

Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Рябцев Д.И.

**БОЛЕЗНЬ БЕСТА:  
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СЕМЕЙНОГО СЛУЧАЯ**

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

Представлено наблюдение семейного случая болезни Беста – аутосомно-доминантной макулярной дистрофии с характерной клинической картиной и стадийностью течения. У дочери и матери была диагностирована болезнь Беста с различной локализацией (центральной и эксцентричной) и стадией (псевдогипопион и псевдокиста) заболевания в правом и одинаковой (атрофической) в левом глазу. Кроме того, у ребенка были обнаружены друзы диска зрительного нерва. Показана информативность оптической когерентной томографии и аутофлюоресценции глазного дна для подтверждения диагноза болезни Беста, определения стадии заболевания и выявления не определяемых при офтальмоскопии изменений сетчатки, пигментного эпителия и мембраны Бруха.

**Ключевые слова:** наследственные макулярные дегенерации; болезнь Беста; оптическая когерентная томография; аутофлюоресценция глазного дна; электроокулограмма

**Для цитирования:** Рос. педиатр. офтальмол. 2015; 2: 15-19.

Katargina L.A., Denisova E.V., Ryabtsev D.I.

**BEST DISEASE: CLINICAL OBSERVATION OF A FAMILY CASE**

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, 105062, Moscow, Russia

The article presents a family case of Best vitelliform macular dystrophy (Best's disease) – autosomal dominant macular dystrophy with typical clinical presentation and staging of the disease flow. A daughter and a mother had diagnosed Best's disease with different localizations (central and eccentric) and stages (pseudogipion and pseudocyst) of the disease in the right eye and the same (atrophic) – in the left eye. Apart from that, the daughter had the optic disc drusen. We proved descriptiveness of optical coherence tomography and fundus autofluorescence imaging for confirmation of Best's disease diagnosis, determination of the stage of the disease and identification of changes that cannot be detected with ophthalmoscopy, in retina, pigment epithelium and Bruch's membrane.

**Key words:** hereditary macular degenerations; best's vitelliform macular dystrophy; optical coherence tomography; fundus autofluorescence imaging; electrooculogram

**Citation:** Ros. pediatr. ophthalmol. 2015; 2: 15-19. (in Russian)

**Correspondence to:** Denisova Ekaterina Valer'evna, e-mail: deale\_2006@inbox.ru  
Received 15.10.14

Болезнь Беста (ББ) или вителлиформная макулярная дистрофия – одна из наиболее частых наследственных макулярных дистрофий детского возраста. Распространенность заболевания составляет около 1 случая на 10 000 населения [1–4].

Клинически ББ проявляется двусторонними, нередко асимметричными изменениями в макуле. Характерной особенностью является стадийность течения заболевания. В I стадии (превителлиформной) видимых изменений в макуле нет или наблюдается сглаженность фовеолярного рефлекса и точечные желтоватые пятнышки на уровне пигментного эпителия (ПЭ) сетчатки. При этом выявляется аномальная электроокулограмма (ЭОГ). Во II стадии (вителлиформной) в макуле наблюдается субретинальное отложение желтоватого липофусциноподобного вещества, при офтальмоскопии напоминающего яичный желток, что, как правило, происходит в дошкольном или младшем школьном возрасте. В редких случаях псевдокиста может быть односторонней, располагаться вне зоны макулы или образуются несколько

вителлиформных очагов (мультифокальная ББ). Острота зрения во II стадии ББ остается высокой. В III стадии (псевдогипопиона) липофусциноподобный материал разжижается и смещается книзу под действием гравитационных сил, а также прорывается через ПЭ сетчатки, что чаще происходит в пубертатном возрасте. В IV стадии (“яичницы болтуньи”) происходит распад и резорбция липофусциноподобного материала, а острота зрения снижается до 0,2–0,6. В V стадии (атрофической) наблюдается овальная зона атрофии ПЭ и хориокапилляров нередко с фокусами субретинального фиброза. Острота зрения составляет 0,1 и ниже, а осложнением может быть формирование хориоидальной неоваскулярной мембраны, встречающееся приблизительно в 5% случаев.

Для ББ характерна аномальная ЭОГ: низкий постоянный потенциал и снижение коэффициента Ардена – отношения светового пика к темновому спаду, что подтверждает генерализованное поражение ПЭ сетчатки. При этом суммарная электро-ретинограмма (ЭРГ) остается нормальной.

**Для корреспонденции:** Денисова Екатерина Валерьевна, e-mail: deale\_2006@inbox.ru

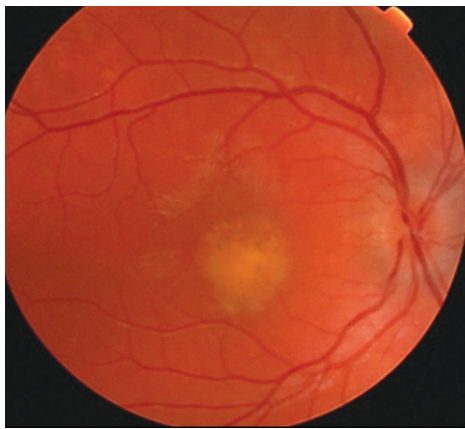


Рис. 1. Глазное дно правого глаза ребенка Р.А. ДЗН монотонный, проминирует, границы ступеваны, вены полнокровные, в макуле – желтоватый проминирующий фокус 1,5 ДЗН с вкраплениями пигмента в верхней половине.



Рис. 2. Глазное дно левого глаза ребенка Р.А. ДЗН аналогичен правому, в макуле – атрофический очаг диаметром 1 ДЗН с отложением пигмента по краю с внутренней стороны в виде подковы и окруженный зоной гипопигментации сетчатки.

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и обусловлено мутацией в гене *BEST1*, расположенном на хромосоме 11q13 и кодирующем белок бестрофин. Бестрофин локализуется на мембране клеток ПЭ сетчатки и необходим для их нормального функционирования [5]. Следует отметить, что с мутациями в гене *BEST1* ассоциируются и ряд других наследственных заболеваний глаза [6–8].

Несмотря на высокую степень пенетрантности гена, выраженность клинических проявлений у родственников варьирует, а проследить семейную отягощенность удается не всегда, даже при проведении комплексного обследования.

#### Приводим клиническое наблюдение семейного случая ББ.

Ребенок Р. А., 15.08.05 года рождения, был направлен в Московский НИИ глазных болезней

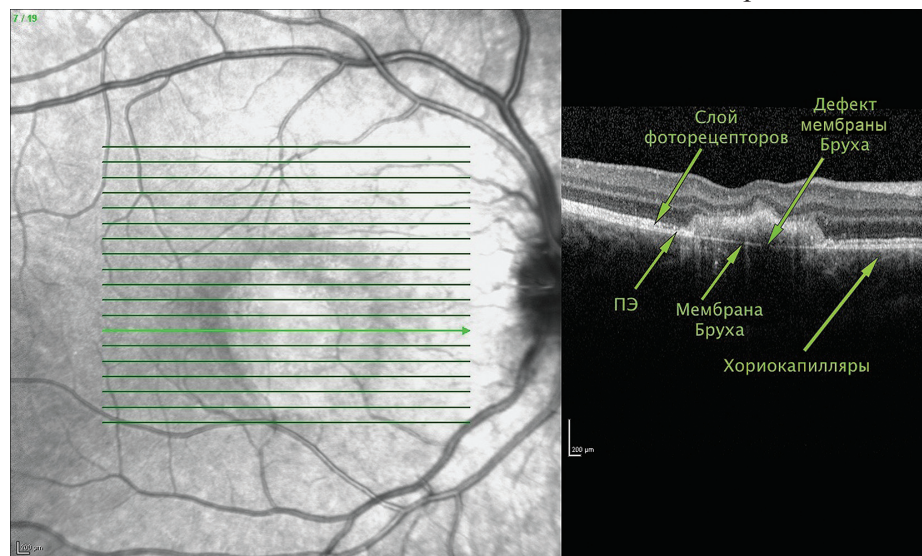


Рис. 3. ОКТ макулы правого глаза ребенка Р.А. В макулярной зоне – деформация витреоретинального профиля и внутренних слоев нейроэпителия, деструкция наружных слоев нейроэпителия, субретинальный неравномерно гиперрефлективный очаг с более высокой рефлективностью в центре. Под очагом – деструкция ПЭ, единичные дефекты мембраны Бруха, изменение структуры хориоидеи с отсутствием хориокапилляров и повышением рефлективности.

в августе 2014 года с диагнозом "дегенерация макулы и заднего полюса обоих глаз". Девочка стала жаловаться на снижение зрения левого глаза в апреле 2014 года. Данные о проведенных ранее осмотрах офтальмолога отсутствуют.

**Результаты обследования.** Острота зрения правого глаза со сферой (-) 1,0 = 0,2, левого глаза – 0,1, не корригирует. Передний отрезок и преломляющие среды глаз без патологии. Глазное дно: диски зрительного нерва (ДЗН) бледно-розовые, монотонные, проминируют, границы ступеваны, вены полнокровные,

в макуле правого глаза – желтоватый проминирующий фокус диаметром 1,5 ДЗН с вкраплениями пигмента в верхней половине (рис. 1), левого глаза – атрофический очаг диаметром 1 ДЗН с отложением пигмента по краю с внутренней стороны в виде подковы и окруженный зоной гипопигментации сетчатки (рис. 2).

При оптической когерентной томографии (ОКТ) в макулярной зоне правого глаза выявлена деформация витреоретинального профиля и внутренних слоев нейроэпителия, деструкция наружных слоев нейроэпителия, субретинальный неравномерно гиперрефлективный очаг с более высокой рефлективностью в центре. Под очагом – деструкция ПЭ, единичные дефекты мембраны Бруха, изменение структуры хориоидеи с отсутствием хориокапилляров и повышением рефлективности (рис. 3).

Во внутренних отделах ДЗН наблюдаются гиперрефлективные образования, дающие тень (друзы) (рис. 4). В левом глазу отмечаются аналогичные изменения в макуле и ДЗН, однако по сравнению с правым глазом больше визуализируется деструкция наружных слоев нейроэпителия, субретинальный фокус отличается однородной структурой и более высокой оптической плотностью, значительно больше дефект мембраны Бруха и изменения хориоидеи (рис. 5). Следует отметить, что выявление при ОКТ гиперрефлективного фокуса между нейроэпителием и ПЭ/мембраной Бруха типично для ББ и позволяет подтвердить диагноз.

При аутофлюоресценции (АФ) глазного дна в синем све-



те в макулярной зоне правого глаза визуализируется гиперфлюоресцирующий очаг с четкими границами и повышенной флюоресценцией в нижней половине, что обусловлено высоким содержанием липофусцина в субретинальном содержимом (рис. 6). В левом глазу определяется гипофлюоресцирующий очаг с четкими границами и гиперфлюоресценцией в центре (вследствие повышенного содержания липофусцина) и с внутренней стороны в виде подковы (соответственно отложению пигмента), окруженный зоной гипофлюоресценции, что свидетельствует о нарушении ПЭ в этой области (рис. 7).

При ЭОГ выявлено резкое угнетение постоянного потенциала глаза на свету и значительное снижение коэффициента Ардена (1,5 в обоих глазах при норме более 1,7). Общая ЭРГ – в норме, ритмическая – снижена. На основании клинической картины и данных обследования ребенку поставлен диагноз: «болезнь Беста (стадия псевдогипопиона в правом и атрофическая в левом глазу), друзы ДЗН».

При сборе анамнеза выяснено, что у матери с детства также имеется дистрофия сетчатки, в связи с чем проведено ее обследование. **Приводим его результаты.**

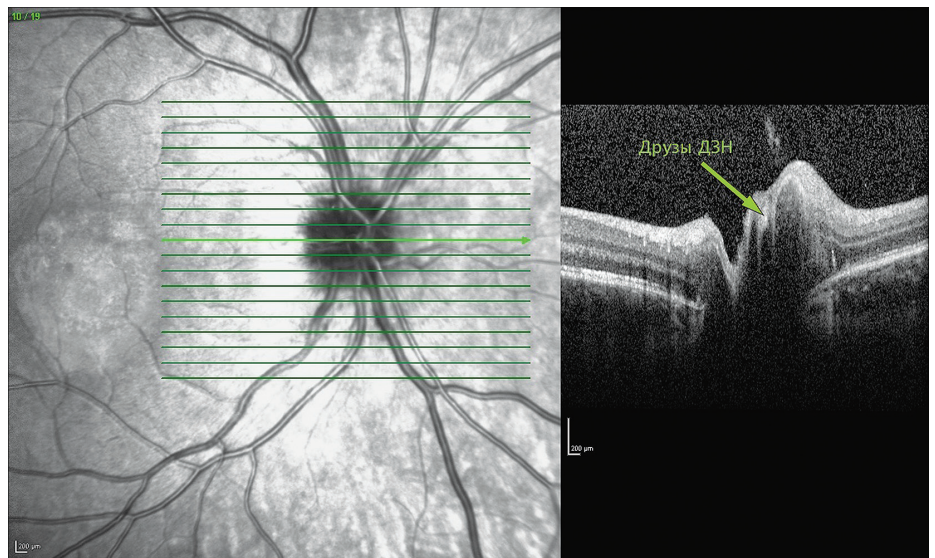


Рис. 4. ОКТ ДЗН правого глаза ребенка Р.А. Во внутренних отделах ДЗН – гиперрефлективные образования, дающие тень (друзы).

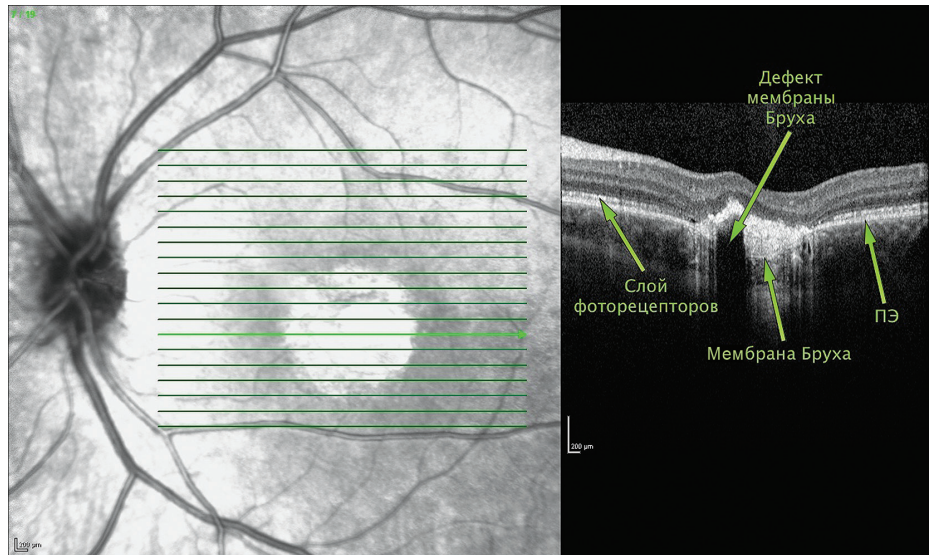


Рис. 5. ОКТ левого глаза ребенка Р.А. В макулярной зоне – деформация витреоретинального профиля и внутренних слоев нейроэпителия, деструкция наружных слоев нейроэпителия и хориоидеи, субретинальный гиперрефлективный очаг однородной структуры и высокой оптической плотности. Под очагом – деструкция ПЭ, большой дефект мембраны Бруха.

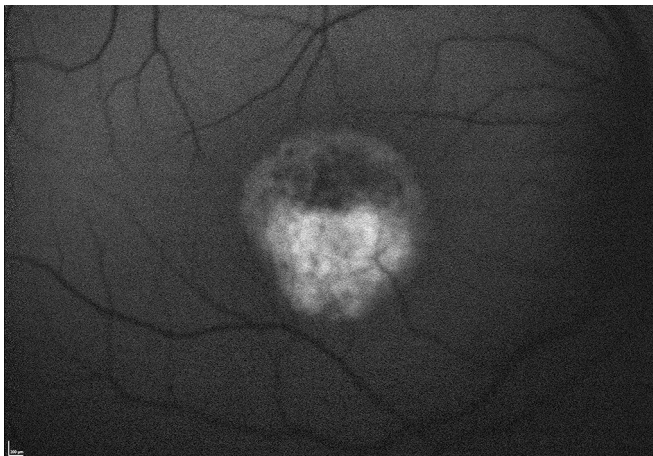


Рис. 6. Аутофлюоресценция глазного дна правого глаза ребенка Р.А. В макулярной области – гиперфлюоресцирующий очаг с четкими границами и повышенной флюоресценцией в нижней половине.



Рис. 7. Аутофлюоресценция глазного дна левого глаза ребенка Р.А. В макулярной области – гипофлюоресцирующий очаг с четкими границами и гиперфлюоресценцией в центре и с внутренней стороны в виде подковы, окруженный зоной гипофлюоресценции.



Пациентка Р.Ю., 14.06.84 года рождения. Острота зрения правого глаза 0,7, левого глаза – 0,1, не корригирует. Передний отрезок и прелом-

ляющие среды глаз без патологии. Глазное дно: справа кнутри от фовеа – субретинальный фокус 0,3 ДД с желтоватым прозрачным содержимым (рис. 8), фовеолярный рефлекс четкий, макулярный – деформирован. Слева в макуле – атрофический очаг 1,5 ДД с отложением пигмента по краю и небольшой пигментированной мембраной у верхней границы очага (рис. 9). ДЗН в обоих глазах не изменены.

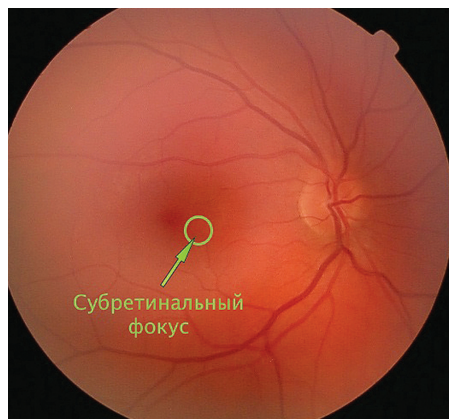


Рис. 8. Глазное дно правого глаза пациентки Р.Ю. Кнутри от фовеа – субретинальный фокус 0,3 ДД с желтоватым прозрачным содержимым.

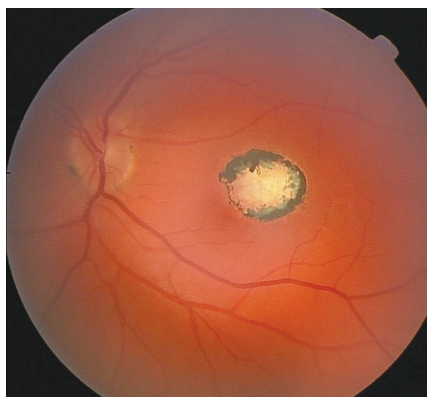


Рис. 9. Глазное дно левого глаза пациентки Р.Ю. В макуле – атрофический очаг 1,5 ДД с отложением пигмента по краю и небольшой пигментированной мембраной у верхней границы очага.

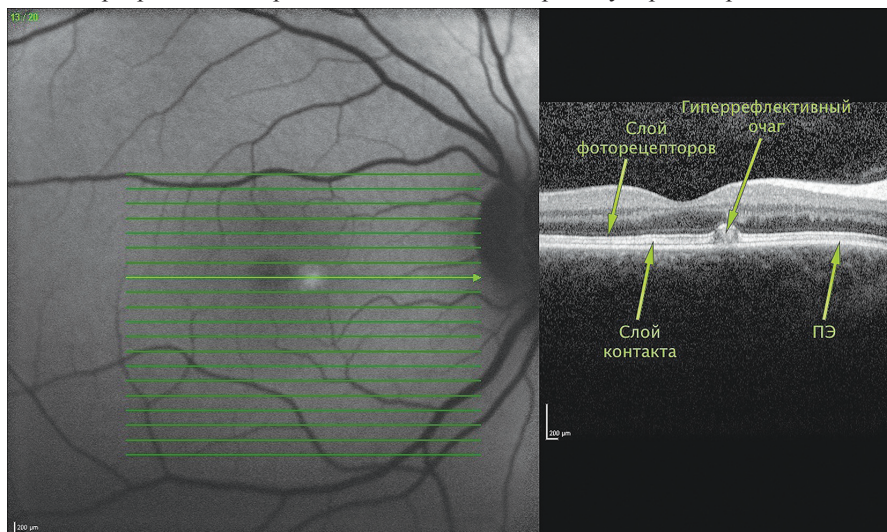


Рис. 10. ОКТ правого глаза пациентки Р.Ю. Парафовеолярно с кнутри – неравномерно гиперрефлективный субретинальный очаг с деформацией наружного сетчатого слоя и деструкцией слоев фоторецепторов и пигментного эпителия, но сохраненной мембраной Бруха.

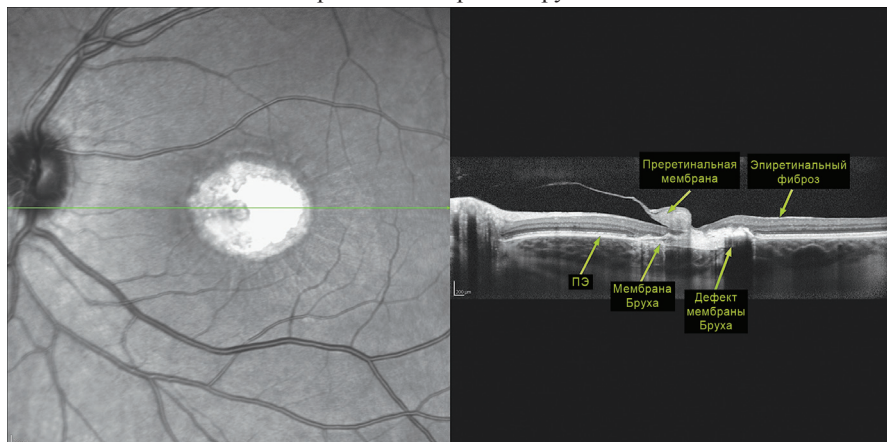


Рис. 11. ОКТ левого глаза пациентки Р.Ю. Преретинальная мембрана, фиксированная к субретинальному гиперрефлективному очагу однородной структуры и оптической плотности, нейроэпителий над центральной частью очага не дифференцируется, деструкция ПЭ под очагом, дефекты и деформация мембраны Бруха, повышение рефлексивности и нарушение структуры хориоидеи, парамакулярно – эпиретинальный фиброз.

При ОКТ в правом глазу парафовеолярно с внутренней стороны визуализируется неравномерно гиперрефлективный субретинальный очаг с деформацией наружного сетчатого слоя и деструкцией слоев фоторецепторов и пигментного эпителия, но сохраненной мембраной Бруха. Слои сетчатки в фовеа не изменены (рис. 10). В левом глазу – преретинальная мембрана, фиксированная к субретинальному гиперрефлективному очагу однородной структуры и оптической плотности, нейроэпителий над центральной частью очага истончен и не дифференцируется, деструкция ПЭ под очагом, дефекты и деформация мембраны Бруха, повышение рефлексивности и нарушение структуры хориоидеи, парамакулярно-эпиретинальный фиброз (рис. 11).

При проведении АФ глазного дна в синем свете в правом глазу – парафовеолярно гиперфлюоресцирующий очаг с нечеткими границами (рис. 12). Слева в макуле – гипофлюоресцирующий очаг с четкими границами (рис. 13).

При ЭОГ обнаружено снижение коэффициента Ардена (в правом глазу – 1,5, в левом – 1,7). Следовательно, у матери также болезнь Беста (стадия псевдокисты в правом и атрофическая в левом глазу).

Таким образом, у дочери и матери диагностирована ББ с различной локализацией (центральной и эксцентричной) и стадией (псевдогипопион и псевдокиста) заболевания в правом и одинаковой (атрофической) в левом глазу. Кроме того, у ребенка обнаружены друзы ДЗН. Несмотря на более длительное течение заболевания, у матери наблюдается высокая острота зрения правого глаза, что



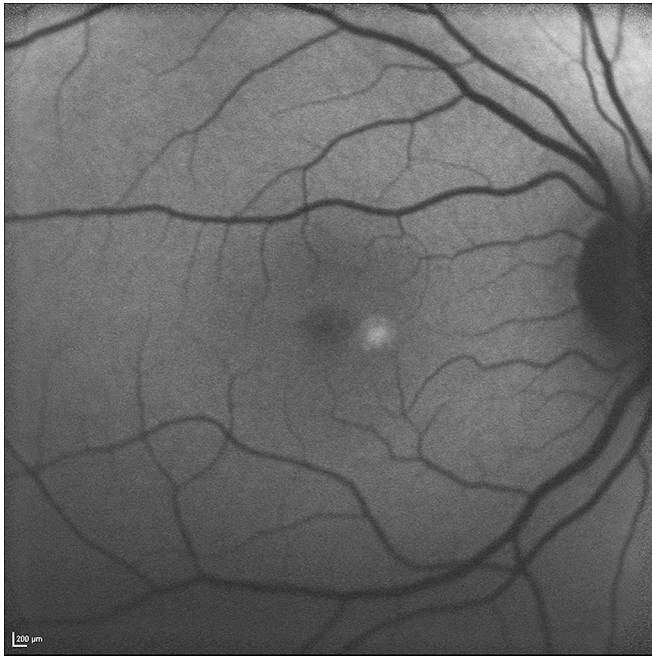


Рис. 12. Аутофлюоресценция глазного дна правого глаза пациентки Р.Ю. Парафовеолярно – гиперфлюоресцирующий очаг с нечеткими границами.

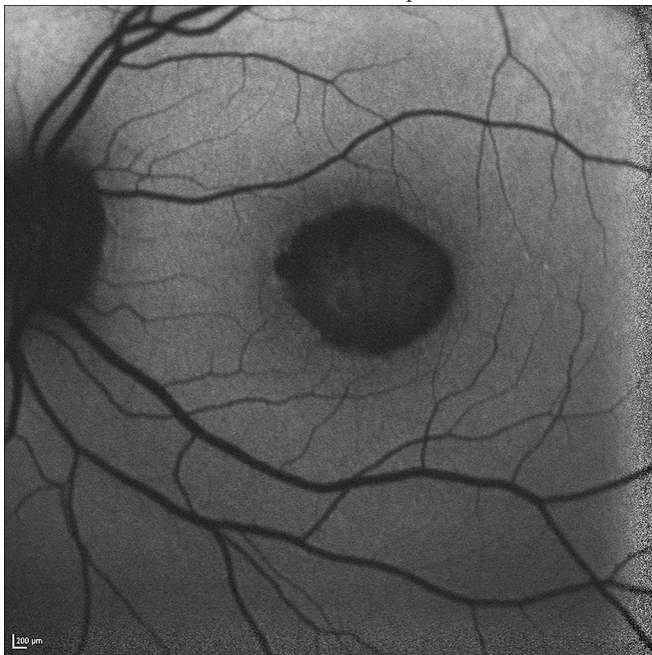


Рис. 13. Аутофлюоресценция глазного дна левого глаза пациентки Р.Ю. В макуле – гипофлюоресцирующий очаг с четкими границами.

обусловлено эксцентричной локализацией вителлиформного фокуса.

ОКТ и АФ позволили подтвердить диагноз ББ, уточнить стадию заболевания в правом глазу, а также обнаружить не выявляемые при офтальмоскопии изменения нейроэпителия, пигментного эпителия и мембраны Бруха.

Учитывая доминантный характер наследования и вариабельность фенотипических проявлений, необходимо целенаправленное комплексное

офтальмологическое обследование родственников пациентов с ББ для выявления субклинических и атипичных форм, а также прогнозирования риска и ранней диагностики манифестации заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Щербатова О.И., Мосин И.М. Болезнь Беста и вителлиформная дистрофия взрослых. В кн.: Шамшинова А.М., ред. *Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва*. М.: Медицина; 2001: 218–25.
2. Blodi C.F., Stone E.M. Best's vitelliform dystrophy. *Ophthalmol. Paediatr. Genet.* 1990; 11 (1): 49–59.
3. Boon C.J., Theelen T., Hoefsloot E.H., van Schooneveld M.J., Keunen J.E., Cremers F.P. et al. Clinical and molecular genetic analysis of best vitelliform macular dystrophy. *Retina.* 2009; 29 (6): 835–47.
4. Sullivan J.M., Birch D.G., Spencer R. Pediatric hereditary macular degenerations. In: *Pediatric Retina*. Eds J.D. Reynolds, S.E. Olitsky. Springer; 2011: 245–94.
5. Marmorstein A.D., Cross H.E., Peachey N.S. Functional roles of bestrophins in ocular epithelia. *Progr. Retin. Eye Res.* 2009; 28 (3): 206–26.
6. Boon C.J., Klevering B.J., Leroy B.P., Hoyng C.B., Keunen J.E., den Hollander A.I. The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in the BEST1 gene. *Progr. Retin. Eye Res.* 2009; 28 (3): 187–205.
7. Crowley C., Paterson R., Lamey T., McLaren T., De Roach J., Chelva E., Khan J. Autosomal recessive bestrophinopathy associated with angle-closure glaucoma *Docum. Ophthalmol.* 2014; 129 (1): 57–63.
8. Davidson A.E., Millar I.D., Urquhart J.E., Burgess-Mullan R., Shweikh Y., Parry N. et al. Missense mutations in a retinal pigment epithelium protein, bestrophin-1, cause retinitis pigmentosa. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; 85 (5): 581–92.

Поступила 15.10.14

#### REFERENCES

1. Shcherbatova O.I., Mosin I.M. Best's disease and adult-onset vitelliform macular dystrophy. In: Shamshinova A.M., ed. *Hereditary and Congenital Diseases of the Retina and Optic Nerve. [Nasledstvennyye i vrozhdennyye zabolovaniya setchatki i zritel'nogo nerva]*. Moscow: Meditsina; 2001: 218–25. (in Russian)
2. Blodi C.F., Stone E.M. Best's vitelliform dystrophy. *Ophthalmol. Paediatr. Genet.* 1990; 11 (1): 49–59.
3. Boon C.J., Theelen T., Hoefsloot E.H., van Schooneveld M.J., Keunen J.E., Cremers F.P. et al. Clinical and molecular genetic analysis of best vitelliform macular dystrophy. *Retina.* 2009; 29 (6): 835–47.
4. Sullivan J.M., Birch D.G., Spencer R. Pediatric hereditary macular degenerations. In: *Pediatric Retina* / Ed. J.D. Reynolds, S.E. Olitsky. Springer; 2011: 245–94.
5. Marmorstein A.D., Cross H.E., Peachey N.S. Functional roles of bestrophins in ocular epithelia. *Progr. Retin Eye Res.* 2009; 28 (3): 206–26.
6. Boon C.J., Klevering B.J., Leroy B.P., Hoyng C.B., Keunen J.E., den Hollander A.I. The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in the BEST1 gene. *Progr. Retin. Eye Res.* 2009; 28 (3): 187–205.
7. Crowley C., Paterson R., Lamey T., McLaren T., De Roach J., Chelva E., Khan J. Autosomal recessive bestrophinopathy associated with angle-closure glaucoma *Docum. Ophthalmol.* 2014; 129 (1): 57–63.
8. Davidson A.E., Millar I.D., Urquhart J.E., Burgess-Mullan R., Shweikh Y., Parry N. et al. Missense mutations in a retinal pigment epithelium protein, bestrophin-1, cause retinitis pigmentosa. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; 85 (5): 581–92.