоидальная неоваскуляризация
хЦСХ	– хроническая центральная серозная хориоретинопатия
ЦСХ	– центральная серозная хориоретинопатия
VEGF	– сосудистый эндотелиальный фактор роста

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Балашевич, Л.И. Эффективность диодной субпороговой микроимпульсной лазеркоагуляции при лечении различных форм центральной серозной ретинопатии / Л.И. Балашевич, М.В. Гацу, Н.Г. Искендерова // Круглый стол «Макула – 2010» : Тезисы докладов IV Всероссийского семинара. – Ростов-на-Дону, 2010. – С. 416-418.
2. Большунов, А.В. Субпороговые технологии лазерного лечения макулярной патологии (транспупиллярная термотерапия, субпороговая микроимпульсная лазеркоагуляция) / А.В. Большунов, Н.А. Федорук, А.А. Федоров // Вопросы лазерной офтальмологии. – Москва, 2013. – С. 230-248.
3. Гацу, М.В. Фотодинамическая терапия – метод выбора при лечении хронических форм центральной серозной хориоретинопатии / М.В. Гацу // Круглый стол «Макула – 2010» : Тезисы докладов IV Всероссийского семинара. – Ростов-на-Дону, 2010. – С. 427-429.
4. Гацу, М.В. Эффективность фотодинамической терапии при хронических формах центральной серозной хориоретинопатии. Причины неудач / М.В. Гацу // Круглый стол «Макула – 2010» : Тезисы докладов IV Всероссийского семинара. – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 139-155.
5. Гонта, А. Характеристики изображения: контраст, динамический диапазон, резкость / А. Гонта // Алгоритм безопасности. – 2006. – № 5. – С. 56-60.
6. Дога, А.В. Диагностическая ценность измерения толщины хориоидеи у пациентов с субмакулярной неоваскулярной мембраной / А.В. Дога, Д.А. Магарамов, В.А. Соломин // Офтальмохирургия. – 2014. – № 2. – С. 40-43.
7. Дога, А.В. Центральная серозная хориоретинопатия: современные аспекты диагностики и лечения / А.В. Дога, Г.Ф. Качалина, О.Б. Клепинина. – Москва: Офтальмология, 2017. – С. 171-212.

8. Злобина, А.Н. Клинико-патогенетическое обоснование диагностических и классификационных критериев центральной серозной хориоретинопатии : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Злобина А.Н. – Москва, 2015. – 122 с.
9. Значение метода аутофлуоресценции в диагностике патологии глазного дна / С.Э. Аветисов, Т.Н. Киселева, М.В. Воробьева [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2011. – № 5. – С. 49-53.
10. Зольникова, И.В. Мультифокальная электроретинография в диагностики наследственных и возрастных дегенераций сетчатки : дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.07 / Зольникова И.В. – Москва 2012. – 329 с.
11. Клепинина, О.Б. Субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие длиной волны 577Нм при лечении центральной серозной хориоретинопатии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Клепинина О.Б. – Москва, 2014. – 143 с.
12. Макулярные паттерн-дистрофии / Ф.Е. Шадричев, Н.Н. Григорьева, В.В. Рахманов [и др.] // Офтальмологические ведомости. – 2009. – Т. II, № 2. – С. 96-101.
13. Мирзабекова, К.А. Лазеры в лечении центральной серозной хориоретинопатии / К.А. Мирзабекова, Н.А. Федорук // Вопросы лазерной офтальмологии. – Москва, 2013. – С. 249-255.
14. Мутиков, И.В. Отдаленные результаты лечения центральной серозной хориоретинопатии (ЦСХРП) с юкта-субфовеолярной локализацией точки фильтрации с помощью субпорогового микроимпульсного инфракрасного лазерного воздействия (СМИЛВ) / И.В. Мутиков, И.Ю. Мазунин, А.Ю. Павлова // Практическая медицина. – 2012. – № 4. – С. 123-127.
15. Новиков, П.В. Правовые аспекты редких (орфанных) заболеваний в России и в мире / П.В. Новиков // Медицина. – 2013. – № 4. – С. 53-73.
16. Основы этиопатогенеза наследственных моногенных болезней сетчатки / Н.А. Беклемищева, О.В. Хлебникова, Е.Л. Дадали, И.В. Угаров // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4, № 7. – С. 300-306.
17. Педанова, Е.К. Соответствие данных индоцианин-зеленой ангиографии и ОКТ-ангиографии в диагностике неоваскуляризации при хронической

- центральной серозной хориоретинопатии / Е.К. Педанова, О.Б. Клепинина, Д.А. Буряков // Офтальмология. – 2018. – Т. 15, № 2S. – С. 254-260. – doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2S-254-260.
18. Показания и эффективность различных методов лечения хронической центральной серозной хориоретинопатии / А.Н. Злобина, В.В. Малышев, Т.Н. Юрьева, А.Г. Щуко // Практическая медицина. – 2012. – № 4. – С. 105-107.
  19. Саакян, С.В. Меланома-ассоциированная вителлиформная ретинопатия (клиническое наблюдение) / С.В. Саакян // Вестник офтальмологии. – 2017. – № 4. – С. 61-66. – doi:10.17116/oftalma201813404161.
  20. Соломин В.А. Современные неинвазивные методы диагностики и комбинированного лечения пациентов с субмакулярной неоваскулярной мембраной : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Соломин В.А. – Москва, 2014. – 129 с.
  21. Трухачева, Н.В. Медицинская статистика в медико-биологических исследованиях пакета Stasistica / Н.В. Трухачева. – ГЭОТАР-медиа, 2013. – С.84-85.
  22. Улитина, А.Ю. Оценка толщины хориоидеи при возрастной макулярной дегенерации / А.Ю. Улитина, А.С. Измайлов // Вестник ОГУ. – 2013. – № 4. – С. 275-279.
  23. Центральная серозная хориоретинопатия с позиций ОКТ-ангиографии. Част 1. Изменение хориоретинального кровотока / А.Г. Щуко, С.И. Жукова, Т.Н. Юрьева, А.Н. Злобина // Офтальмология. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 294-302.
  24. Щеголева, И.В. Этиология и патогенез центральной серозной хориоретинопатии / И.В. Щеголева, М.В. Будзинская // Вестник офтальмологии. – 2010. – № 3. – С. 55-58.
  25. A novel mutation in the RDS/Peripherin gene causes adult-onset foveomacular dystrophy / Z. Yang, W. Lin, D. Moshfeghi [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 135, № 2. – P. 213-218. – doi: 10.1016/s0002-9394(02)01815-9.



26. A peripherin/retinal degeneration slow mutation (Pro-210-Arg) associated with macular and peripheral retinal degeneration / M.B. Gorin, K.E. Jackson, R.E. Ferrell [et al.] // *Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 102. – P. 246-255. – doi: 10.1016/s0161-6420(95)31029-9.
27. Acquired vitelliform lesions / K. Freund, K. Laud, L. Lima [et al.] // *Retina.* – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 13-25. – doi: 10.1097/iae.0b013e3181ea48ba.
28. Acute central serous chorioretinopathy: a correlation study between fundus autofluorescence and spectral-domain OCT / P. Iacono, P.M. Battaglia, A. Papayannis [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 253, № 11. – P. 1889-1897. – doi: 10.1007/s00417-014-2899-5.
29. Adult-onset foveomacular pigment epithelial dystrophy: Clinicopathologic Correlation of Three Cases / S. Dubovy, R. Hairston, H. Schatz [et al.] // *Retina.* – 2000. – Vol. 20, № 6. – P. 638-649. – doi: 10.1097/00006982-200006000-00010.
30. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: A fresh perspective / I. Chowers, L. Tiosano, I. Audo [et al.] // *Prog. Retin Eye Res.* – 2015. – Vol. 47. – P. 64-85.
31. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: a study by optical coherence tomography / N. Benhamou, E. Souied, R. Zolf [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 135, № 3. – P. 362-367. – doi: 10.1016/s0002-9394(02)01946-3.
32. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy evaluated by means of optical coherence tomography angiography: A Comparison With Dry Age-Related Macular Degeneration and Healthy Eyes / L. Toto, E. Borrelli, R. Mastropasqua [et al.] // *Retina.* – 2018. – Vol. 38, № 4. – P. 731-738. – doi: 10.1097/IAE.0000000000001615.
33. Adult vitelliform macular degeneration: a clinicopathological study / J. Arnold, J. Sarks, M. Killingsworth [et al.] // *Eye.* – 2003. – Vol. 17, № 6. – P. 717-726. – doi: 10.1038/sj.eye.6700460.
34. Agarwal, A. Gass's Atlas of Macular Diseases / A. Agarwal. – 5 ed. – Elsevier, 2012. – 1378 p.
35. Akkaya, S. Spectrum of pachychoroid diseases / S. Akkaya // *Int. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 38, № 5. – P. 2239-2246. – doi: 10.1007/s10792-017-0666-4.

36. Alexithymia and emotional distress in patients with central serous chorioretinopathy / R. Conrad, N.F. Weber, M. Lehnert [et al.] // *Psychosomatics*. – 2007. – Vol. 48. – P. 489-495.
37. Alfonso-Muñoz, E. Bestrophinopathy mimicking central serous chorioretinopathy / E. Alfonso-Muñoz, R. Dolz-Marco // *Ophthalmol. Retina*. – 2018. – Vol. 2. – P. 857.
38. Alterations of intraretinal layers in acute central serous chorioretinopathy / C. Ahlers, W. Geitzenauer, G. Stock [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 87. – P. 511-516.
39. Alterations of retinal pigment epithelium in central serous chorioretinopathy / Y. Hiram, A. Tsujikawa, M. Sasahara [et al.] // *Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 35. – P. 225-230.
40. An association between central serous chorioretinopathy and gastroesophageal reflux disease / C.C. Mansuetta, J.O. Mason 3rd, J. Swanner [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 137. – P. 1096-1100.
41. Arora, S. Implementation of the new multimodal imaging-based classification of central serous chorioretinopathy / S. Arora, A.N. Kulikov, D.S. Maltsev // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 11206721211013651. – doi: 10.1177/11206721211013651. Epub ahead of print.
42. Assessment of macular choroidal thickness by optical coherence tomography and angiographic changes in central serous chorioretinopathy / P. Jirarattanasopa, S. Ooto, A. Tsujikawa [et al.] // *Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 119, № 8. – P. 1666-1678. – doi: 10.1016/j.optha.2012.02.021.
43. Association of choroidal neovascularization and central serous chorioretinopathy with optical coherence tomography angiography / M.A. Bonini Filho, T.E. de Carlo, D. Ferrara [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 133, № 8. – P. 899-906. – doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.13205.
44. Association of *Helicobacter pylori* with central serous chorioretinopathy in Iranian patients / M. Roshani, N.A. Davoodi, M.R. Seyyedmajidi [et al.] // *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench.* – 2014. – Vol. 7. – P. 63-67.

45. Association of pattern dystrophy with an HTRA1 singlenucleotide polymorphism / T. Jaouni, E. Averbukh, T. Burstyn-Cohen [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 130. – P. 987-991. – doi: 10.1001/archophthalmol.2012.1483.
46. Atypical vitelliform macular dystrophy misdiagnosed as chronic central serous chorioretinopathy: case reports / Y.S. Lee, E.S. Kim, M. Kim [et al.] // *BMC Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 25. – doi: 10.1186/1471-2415-12-25.
47. Autofluorescence in adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy / M.B. Parodi, P. Iacono, M. Pedio [et al.] // *Retina.* – 2008. – Vol. 28. – P. 801-807.
48. Autosomal recessive bestrophinopathy: differential diagnosis and treatment options / C.J. Boon, L.I. Van den Born, L. Visser [et al.] // *Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 120. – P. 809-820.
49. Baran, N.V. Long-term macular function in eyes with central serous chorioretinopathy / N.V. Baran, V.P. Gürlü, H. Esgin // *Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 33. – P. 369-372.
50. Batioğlu, F. A Case of Best Disease Accompanied by Pachychoroid Neovascuopathy / F. Batioğlu, Y. Özge, D. Sibel // *Turk. J. Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 49. – P. 226-229. – doi: 10.4274/tjo.galenos.2019.38073.
51. Baumal, C.R. Central serous chorioretinopathy associated with periocular corticosteroid injection treatment for HLA-B27- associated iritis / C.R. Baumal, A. Martidis, S.N. Truong // *Arch. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 122. – P. 926-928.
52. Bernell, S. Use your words carefully: What is a chronic disease? / S. Bernell, S.W. Howard // *Front. Public Health.* – 2016. – Vol. 4. – P. 159.
53. Biallelic mutation of BEST1 causes a distinct retinopathy in humans / R. Burgess, I.D. Millar, B.P. Leroy [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 82. – P. 19-31. – doi: 10.1016/j.ajhg.2007.08.004.
54. Bilateral central serous chorioretinopathy caused by intranasal corticosteroids: a case report and review of the literature / A.J. Kleinberger, C. Patel, R.M. Lieberman [et al.] // *Laryngoscope.* – 2011. – Vol. 121. – P. 2034-2037.

55. Bilateral subfoveal neurosensory retinal detachment associated with MEK inhibitor use for metastatic cancer / T.A. McCannel, B. Chmielowski, R.S. Finn [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 132. – P. 1005-1009.
56. Bujarborua, D. Smokestack leak in central serous chorioretinopathy / D. Bujarborua, P.N. Nagpal, M. Deka // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 248. – P. 339-351.
57. Burgess, D. Macular Disease Resembling Adult Foveomacular Vitelliform Dystrophy in Older Adults / D. Burgess, R. Olk, L. Uniat // *Ophthalmol.* – 1987. – Vol. 94, № 4. – P. 362-366. – doi: 10.1016/s0161-6420(87)33438-4.
58. Butterfly-shaped pigment dystrophy of the fovea / A.F. Deutman, J.D. Van Blommestein, H.E. Henkes [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1970. – Vol. 83. – P. 558-569. – doi: 10.1001/archopht.1970.00990030558006.
59. Cadherin 5 is regulated by corticosteroids and associated with central serous chorioretinopathy / C. Schubert, A. Pryds, S. Zeng [et al.] // *Hum. Mutat.* – 2014. – Vol. 35, № 7. – P. 859-867. – doi: 10.1002/humu.22551.
60. Central areolar choroidal dystrophy / C.J. Boon, B.J. Klevering, F.P. Cremers [et al.] // *Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 116. – P. 771-782.
61. Central serous chorioretinopathy: a pathogenetic model / A. Caccavale, F. Romanazzi, M. Imperato [et al.] // *Clin. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 239-243.
62. Central serous chorioretinopathy after epidural corticosteroid injection / T. Iida, R.F. Spaide, S.G. Negrao [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 132. – P. 423-425.
63. Central serous chorioretinopathy and risk of ischaemic stroke: a population-based cohort study / D.-C. Tsai, C.-C. Huang, S.-J. Chen [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 96. – P. 1484-1488.
64. Central Serous Chorioretinopathy Case-Control Study Group, Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study / R. Haimovici, S. Koh, D.R. Gagnon [et al.] // *Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 111. – P. 244-249.

65. Central serous chorioretinopathy. Clinical, fluorescein angiography and demographic aspects / H.C. Gackle, G.E. Lang, K.A. Freissler [et al.] // *Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 95. – P. 529-533.
66. Central serous chorioretinopathy in African Americans / U.R. Desai, A.A. Alhalel, T.J. Campen [et al.] // *J. Natl. Med. Assoc.* – 2003. – Vol. 95. – P. 553-559.
67. Central serous chorioretinopathy in two families / D.W. Park, H. Schatz, M.M. Gaffney [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 8. – P. 42-47.
68. Central serous chorioretinopathy in women / D.A. Quillen, D.M. Gass, R.D. Brod [et al.] // *Ophthalmology.* – 1996. – Vol. 103. – P. 72-79.
69. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults / R.F. Spaide, L. Campeas, A. Haas [et al.] // *Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 103. – P. 2070-2079.
70. Central serous chorioretinopathy / M. Wang, I.C. Munch, P.W. Hasler [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 86. – P. 126-145.
71. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis / A. Daruich, A. Matet, A. Dirani [et al.] // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2015. – Vol. 48. – P. 82-118. – doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.05.003.
72. Central serous chorioretinopathy resulting in altered vision and color perception after glenohumeral corticosteroid injection / A.P. Hurvitz, K.L. Hodapp, J. Jadgchew [et al.] // *Orthopedics.* – 2009. – Vol. 32, № 8. – doi: 10.3928/01477447-20090624-22.
73. Central Serous Chorioretinopathy: Update on Pathophysiology and Treatment / B. Nicholson, J. Noble, F. Forooghian, C. Meyerle // *Surv. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 58, № 2. – P. 103-119.
74. Changes in choroidal thickness after systemic administration of high-dose corticosteroids: a pilot study / J.M. Han, J.-M. Hwang, J.S. Kim [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2014. – Vol. 55. – P. 440-445.
75. Changes of cone photoreceptor mosaic in autosomal recessive bestrophinopathy / A. Nakanishi, S. Ueno, T. Hayashi [et al.] // *Retina.* – 2020. – Vol. 40, № 1. – P. 181-186. – doi: 10.1097/IAE.0000000000002363.

76. Characteristics of intra- retinal deposits in acute central serous chorioretinopathy / A.M. Plateroti, M.T. Witmer, S. Kiss, D.J. D'Amico // *Clin. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 8. – P. 673-676.
77. Chhablani, J. Multimodal Imaging-Based Central Serous Chorioretinopathy Classification / J. Chhablani, F.B. Cohen // *Ophthalmol Retina.* – 2020. – Vol. 4, № 11. – P. 1043-1046. – doi: 10.1016/j.oret.2020.07.026. PMID: 33131671
78. Childhood-onset autosomal recessive bestrophinopathy / A.D. Borman, A.E. Davidson, J. O'Sullivan [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 129, № 8. – P. 1088-1093. – doi: 10.1001/archophthalmol.2011.197.
79. Choroidal thickness in bestvitelliform macular dystrophy / M.B. Parodi, R. Sacconi, P. Iacono [et al.] // *Retina.* – 2016 – Vol. 36, № 4. – P. 764-769.
80. Choroidal thickness in central serous chorioretinopathy / S. Kuroda, Y. Ikuno, Y. Yasuno [et al.] // *Retina (Phila. Pa.).* – 2013. – Vol. 33. – P. 302-308.
81. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects / Y. Ikuno, K. Kawaguchi, T. Nouchi [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2010. – Vol. 51. – P. 2173-2176.
82. Choroidal thickness measurement by enhanced depth imaging and swept-source optical coherence tomography in central serous chorioretinopathy / F. Hamzah, A. Shinjima, R. Mori [et al.] // *BMC Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 14. – P. 145.
83. Chung, J.E. Fundus autofluorescence and vitelliform macular dystrophy / J.E. Chung, R.F. Spaide // *Arch. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 122. – P. 1078-1079.
84. Clemett, R. Vitelliform dystrophy: long-term observations on New Zealand pedigrees / R. Clemett // *Aust. N. Z. J. Ophthalmol.* – 1991. – Vol. 19, № 3. – P. 221-227. – doi: 10.1111/j.1442-9071.1991.tb00665.x.
85. Clinical and imaging findings of pattern dystrophy subtypes; Diagnostic errors and unnecessary treatment in clinical practice / A. Ozkaya, R. Garip, H. Nur Tarakcioglu [et al.] // *J. Fr. Ophtalmol.* – 2018. – Vol. 41, № 1. – P. 21-29. – doi: 10.1016/j.jfo.2017.06.009.

86. Clinical and molecular genetic analysis of best vitelliform macular dystrophy / C.J. Boon, T. Theelen, E.H. Hoefsloot [et al.] // *Retina*. – 2009. – Vol. 29. – P. 835-847.
87. Clinical characteristics of central serous chorioretinopathy in women / S.L. Perkins, J.E. Kim, J.S. Pollack, P.T. Merrill // *Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 109. – P. 262-266.
88. Clinical characteristics of subretinal deposits in central serous chorioretinopathy / M. Wang, B. Sander, M. la Cour, M. Larsen // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2005. – Vol. 83. – P. 691-696.
89. Combined electrophysiological assessment of the visual system in central serous retinopathy / D. Papakostopoulos, C.D. Hart, R. Cooper, V. Natsikos // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1984. – Vol. 59. – P. 77-80.
90. Common spectral domain OCT and electrophysiological findings in different pattern dystrophies / S.R. Hannan, G. de Salvo, A. Stinghe [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 97. – P. 605-610. – doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-30125.
91. Common variants in the complement factor H gene confer genetic susceptibility to central serous chorioretinopathy / A. Miki, N. Kondo, S. Yanagisawa [et al.] // *Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 121, № 5. – P. 1067-1072.
92. Comparison of autofluorescence and optical coherence tomography findings in acute and chronic central serous chorioretinopathy / M.Y. Teke, U. Elgin, P. Nalcacioglu-Yuksekkaya [et al.] // *Int. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 7. – P. 350-354.
93. Comparison of choroidal thickness among patients with healthy eyes, early age-related maculopathy, neovascular age-related macular degeneration, central serous chorioretinopathy, and polypoidal choroidal vasculopathy / S.-W. Kim, J. Oh, S.-S. Kwon [et al.] // *Retina (Phila. Pa.)*. – 2011. – Vol. 31. – P. 1904-1911.
94. Comparison of macular choroidal thickness in adult onset foveomacular vitelliform dystrophy and age-related macular degeneration / F. Coscas, N. Puche, G. Coscas

- [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2014. – Vol. 55. – P. 64-69. – doi: 10.1167/iovs.13-12931.
95. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3 / S.R. Sadda, R. Guymer, F.G. Holz [et al.] // *Ophthalmology.* – 2018. – Vol. 125, № 4. – P. 537-548. – doi: 10.1016/j.opthta.2017.09.028.
96. Correlation of spectral domain optical coherence tomography findings and visual acuity in central serous chorioretinopathy / O. Yalcinbayir, O. Gelisken, B. Akova-Budak [et al.] // *Retina (Phila. Pa.).* – 2014. – Vol. 34. – P. 705-712.
97. Correlation of Visual Function Impairment and Optical Coherence Tomography Findings in Patients with Adult-Onset Foveomacular Vitelliform Macular Dystrophy / G. Querques, A. Bux, R. Prato [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 146, № 1. – P. 135-142.e2. – doi: 10.1016/j.ajo.2008.02.017.
98. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy / C.A. Carvalho-Recchia, L.A. Yannuzzi, S. Negr~ao [et al.] // *Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 109. – P. 1834-1837.
99. Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy / T. Iida, L.A. Yannuzzi, R.F. Spaide [et al.] // *Retina (Phila. Pa.)* – 2003. – Vol. 23. – P. 1-7.
100. Dalvin, L. Vitelliform dystrophies: Prevalence in Olmsted County, Minnesota, United States / L. Dalvin, J. Pulido, A. Marmorstein // *Ophthalmic. Genetics.* – 2016. – Vol. 38, № 2. – P. 143-147. – doi: 10.1080/13816810.2016.1175645.
101. Defining and measuring chronic conditions: Imperatives for research, policy, program, and practice / R.A. Goodman, S.F. Posner, E.S. Huang [et al.] // *Prev. Chronic Dis.* – 2013. – Vol. 10. – P. 120239.
102. Differential regulations of AQP4 and Kir4.1 by triamcinolone acetonide and dexamethasone in the healthy and inflamed retina / M. Zhao, E. Bousquet, F. Valamanesh [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 6340-6347.



103. Diffuse retinal epitheliopathy and central serous chorioretinopathy / D. Cohen, A. Gaudric, G. Coscas [et al.] // *Ophthalmol.* – 1983. – Vol. 6. – P. 339-349.
104. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy / D.R. Guyer, L.A. Yannuzzi, J.S. Slakter [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 112. – P. 1057-1062.
105. Eksandh, L. Autoantibodies Against Bestrophin in a Patient With Vitelliform Paraneoplastic Retinopathy and a Metastatic Choroidal Malignant Melanoma / L. Eksandh // *Arch. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 126, № 3. – P. 432. – doi: 10.1001/archopht.126.3.432.
106. Elongation of photoreceptor outer segment in central serous chorioretinopathy / H. Matsumoto, S. Kishi, T. Otani, T. Sato // *Am. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 145. – P. 162-168.
107. En face enhanced- depth swept-source optical coherence tomography features of chronic central serous chorioretinopathy / D. Ferrara, K.J. Mohler, N. Waheed [et al.] // *Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 121. – P. 719-726.
108. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes / T. Fujiwara, Y. Imamura, R. Margolis [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 148. – P. 445-450.
109. Epidemiology of idiopathic central serous chorioretinopathy in Taiwan, 2001-2006: a population-based study / D.C. Tsai, S.J. Chen, C.C. Huang [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. e66858. – doi: 10.1371/journal.pone.0066858.
110. Errera, M.-H. Pregnancy-associated retinal diseases and their management / M.-H. Errera, R.P. Kohly, L. da Cruz // *Surv. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 127-142.
111. Evaluation of central serous retinopathy with en face optical coherence tomography / M.E.J. Van Velthoven, F.D. Verbraak, P.M. Garcia [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 89. – P. 1483-1488.
112. Extensive intrafamilial and interfamilial phenotypic variation among patients with autosomal dominant retinal dystrophy and mutations in the human RDS/peripherin

- gene / E. Apfelstedt-Sylla, M. Theischen, K. Ruther [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 79. – P. 28-34. – doi: 10.1136/bjo.79.1.28.
113. Fernandez, C.F. Central serous chorioretinopathy associated with topical dermal corticosteroids / C.F. Fernandez, A.J. Mendoza, J.F. Arevalo // *Retina (Phila. Pa.)*. – 2004. – Vol. 24. – P. 471-474.
114. Fluorescein angiographic features of asymptomatic eyes in central serous chorioretinopathy / D. Bujarborua, S. Chatterjee, A. Choudhury [et al.] // *Retina (Phila. Pa.)* – 2005. – Vol. 25. – P. 422-429.
115. Francis, P. Genetic and phenotypic heterogeneity in pattern dystrophy / P. Francis // *Br. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 89, № 9. – P. 1115-1119. – doi: 10.1136/bjo.2004.062695.
116. Frequency and Clinical Pattern of Vitelliform Macular Dystrophy Caused by Mutations of Interphotoreceptor Matrix IMPG1 and IMPG2 Genes / I. Meunier, G. Manes, B. Bocquet [et al.] // *Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 121, № 12. – P. 2406-2414. – doi: 10.1016/j.ophtha.2014.06.028.
117. Frequency, Genotype, and Clinical Spectrum of Best Vitelliform Macular Dystrophy: Data From a National Center in Denmark / H. Bitner, P. Schatz, L. Mizrahi-Meissonnier [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 154, № 2. – P. 403-412.e4. – doi: 10.1016/j.ajo.2012.02.036.
118. Functional and clinical data of Best vitelliform macular dystrophy patients with mutations in the BEST1 gen / G. Querques, J. Zerbib, R. Santacroce [et al.] // *Mol. Vis.* – 2009. – Vol. 15. – P. 2960-2972.
119. Fundus autofluorescence in acute and chronic-recurrent central serous chorioretinopathy / C. Framme, A. Walter, B. Gabler [et al.] // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2005. – Vol. 83. – P. 161-167.
120. Fundus autofluorescence of elongated photoreceptor outer segments in central serous chorioretinopathy / H. Matsumoto, S. Kishi, T. Sato, R. Mukai // *Am. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 151. – P. 617.e1e623.e1.
121. Fundus Autofluorescence, Optical Coherence Tomography and Visual Acuity in Adult-Onset Foveomacular Dystrophy / C. Furino, F. Boscia, N. Cardascia

- [et al.] // *Ophthalmologica*. – 2008. – Vol. 222, № 4. – P. 240-244. – doi: 10.1159/000130427
122. Gass, J. A clinicopathologic study of a peculiar foveomacular dystrophy / J. Gass // *Trans. Am. Ophthalmol.* – 1974. – Vol. 72. – P. 139-156.
123. Gass, J. Acute exudative polymorphous vitelliform maculopathy / J. Gass, E. Chuang, H. Granek // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* – 1988. – Vol. 86. – P. 354-366.
124. Gass, J. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium-I: general concepts and classification / J. Gass // *Am. J. Ophthalmol.* – 1967. – Vol. 63, № 3. – P. 573-585.
125. Gass, J. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases* / J. Gass. – Mosby, St Louis, 1997. – 162 p.
126. Gerth, C. Detailed analysis of retinal function and morphology in a patient with autosomal recessive bestrophinopathy (ARB) / C. Gerth, R.J. Zawadzki, J.S. Werner, E. Héon // *Doc. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 118, № 3. – P. 239-246. – doi: 10.1007/s10633-008-9154-5.
127. Glacet-Bernard, A. Macular vitelliform degeneration in adults. Retrospective study of a series of 85 patients / A. Glacet-Bernard, G. Soubrane, G. Coscas // *J. Fr. Ophtalmol.* – 1990. – Vol. 13. – P. 407-420.
128. Goktas, A. Correlation of subretinal fluid volume with choroidal thickness and macular volume in acute central serous chorioretinopathy / A. Goktas // *Eye (Lond.)* – 2014. – Vol. 28. – P. 1431-1436.
129. Gomez-Sanchez, E. The multifaceted mineralocorticoid receptor / E. Gomez-Sanchez, C.E. Gomez-Sanchez // *Compr. Physiol.* – 2014. – Vol. 4. – P. 965-994.
130. Greaves, A. Adult vitelliform macular degeneration: a clinical spectrum / A. Greaves, J. Sarks, S. Sarks // *Aust. N. Z. J. Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 18. – P. 171-178.
131. How, A.C.S.W. Angiographic characteristics of acute central serous chorioretinopathy in an Asian population / A.C.S.W. How, A.H.C. Koh // *Ann. Acad. Med. Singap.* – 2006. – Vol. 35. – P. 77-79.

132. Hsieh, R. Patterned Dystrophies of the Retinal Pigment Epithelium / R. Hsieh, B. Fine, J. Lyons // *Arch. Ophthalmol.* – 1977. – Vol. 95, № 3. – P. 429-435. – doi: 10.1001/archopht.1977.04450030071006.
133. Identification of a retinal aldosterone system and the protective effects of mineralocorticoid receptor antagonism on retinal vascular pathology / J.L. Wilkinson-Berka, G. Tan, K. Jaworski, A.G. Miller // *Circ. Res.* – 2009. – Vol. 104. – P. 124-133.
134. Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy / K. Petrukhin, M. Koisti, B. Bakall [et al.] // *Nat. Genet.* – 1998. – Vol. 19, № 3. – P. 241-247. – doi: 10.1038/915.
135. Idiopathic Acute Exudative Polymorphous Vitelliform Maculopathy / I. Barbazetto, K. Dansingani, R. Dolz-Marco [et al.] // *Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 125, № 1. – P. 75-88. – doi: 10.1016/j.opthta.2017.07.020.
136. Imamura, Y. Fundus autofluorescence and visual acuity in central serous chorioretinopathy / Y. Imamura, T. Fujiwara, R.F. Spaide // *Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 118. – P. 700-705.
137. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics / F.C. Delori, C.K. Dorey, G. Staurenghi [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1995. – Vol. 36. – P. 718-729.
138. Increased fundus autofluorescence related to outer retinal disruption / K.B. Freund, S. Mrejen, J. Jung [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 131. – P. 1645-1649.
139. Increased risk of erectile dysfunction among males with central serous chorioretinopathy e a retrospective cohort study / D.-C. Tsai, C.-C. Huang, S.-J. Chen [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 91. – P. 666-671.
140. Indocyanine green angiography and pathophysiology of multifocal posterior pigment epitheliopathy / M. Uyama, H. Matsunaga, T. Matsubara [et al.] // *Retina (Phila. Pa.)*. – 1999. – Vol. 19. – P. 12-21.

141. Indocyanine green angiography is of value for the diagnosis of chronic central serous chorioretinopathy in elderly patients / B.A. Lafaut, C. Salati, H. Priem [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 236. – P. 513-521.
142. Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy / R.F. Spaide, L. Hall, A. Haas [et al.] // *Retina (Phila. Pa.)*. – 1996. – Vol. 16. – P. 203-213.
143. Intraretinal hyperreflective foci in best vitelliform macular dystrophy / M.B. Parodi, F. Romano, R. Sacconi [et al.] // *Retina*. – 2018. – Vol. 38, № 12. – P. 2379-2386. – doi: 10.1097/IAE.0000000000001893.
144. Karadimas, P. Glucocorticoid use represents a risk factor for central serous chorioretinopathy: a prospective, case-control study / P. Karadimas, E.A. Bouzas // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 242. – P. 800-802.
145. Khairallah, M. Central serous chorioretinopathy, corticosteroids, and uveitis / M. Khairallah, R. Kahloun, I. Tugal-Tutkun // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2012. – Vol. 20. – P. 76-85.
146. Kim, H.C. Morphologic changes in acute central serous chorioretinopathy using spectral domain optical coherence tomography / H.C. Kim, W.B. Cho, H. Chung // *Korean J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 26. – P. 347-354.
147. Koreen, L. Anti-Retinal Pigment Epithelium Antibodies in Acute Exudative Polymorphous Vitelliform Maculopathy / L. Koreen // *Arch. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 129, № 1. – P. 23. – doi: 10.1001/archophthalmol.2010.316.
148. Lanzetta, P. Indocyanine Green Angiography in vitelliform Macular Lesions / P. Lanzetta, G. Virgili, U. Menchini // *Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 210. – P. 189-194.
149. Laser treatment of diffuse retinal pigment epitheliopathy / L.A. Yannuzzi, J.S. Slakter, S.R. Kaufman, K. Gupta // *Eur. J. Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 2. – P. 103-114.
150. Late Onset is Common in Best Macular Dystrophy Associated with VMD2 Gene Mutations / A. Renner, H. Tillack, H. Kraus [et al.] // *Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 112, № 4. – P. 586-592.e2. – doi: 10.1016/j.opthta.2004.10.041.

151. Leopard spot pattern of yellowish subretinal deposits in central serous chorioretinopathy / T. Iida, R.F. Spaide, A. Haas [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 120. – P. 37-42.
152. Li, X.Q. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students / X.Q. Li, M. Larsen, I.C. Munch // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 8438-8441.
153. Lin, C.F. Best disease presenting as a giant serous pigment epithelial detachment / C.F. Lin, D. Sarraf // *Retin Cases Brief Rep.* – 2014. – Vol. 8, № 4. – P. 247-250. – doi: 10.1097/ICB.0000000000000101.
154. Lin, E. Familial central serous choroidopathy / E. Lin, P.G. Arrigg, R.Y. Kim // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 238. – P. 930-931.
155. Local macular electroretinographic responses in idiopathic central serous chorioretinopathy / Y. Miyake, N. Shiroyama, I. Ota, M. Horiguchi // *Am. J. Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 106. – P. 546-550.
156. Loss of visual acuity due to central serous retinopathy after steroid injection into the shoulder bursa / A.-A. Kassam, W. White, R.H. Ling [et al.] // *J. Shoulder Elb. Surg.* – 2011. – Vol. 20. – P. e5e6.
157. Low-dose aspirin as treatment for central serous chorioretinopathy / A. Caccavale, F. Romanazzi, M. Imperato [et al.] // *Clin. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 4. – P. 899-903.
158. Macular vitelliform lesion in desferrioxamine-related retinopathy / M. Genead, G. Fishman, A. Anastasakis [et al.] // *Doc. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 121, № 2. – P. 161-166. – doi: 10.1007/s10633-010-9236-z.
159. Margolis, R. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes / R. Margolis, R.F. Spaide // *Am. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 147. – P. 811-815.
160. Marmor, M.F. Central serous chorioretinopathy: bilateral multifocal electroretinographic abnormalities / M.F. Marmor, F. Tan // *Arch. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 117. – P. 184-188.

161. Masuda's central serous chorioretinopathy (C.S.C.R.) and its somatic investment in Narcissism: our observations on new psychiatric nosography / S.C. Carlesimo, G. Piazzini, C. Leone [et al.] // *Clin. Ter.* – 2014. – Vol. 165. – P. 27-30.
162. Mateo-Montoya, A. Helicobacter pylori as a risk factor for central serous chorioretinopathy: literature review / A. Mateo-Montoya, M. Mauget-Fay se // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 355-358.
163. Mechanisms of ligand specificity of the mineralocorticoid receptor / P.J. Fuller, Y. Yao, J. Yang [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 213. – P. 15-24.
164. Mitarai, K. Three-dimensional optical coherence tomographic findings in central serous chorioretinopathy / K. Mitarai, F. Gomi, Y. Tano // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 244. – P. 1415-1420.
165. Morphology and functional characteristics in adult vitelliform macular dystrophy / A. Renner, H. Tillack, H. Kraus [et al.] // *Retina.* – 2004. – Vol. 24, № 6. – P. 929-939. – doi: 10.1097/00006982-200412000-00014.
166. Mrejen, S. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond / S. Mrejen, R.F. Spaide // *Surv. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 387-429.
167. Multimodal fundus imaging in Best vitelliform macular dystrophy / D.C. Ferrara, R.A. Costa, S. Tsang [et al.] // *Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 248. – P. 1377-1386.
168. Multimodal imaging of pigment epithelial detachment: a guide to evaluation / S. Mrejen, D. Sarraf, S.K. Mukkamala, K.B. Freund // *Retina (Phila. Pa.).* – 2013. – Vol. 33. – P. 1735-1762.
169. Mutations in IMPG1 cause vitelliform macular dystrophies / G. Manes, I. Meunier, A. Avila-Fernandez [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2013. – Vol. 93. – P. 571-578.
170. Mutations in IMPG2, Encoding Interphotoreceptor Matrix Proteoglycan 2, Cause Autosomal-Recessive Retinitis Pigmentosa / D. Bandah-Rozenfeld, R. Collin, E. Banin [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2010. – Vol. 87, № 2. – P. 199-208. – doi: 10.1016/j.ajhg.2010.07.004.

171. Mutations in the human retinal degeneration slow (RDS) gene can cause either retinitis pigmentosa or macular dystrophy / J. Wells, J. Wroblewski, J. Keen [et al.] // *Nat. Genet.* – 1993. – Vol. 3, № 3. – P. 213-218. – doi: 10.1038/ng0393-213.
172. Mutations in the peripherin/RDS gene are an important cause of multifocal pattern dystrophy simulating STGD1/fundus flavimaculatus / C. Boon, M. van Schooneveld, A. den Hollander [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 91, № 11. – P. 1504-1511. – doi: 10.1136/bjo.2007.115659.
173. Mutations in the VMD2 gene are associated with juvenile-onset vitelliform macular dystrophy (Best disease) and adult vitelliform macular dystrophy but not age-related macular degeneration / F. Krämer, K. White, D. Pauleikhoff [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2000. – Vol. 8, № 4. – P. 286-292. – doi: 10.1038/sj.ejhg.5200447.
174. Natural course of adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: a spectral-domain optical coherence tomography analysis / G. Querques, R. Forte, L. Querques [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 152. – P. 304-313.
175. Negi, A. Experimental serous retinal detachment and focal pigment epithelial damage / A. Negi, M.F. Marmor // *Arch. Ophthalmol.* – 1984. – Vol. 102, № 3. – P. 445-449. – doi: 10.1001/archopht.1984.01040030359038.
176. Nguyen Dinh Cat, A. Extrarenal effects of aldosterone / A. Nguyen Dinh Cat, F. Jaisser // *Curr. Opin.Nephrol. Hypertens.* – 2012. – Vol. 21. – P. 147-156.
177. Nieuwendijk, T.J. Paraneoplastic vitelliform retinopathy associated with metastatic choroidal melanoma / T.J. Nieuwendijk, J.M. Hooymans // *Eye (Lond).* – 2007. – Vol. 21, № 11. – P. 1436-1437. – doi: 10.1038/sj.eye.6702949.
178. Nordström, S. Hereditary macular degeneration-a population survey in the county of Västerbotten, Sweden / S. Nordström // *Hereditas.* – 1974. – Vol. 78, № 1. – P. 41-62. – doi: 10.1111/j.1601-5223.1974.tb01427.x.
179. Novel BEST1 mutations and special clinical characteristics of autosomal recessive bestrophinopathy in Chinese patients / J. Luo, M. Lin, X. Guo [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 97, № 3. – P. 247-259. – doi: 10.1111/aos.13994.



180. OCTA characterisation of microvascular retinal alterations in patients with central serous chorioretinopathy / M. Battista, E. Borrelli, M. Parravano [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 104, № 10. – P. 1453-1457. – doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315482.
181. Odermatt, A. Mineralocorticoid receptors: emerging complexity and functional diversity / A. Odermatt, A.G. Atanasov // *Steroids.* – 2009. – Vol. 74. – P. 163-171.
182. Optical coherence tomography angiography in adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy / G. Querques, O. Zambrowski, F. Corvi [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 100, № 12. – P. 1724-1730. – doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308370.
183. Optical Coherence Tomography Angiography in Central Serous Chorioretinopathy / E. Constanzo, S.Y. Cohen, A. Miere [et al.] // *J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 134783. – doi: 10.1155/2015/134783.
184. Optical coherence tomography angiography / R.F. Spaide, J.G. Fujimoto, N.K. Waheed [et al.] // *Prog. Retin Eye Res.* – 2018. – Vol. 64. – P. 1-55. – doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.11.003.
185. Pachychoroid: an inherited condition? / M. Lehmann, E. Bousquet, T. Beydoun, F. Behar-Cohen // *Retina (Phila. Pa.).* – 2015. – Vol. 35. – P. 10-16.
186. Pachychoroid disease / C.M.G. Cheung, W.K. Lee, H. Koizumi [et al.] // *Eye (Lond).* – 2019. – Vol. 33, № 1. – P. 14-33. – doi: 10.1038/s41433-018-0158-4.
187. Pachychoroid spectrum disease / S. Borooah, P.Y. Sim, S. Phatak [et al.] // *Acta Ophthalmologica.* – 2020. – doi: 10.1111/aos.14683. – Online ahead of print.
188. Pang, C.E. Pachychoroid neovascularopathy / C.E. Pang, K.B. Freund // *Retina (Phila. Pa.).* – 2015. – Vol. 35. – P. 1-9. – doi: 10.1097/IAE.0000000000000331.
189. Paraneoplastic vitelliform retinopathy associated with cutaneous or uveal melanoma and metastases / M. Sotodeh, D. Paridaens, J. Keunen [et al.] // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 2005. – Vol. 222, № 11. – P. 910-914. – doi: 10.1055/s-2005-858840.

190. Paraneoplastic Vitelliform Retinopathy: Clinicopathologic Correlation and Review of the Literature / M. Aronow, G. Adamus, M. Abu-Asab [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 57, № 6. – P. 558-564. – doi: 10.1016/j.survophthal.2012.02.004.
191. Peripheral retinal detachments and retinal pigment epithelial atrophic tracts secondary to central serous pigment epitheliopathy / L.A. Yannuzzi, J.L. Shakin, Y.L. Fisher, M.A. Altomonte // *Ophthalmol.* – 1984. – Vol. 91. – P. 1554-1572.
192. Phenotypic variation including retinitis pigmentosa, pattern dystrophy, and fundus flavimaculatus in a single family with a deletion of codon 153 or 154 of the peripherin/RDS gene / R.G. Weleber, R.E. Carr, W.H. Murphey [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 111. – P. 1531-1542. – doi: 10.1001/archopht.1993.01090110097033.
193. Piccolino, F.C. Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography / F.C. Piccolino, L. Borgia // *Retina (Phila. Pa.)*. – 1994. – Vol. 14. – P. 231-242.
194. Pierce, K.K. Central serous chorioretinopathy associated with the use of ephedra / K.K. Pierce, R.G. Lane // *Retin Cases Brief. Rep.* – 2009. – Vol. 3. – P. 376-378.
195. Pizzimenti, J.J. Central serous chorioretinopathy after epidural steroid injection / J.J. Pizzimenti, K.P. Daniel // *Pharmacotherapy.* – 2005. – Vol. 25. – P. 1141-1146.
196. Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as central serous chorioretinopathy / L.A. Yannuzzi, K.B. Freund, M. Goldbaum [et al.] // *Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 107. – P. 767-777.
197. Posterior cystoid retinal degeneration in central serous chorioretinopathy / F.C. Piccolino, R.R. De La Longrais, M. Manea [et al.] // *Retina (Phila. Pa.)*. – 2008. – Vol. 28. – P. 1008-1012.
198. Prevalence of reticular pseudodrusen in newly presenting adult onset foveomacular vitelliform dystrophy / C. Wilde, A. Lakshmanan, M. Patel [et al.] // *Eye.* – 2016. – Vol. 30. – P. 817-824. – doi: 10.1038/eye.2016.46.

199. Prünke, C. Indocyanine green angiographic findings in central serous chorioretinopathy / C. Prünke // *Int. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 19. – P. 77-82.
200. Pseudo-vitelliform macular detachment and cuticular drusen: exclusion of 6 candidate genes / I.A. Barbazetto, N.A. Yannuzzi, C.M. Klais [et al.] // *Ophthalmic. Genet.* – 2007. – Vol. 28. – P. 192-197. – doi: 10.1080/13816810701538596.
201. Punctate hyperfluorescence spot as a common choroidopathy of central serous chorioretinopathy and polypoidal choroidal vasculopathy / S.J. Park, B.H. Kim, K.H. Park, S.J. Woo // *Am. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 158, № 6. – P. 1155-1163.
202. Punctate hyperfluorescent spots associated with central serous chorioretinopathy as seen on indocyanine green angiography / A. Tsujikawa, Y. Ojima, K. Yamashiro [et al.] // *Retina (Phila. Pa.)*. – 2010. – Vol. 30. – P. 801-809.
203. Quantitative and qualitative spectral domain optical coherence tomography analysis of sub- retinal deposits in patients with acute central serous retinopathy / G. Landa, J.A. Barnett, P.M.T. Garcia [et al.] // *Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 230. – P. 62-68.
204. Ranibizumab for choroidal neovascularization associated with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy / G. Mimoun, V. Caillaux, G. Querques [et al.] // *Retina.* – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 513-521. – doi: 10.1097/iae.0b013e3182753adb.
205. Retinal microvasculature alteration in central serous chorioretinopathy / L. Yu, Y. Shao, Y. Chai [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 2335-2340. – doi: 10.3892/mmr.2017.8126.
206. Risk factors for posterior cystoid retinal degeneration in central serous chorioretinopathy / F.C. Piccolino, R.R. De La Longrais, M. Manea [et al.] // *Retina (Phila. Pa.)*. – 2008. – Vol. 28. – P. 1146-1150.
207. Risk of central serous chorioretinopathy in adults prescribed oral corticosteroids: a population-based study in Taiwan / D.-C. Tsai, S.-J. Chen, C.-C. Huang [et al.] // *Retina (Phila. Pa.)*. – 2014. – Vol. 34. – P. 1867-1874.

208. Romero, P. Diffuse retinal pigment epitheliopathy and corticoid ointment topical treatment in a patient with psoriasis / P. Romero, I. Martinez, M. Salvat // *J. Fr. Ophtalmol.* – 2005. – Vol. 28. – P. 1101-1104.
209. Roy, R. Multimodal Imaging in a Case of Fundus Pulverulentus / R. Roy, K. Saurabh, D. Shah // *Retina.* – 2018. – Vol. 38, № 7. – P. e55-e58. – doi: 10.1097/iae.0000000000002213.
210. Serous Macular Detachment In Best Disease: A Masquerade Syndrome / L. Zatreanu, K.B. Freund, B.C.S. Leong [et al.] // *Retina.* – 2020. – Vol. 40, № 8. – P. 1456-1470. – doi: 10.1097/IAE.0000000000002659.
211. Shin, Y.U. Retro-mode imaging for retinal pigment epithelium alterations in central serous chorioretinopathy / Y.U. Shin, B.R. Lee // *Am. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 154. – P. e4e163.e4.
212. Slezak, H. Fundus pulverulentus / H. Slezak, K. Hommer // *Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* – 1969. – Vol. 178. – P. 176-182. – doi: 10.1007/bf00414383.
213. Spaide, R.F. Autofluorescence from the outer retina and subretinal space: hypothesis and review / R.F. Spaide // *Retina.* – 2008. – Vol. 28. – P. 5-35. – doi: 10.1097/IAE.0b013e318158eca4.
214. Spaide, R.F. Deposition of yellow submacular material in central serous chorioretinopathy resembling adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy / R.F. Spaide // *Retina.* – 2004. – Vol. 24, № 2. – P. 301-304. – doi: 10.1097/00006982-200404000-00019.
215. Spaide, R.F. Fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy / R.F. Spaide, J.M. Klancnik Jr. // *Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 112. – P. 825-833.
216. Spectral domain optical coherence tomography features in different stages of best vitelliform macular dystrophy / M.B. Parodi, P. Iacono, F. Romano, F. Bandello // *Retina.* – 2018. – Vol. 38, № 5. – P. 1041-1046. – doi: 10.1097/IAE.0000000000001634.

217. Subretinal dot-like precipitates and yellow material in central serous chorioretinopathy / I. Maruko, T. Iida, A. Ojima, T. Sekiryu // *Retina (Phila. Pa.)*. – 2011. – Vol. 31. – P. 759-765.
218. Sympathetic-parasympathetic activity and reactivity in central serous chorioretinopathy: a case-control study / H.K. Tewari, R. Gadia, D. Kumar [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2006. – Vol. 47. – P. 3474-3478.
219. Systemic factors associated with central serous chorioretinopathy in Koreans / Y. Eom, J. Oh, S.-W. Kim, K. Huh // *Korean J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 26. – P. 260-264.
220. The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy / F.C. Piccolino, R.R. de la Longrais, G. Ravera [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 139. – P. 87-99.
221. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002 / A.S. Kitzmann, J.S. Pulido, N.N. Diehl [et al.] // *Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 115, № 1. – P. 169-173. – doi: 10.1016/j.ophtha.2007.02.032.
222. The mineralocorticoid receptor as a novel player in skin biology: beyond the renal horizon? / N. Farman, E. Maubec, B. Poeggeler [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2010. – Vol. 19. – P. 100-107.
223. The optical coherence tomography- ophthalmoscope for examination of central serous chorioretinopathy with precipitates / Y. Kon, T. Iida, I. Maruko, M. Saito // *Retina (Phila. Pa.)*. – 2008. – Vol. 28. – P. 864-869.
224. The overlapping spectrum of flat irregular pigment epithelial detachment investigated by optical coherence tomography angiography / F. Pichi, M. Morara, C. Veronese, A.P. Ciardella // *Int. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 38, № 3. – P. 975-983. – doi: 10.1007/s10792-017-0547-x.
225. The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in the BEST1 gene / C.J. Boon, B.J. Kleverin, B.P. Leroy [et al.] // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2009. – Vol. 281. – P. 87-205. – doi: 10.1016/j.preteyeres.2009.04.002.

226. The spectrum of retinal dystrophies caused by mutations in the peripherin/RDS gene / C. Boon, A. den Hollander, C. Hoyng [et al.] // *Prog. Retin Eye Res.* – 2008. – Vol. 27, № 2. – P. 213-235. – doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.01.002.
227. Theischen, M. EOG in adult vitelliform macular degeneration, butterfly-shaped pattern dystrophy and Best disease / M. Theischen, H. Schilling, U. Steinhorst // *Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 94. – P. 23063.
228. Thickness of photoreceptor layers in polypoidal choroidal vasculopathy and central serous chorioretinopathy / S. Ooto, A. Tsujikawa, S. Mori [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 248. – P. 1077-1086.
229. Three-dimensional imaging of the foveal photoreceptor layer in central serous chorioretinopathy using high- speed optical coherence tomography / Y. Ojima, M. Hangai, M. Sasahara [et al.] // *Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 114. – P. 2197-2207.
230. Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma / U. Urner-Bloch, M. Urner, P. Stieger [et al.] // *Ann. Oncology.* – 2014. – Vol. 25, № 7. – P. 1437-1441. – doi: 10.1093/annonc/mdu169.
231. Variability of subfoveal choroidal thickness measurements in patients with age-related macular degeneration and central serous chorioretinopathy / J.H. Kim, S.W. Kang, J.R. Kim [et al.] // *Eye (Lond.)*. – 2013. – Vol. 27. – P. 809-815.
232. Verteporfin PDT for non-standard indicationsea review of current literature / W.M. Chan, T.-H. Lim, A. Pece [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 248. – P. 613-626.
233. Vilela, M. Central Serous Chorioretinopathy Classification / M. Vilela, C. Mengue // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 26. – doi: 10.3390/ph14010026.
234. von Graefe, A. Ueber centrale recidivierende retinitis / A. von Graefe // *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1866. – Vol. 12. – P. 211-215.
235. Warrow, D.J. Pachychoroid pigment epitheliopathy / D.J. Warrow, Q.V. Hoang, K.B. Freund // *Retina.* – 2013. – Vol. 33, № 8. – P. 1659-1672. – doi: 10.1097/IAE.0b013e3182953df4.

236. Weenink, A.C. Familial chronic central serous chorioretinopathy / A.C. Weenink, R.A. Borsje, J.A. Oosterhuis // *Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 215. – P. 183-187.
237. Yang, L. Choroidal vessel diameter in central serous chorioretinopathy / L. Yang, J.B. Jonas, W. Wei // *Acta Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 91. – P. e358e362.
238. Yang, L. Optical coherence tomography-assisted enhanced depth imaging of central serous chorioretinopathy / L. Yang, J.B. Jonas, W. Wei // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2013. – Vol. 54. – P. 4659-4665.
239. Yannuzzi, L.A. Indocyanine green angiography: a perspective on use in the clinical setting / L.A. Yannuzzi // *Am. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 151. – P. 745.e1e751.e1.
240. Yannuzzi, L.A. Type-A behavior and central serous chorioretinopathy / L.A. Yannuzzi // *Retina (Phila. Pa.)*. – 1987. – Vol. 7. – P. 111-131.
241. Yannuzzi, L.A. Type A behavior and central serous chorioretinopathy / L.A. Yannuzzi // *Trans.* – 1986. – Vol. 84. – P. 799-845.