



Велиева И.А.

Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова,
Москва, Россия

Наследственные доминантные друзы: новые сведения о патогенезе (обзор литературы и описание клинического наблюдения)

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 20.09.2023

Принята: 13.11.2023

Контакты: inji@list.ru

Резюме

Наследственные доминантные друзы (сотовидная дистрофия сетчатки Дойна) – это генетически обусловленное заболевание сетчатки с вариабельной клинической картиной. Изучение этиопатогенеза сотовидной дистрофии затруднительно ввиду низкой частоты встречаемости этой нозологии. Под нашим наблюдением находилась пациентка К., 68 лет, обратившаяся с подозрением на нормотензивную глаукому обоих глаз. По итогам офтальмологического обследования был верифицирован диагноз «доминантные друзы», а также было установлено, что дефекты поля зрения, возникающие при этом заболевании, обусловлены истончением комплекса ганглиозных клеток и нервных волокон сетчатки. Приведенный в настоящей статье анализ литературы и клинического случая позволил расширить представление о механизмах нарушения зрительных функций при сотовидной дистрофии.

Ключевые слова: сотовидная дистрофия сетчатки Дойна, глаукома, нервные волокна, возрастная макулярная дегенерация

Veliyeva I.

Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Familial Dominant Drusen: Novel Data on Pathogenesis (Literature Review and Clinical Case Presentation)

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 20.09.2023

Accepted: 13.11.2023

Contacts: inji@list.ru

Abstract

Familial dominant drusen (Dojne honeycomb retinal dystrophy) – is genetically determined retinal disease with variable clinical manifestations. Honeycomb dystrophy etiology and pathogenesis are difficult to research due to low incidence of the disease.



Here in the article we present a clinical observation of a female 68 years old patient K., who was initially suspected for low-tension glaucoma in both eyes. Ophthalmologic examination revealed dominant drusen; as well, ganglion cell complex and retinal nerve fibers thinning was found to be the source of visual field defects arising from the disease. The clinical case and literature review presented in the article adds to our knowledge of visual impairment mechanisms in honeycomb dystrophy.

Keywords: Doyme honeycomb retinal dystrophy, glaucoma, nerve fibers, age-related macular degeneration

■ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Традиционно друзы считаются признаком возрастной макулярной дегенерации (возрастная макулярная дистрофия, ВМД) и прочно ассоциируются в представлении врачей-офтальмологов с этим заболеванием. Хотя уже при первых научных описаниях друз в макулярной области авторы отмечали, что подобные отложения могут также локализоваться вокруг диска зрительного нерва (ДЗН) и вдоль сосудистых аркад. Оба клинических варианта исследователи расценивали как признаки возрастных заболеваний сетчатки и хориоидеи, однако внемакулярные друзы скорее считали отдельной патологией со стороны глазного дна, нежели формой или вариантом течения ВМД, и рекомендовали четко дифференцировать эти нозологии в офтальмологической практике [1, 2].

К настоящему времени в научной литературе опубликовано множество словесных описаний и цветных изображений друз, локализующихся вне макулярной области, под различными авторскими наименованиями: аутосомные семейные наследственные доминантные друзы, сотовидная дистрофия-дегенерация Дойна (Doyme's), левентинская болезнь (итал. *malattia Leventinese*), центральный каплевидный (англ. *guttate*) хориоидит Хатчинсона – Тэя (Hutchinson – Tay), поверхностный хориоретинит Холтхауса – Баттена (Holthouse – Batten), радиальные друзы, доминантные друзы мембраны Бруха, фамильный хориоидит, гиалиновая дистрофия и др. [1–6].

Клиническая картина сотовидной дистрофии в популяции очень вариабельна и характеризуется существенными отличиями в отношении таких критериев, как возраст манифестации заболевания, преимущественное расположение и офтальмоскопический вид друз, скорость прогрессирования, субъективная симптоматика, степень нарушения зрительных функций и прогноз болезни. Доминантные друзы могут принимать разнообразные фенотипические формы в пределах одного генеалогического древа, а также протекать с выраженной асимметрией между парными глазами одного пациента [4, 7–13].

Возраст начала заболевания и интенсивность его прогрессирования широко варьируют, а субъективная симптоматика при сотовидной дистрофии может отсутствовать вовсе или сопровождаться выраженным снижением центрального и/или периферического зрения. В связи с этим доминантные друзы могут быть как случайной бессимптомной офтальмоскопической находкой, так и инвалидизирующим состоянием с неблагоприятным прогнозом и потерей центрального зрения [4, 7–13].

Макулярная область может претерпевать существенные изменения, характерные для ВМД, или сохраняться интактной. Друзы, как правило, располагаются

парапапиллярно (перипапиллярно, юкстапапиллярно) с назальной стороны кнутри от ДЗН и радиально (распространяясь вдоль сосудистых аркад и на средней периферии глазного дна), но могут иметь преимущественную локализацию в межаркадном пространстве и макулярной области. Вариабелен и офтальмоскопический вид друз по форме (округлые или удлинённые), размеру (мелкие или крупные), числу (множественные или единичные), распределению (диссеминированные или локально сгруппированные, сливные) и оттенку [4, 7–13].

Единичные клинические примеры с продолжительным периодом наблюдения позволили авторам поэтапно описать процесс развития патологических изменений при сотовидной дистрофии. На ранних стадиях заболевания вне макулярной области определяются мелкие слабопигментированные (светлые) друзы, зрительные функции не страдают. Со временем размер, количество и яркость (приобретают желтый цвет) друз увеличиваются, друзы распространяются по площади (в том числе на область желтого пятна), формируют гроздевидные скопления, сливаются между собой, приобретают более рельефные формы и коллоидный вид, приподнимают сенсорную сетчатку и способствуют перераспределению ретинального пигмента, на периферии специфические изменения приобретают типичный вид пчелиных сот (классический сотовидный паттерн-орнамент); при этом нарушение зрительных функций проявляется в виде снижения максимально скорректированной остроты зрения, появления относительных и абсолютных центральных, парацентральных и периферических скотом в поле зрения, метаморфопсии, дисхроматопсии, фотопсии, светобоязни, нарушений темновой адаптации и сумеречного зрения. Дальнейшее прогрессирование доминантных друз, как и при ВМД, сопровождается развитием выраженных изменений пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), географической и/или диффузной атрофии сетчатки, кистозного макулярного отека и хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ); последняя может осложняться субретиальным кровоизлиянием или фиброваскулярным рубцом [1, 4, 8, 9, 11, 14–19].

Кроме того, врачами-офтальмологами была отмечена связь доминантных друз с развитием глаукомы [1, 2, 4].

Этиология и патогенез сотовидной дистрофии на сегодняшний день точно не установлены. Морфологических и гистохимических отличий между доминантными друзами и друзами при ВМД отмечено не было. Вследствие схожести клинических проявлений, микроскопических, гистологических и ультраструктурных особенностей друз некоторыми авторами были высказаны предположения о том, что сотовидная дистрофия и ВМД могут иметь идентичные патогенетические механизмы [1, 7, 11, 14, 16, 17].

До недавнего времени исследователи расходились во мнениях относительно природы и этиопатогенетической однородности доминантных друз. Одни исследователи обоснованно полагали, что доминантные друзы являются этиологически разными заболеваниями со схожими, но в то же время очень вариабельными фенотипическими проявлениями: предпринимались попытки дифференцировать доминантные друзы в качестве дискретных нозологий путем определения клинических особенностей, свойственных тем или иным формам заболевания [5, 7]. Другие авторы были склонны считать доминантные друзы фенотипическими вариантами одной нозологической единицы – разными формами одного и того же заболевания с вариабельными клиническими проявлениями [18, 20, 21].



Первые генетические наблюдения позволяли лишь с высокой степенью достоверности утверждать, что сотовидная дистрофия сетчатки – генетически обусловленное заболевание с классическим менделевским типом наследования (аутосомно-доминантное наследование). Впоследствии был картирован локус и типирован мутантный аллель, ответственный за развитие всех форм доминантных друз – аутосомно-доминантная миссенс-мутация Arg345Trp (R345W) в гене EFEMP1 (англ. EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1, EGF – epidermal growth factor; фибулиноподобный белок внеклеточного матрикса 1, содержащий эпидермальный фактор роста, ЭФР-содержащий фибулиноподобный белок внеклеточного матрикса 1), кодирующем белок FBLN3 (fibulin, фибулин-3), хромосома 2p16–21. С этой позиции фенотипическая вариабельность доминантных друз объясняется различной экспрессией гена и его неполной пенетрантностью. Фибулин-3 – гликопротеин базальной мембраны, формирующий внеклеточный матрикс и обеспечивающий его функциональность; играет важную роль в поддержании структурной и физиологической целостности базальных мембран и соединительных тканей – стабилизирует супрамолекулярные комплексы и способствует дальнейшим межмолекулярным взаимодействиям; как следствие, регулирует основные клеточные функции – участвует в процессах старения, пластичности, пролиферации и регенерации; необходим для поддержания нормальной жизнедеятельности клеточных элементов, включая нервные волокна. По-видимому, мутация не влияет на сам белок, но делает его неустойчивым к деградации, вследствие чего развиваются дисметаболические процессы. Известно, что при дефиците FBLN3 нарушено восстановление нервных окончаний после их повреждения. Имеются данные, свидетельствующие о роли фибулина-3 в поддержании и регенерации тканей обонятельного тракта взрослого человека. Современными методами было показано, что EFEMP1 экспрессируется в тканях глаза преимущественно в цилиарном теле (непигментированный эпителий), роговице (базальный эпителий), головке зрительного нерва и сетчатке (в слое нервных волокон, во внутреннем и внешнем сегментах фоторецепторов; в ПЭС, внутреннем и наружном ядерных слоях – на периферии; в наружном плексиформном слое – в центральной области). В норме с возрастом в сетчатке наблюдается увеличение экспрессии EFEMP1. Ввиду того факта, что фибулин-3 выступает в качестве важного модулятора биологии соединительнотканых структур, генетические варианты FBLN3 связаны со множеством заболеваний человека в различных системах органов; аллели EFEMP1 тесно ассоциированы с развитием первичной открытоугольной глаукомы и ювенильной открытоугольной глаукомы [7, 8, 13, 16, 22–35]. Данные о коморбидности сотовидной дистрофии сетчатки с нейродегенеративными заболеваниями в доступной литературе отсутствуют, что говорит о вовлечении в патологический процесс исключительно нейральных элементов сетчатки, но не зрительного нерва и не структур центральной нервной системы.

По причине редкой встречаемости сотовидной дегенерации предлагаемые исследователями лечебные мероприятия носят в определенной степени эмпирический или экспериментальный характер. В качестве хирургических мер были опробованы лазерная коагуляция и фотодинамическая терапия. Описанные методы лечения при сотовидной дистрофии в основном направлены на разрешение осложнений: проведение анти-VEGF терапии, интравитреальное введение глюкокортикостероидов и витреоретинальные хирургические вмешательства [1, 21, 34, 36–40].

■ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

В ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» обратилась пациентка К., 68 лет, с подозрением на нормотензивную глаукому с прогрессирующим снижением зрительных функций. При первичном обследовании не было выявлено эпизодов повышения внутриглазного давления выше референсных значений, однако результаты компьютерной периметрии и офтальмоскопические особенности ДЗН позволяли заподозрить глаукоматозную оптическую нейропатию.

Принимая во внимание данные офтальмотонометрии и офтальмоскопическую картину глазного дна, пациентка была дообследована с неврологической стороны и проконсультирована врачом-нейроофтальмологом с целью исключения частичной атрофии зрительного нерва (ЧАЗН) и нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы.

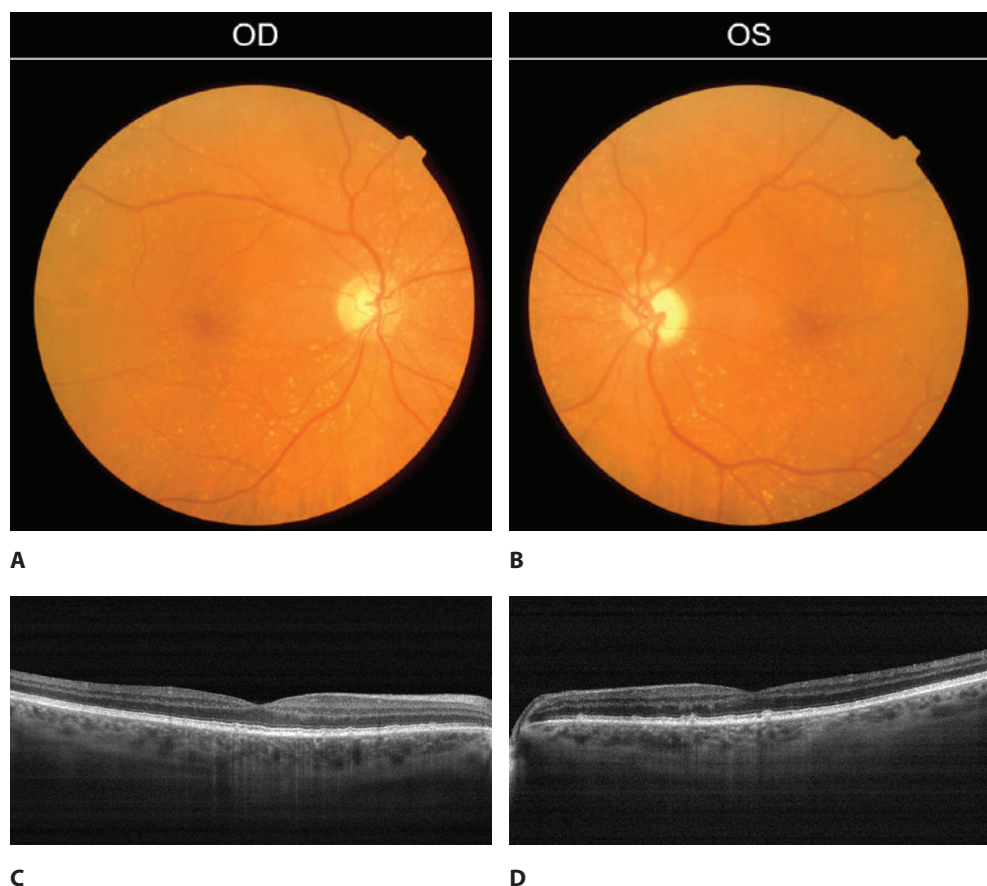


Рис. 1. Множественные диссеминированные мелкие друзы на уровне пигментного эпителия сетчатки и мембраны Бруха: А, В – биомикрофотографии глазного дна, полученные при помощи фундус-камеры; С, D – сканы сетчатки, полученные при помощи оптического когерентного томографа (правого и левого глаза соответственно)

Fig. 1. Multiple disseminated small druses of the retinal pigment epithelium and Bruch's membrane: А, В – fundus images obtained by the means of retinal camera; C, D – retinal scans obtained by the means of optical coherence tomograph (the right and the left eyes, respectively)

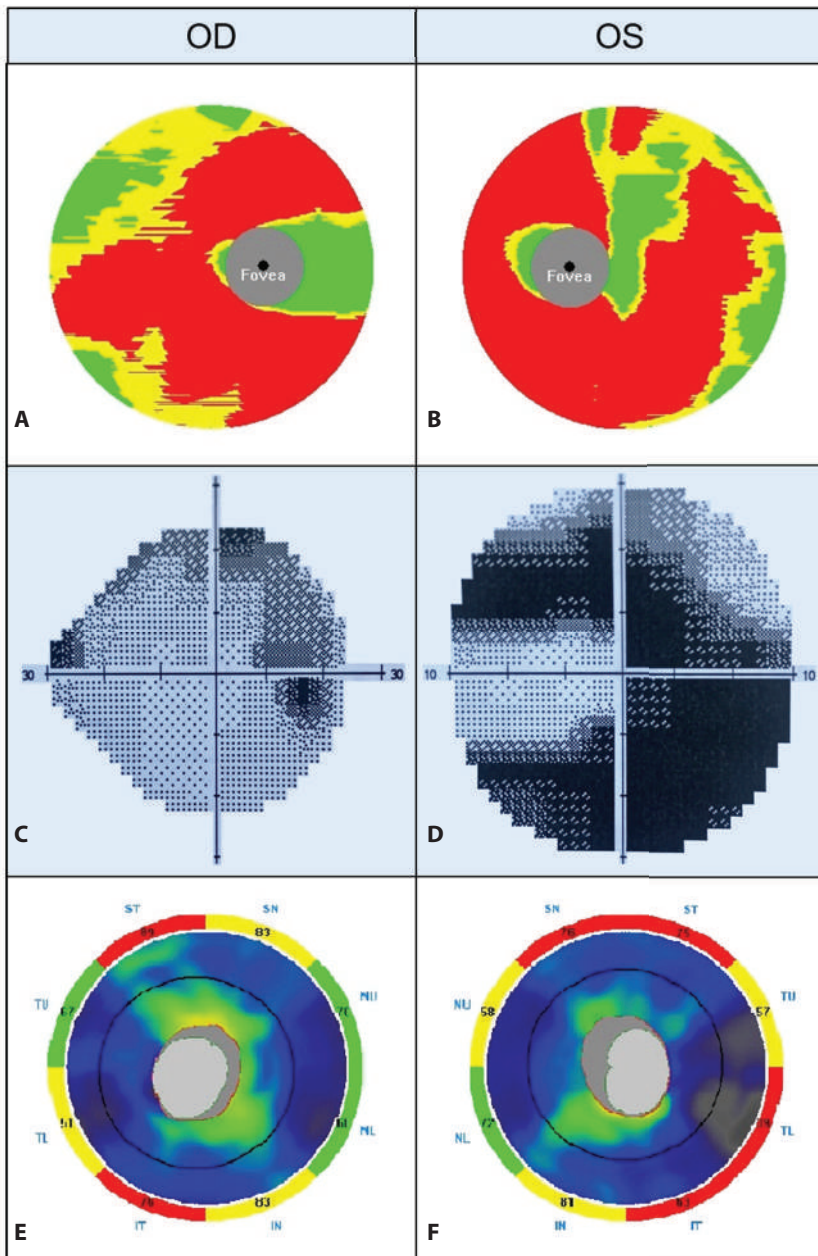


Рис. 2. Морфофункциональные нарушения, выявленные при сотовой дистрофии: А, В – состояние комплекса ганглиозных клеток сетчатки по результатам оптической когерентной томографии; С, D – поле зрения по результатам компьютерной периметрии; Е, F – состояние слоя нервных волокон сетчатки по результатам оптической когерентной томографии (правого и левого глаза соответственно)

Fig. 2. Morphological and functional impairments, revealed in honeycomb dystrophy: A, B – ganglion cell layer on the optical coherence tomography; C, D – visual field on the computer perimetry; E, F – retinal nerve fiber layer on the optical coherence tomography (the right and the left eyes, respectively)

Специальные методы офтальмологического обследования, проведенного в НИИГБ, позволили визуализировать множественные диссеминированные мелкие друзы на уровне ПЭС и мембраны Бруха как в макулярной области, так и на периферии сетчатки (рис. 1).

Методом оптической когерентной томографии (ОКТ) сетчатки и зрительного нерва было выявлено значительное истончение комплекса ганглиозных клеток (слой нервных волокон, ганглиозный слой и внутренний плексиформный слой сетчатки) и нервных волокон ДЗН (рис. 2). При этом состояние головки зрительного нерва соответствовало далеко зашедшей стадии глаукомы: площадь экскавации – 1,49 и 1,42 мм² (правого и левого глаза соответственно), площадь нейроретинального пояса – 0,69 и 0,85 мм², объем экскавации – 0,416 и 0,335 мм³, объем нейроретинального пояса – 0,043 и 0,051 мм³, соотношение площади ДЗН к площади экскавации – 0,68 и 0,63, средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки вдоль контурной линии – 73,30 и 65,08 мкм.

Нами было установлено, что у пациентки имела место сниженная толерантность волокон зрительного нерва к ВГД. Индивидуальная норма ВГД была определена как 12,8 и 12,1 мм рт. ст. для правого и левого глаза соответственно. Расчет индивидуальной нормы офтальмотонуса был разработан на базе ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» и описан в ранее опубликованных статьях [41, 42].

Результаты комплексного мультимодального обследования позволили вынести в заключительный диагноз сотовидную дистрофию сетчатки и нормотензивную глаукому обоих глаз.

В качестве лечебных мероприятий, благодаря которым удалось стабилизировать зрительные функции (по итогам 12 месяцев наблюдения), была назначена комплексная нейропротекторная терапия и проведено антиглаукомное хирургическое лечение (ввиду недостаточной эффективности гипотензивного медикаментозного режима) с достижением индивидуального целевого уровня офтальмотонуса. От физиотерапевтического лечения было принято решение отказаться в связи с тем, что детально не установлен патогенез заболевания и патогенетические механизмы его развития. Пациентка остается под дальнейшим наблюдением ретинолога.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что друзы на глазном дне представляют собой отложения аморфного материала между базальной мембраной ПЭС и внутренним коллагеновым слоем мембраны Бруха. Депозиты могут локализоваться как в области желтого пятна, так и вне макулярной области и являются результатом дегенеративно-дистрофических изменений сетчатки чаще возрастного характера [2, 18].

Считается, что друзы сетчатки формируются в результате аутофагальной трансформации клеток ПЭС, связанной с их повышенной лизосомальной активностью. По мере прогрессирования патологического процесса клетки ПЭС накапливают деструктивный материал в лизосомах, в результате чего аномальные пигментные эпителиоциты сетчатки формируют аморфные депозиты в виде друз на мембране Бруха [7, 43]. Если при ВМД образование друз принято связывать с накоплением продуктов метаболизма фоторецепторов сетчатки, то вопрос о происхождении деструктивного материала при доминантных друзах остается открытым. Исходя из выявленного нами уменьшения толщины комплекса ганглиозных клеток сетчатки и нервных



волокон ДЗН, а также принимая во внимание биологическую роль фибулина-3 в поддержании нормального функционирования нервного волокна, можно предполагать, что именно продукты распада ганглиозных клеток сетчатки, их аксонов (нервных волокон сетчатки) и дендритов (внутреннего плексиформного слоя) депонируются в виде доминантных друз, радиально расположенных вдоль сосудистых аркад по ходу нервных волокон сетчатки.

Сотовидная дистрофия сетчатки является редким заболеванием, что в определенной степени осложняет возможности изучения этой нозологии. Несмотря на ряд авторских публикаций с результатами мультимодальной морфологической и функциональной диагностики, проведенной при выявлении у пациентов доминантных друз, патогенетические механизмы развития этого заболевания, приводящие к специфическим нарушениям зрения, так и не были раскрыты. Следует отметить, что в более ранних публикациях исследователи акцентировали свое внимание в основном на ОКТ-визуализации доминантных друз, расположенных в макулярной области. Акцент был сделан на состоянии ПЭС и мембраны Бруха, на типичных для ВМД осложнениях и соответствующем снижении центральной остроты зрения [12, 17, 19, 34].

Однако в доступной литературе имеются данные и о сочетании доминантных друз с клиническими признаками вовлечения в патологический процесс зрительного нерва и его волокон (аксонов ганглиозных клеток сетчатки). Так, результаты периметрии при сотовидной дистрофии сетчатки были представлены лишь в единичных работах. Дефекты поля зрения были выявлены в виде относительных и абсолютных скотом как с назальной стороны, так и расположенных темпорально. Компьютерная периметрия позволила определить наличие парацентральных микроскотом и расширение «слепого пятна». У одного пациента была выявлена скотома в височной части поля зрения, захватывающая область «слепого пятна» и распространяющаяся к точке фиксации. В другом клиническом случае была определена концентрическая скотома (серповидная, в форме полумесяца), в некотором роде имитирующая скотому Бьеррума при глаукоме. Интересен тот факт, что все авторы объясняли появление скотом при сотовидной дистрофии сетчатки исключительно повреждением ПЭС и фоторецепторного аппарата [6, 17, 20, 34].

Тем не менее нельзя исключать и возможность того, что этиологические особенности рассматриваемого в настоящей статье заболевания создают предпосылки к глаукоматозному повреждению зрительного нерва при уровне офтальмотонуса в пределах нормального диапазона. Ведь общеизвестно, что в развитии нормотензивной глаукомы эссенциальную роль играют факторы, делающие волокна ДЗН уязвимыми к воздействию физиологического уровня ВГД [44]. Тем самым фактором, predisposing к развитию глаукоматозной оптической нейропатии при сотовидной дистрофии, может выступать генетически обусловленный дефект метаболизма фибулина-3. Тогда выявленное нами при доминантных друзах вовлечение комплекса ганглиозных клеток сетчатки в патологический процесс можно рассматривать как проявление глаукоматозного повреждения зрительного нерва.

В доступной литературе мы не обнаружили публикаций о коморбидности сотовидной дистрофии с нормотензивной глаукомой. Хотя выявляемые при доминантных друзах дефекты поля зрения ранее были расценены врачами-офтальмологами как следствие повреждения ПЭС и прилежащих к нему фоторецепторов, нельзя не отметить несоответствие грубых нарушений зрительных функций наблюдаемой

офтальмоскопической картине друз. Возможно, глаукомоподобная симптоматика при сотовидной дистрофии была недооценена по причине вариативности клинических проявлений рассматриваемого заболевания или ввиду недостаточного развития специальной диагностической техники – автоматических компьютерных периметров. А описанные в ранее опубликованных статьях выраженные нарушения центрального зрения, интерпретируемые как результат формирования доминантных друз в макулярной области, на самом деле могут являться следствием утраты нервных волокон сетчатки папилломакулярного пучка.

Кроме того, следует иметь в виду, что при ВМД могут иметь место схожие с сотовидной дистрофией механизмы друзообразования. Ведь известно, что ВМД, согласно современным представлениям, относится к нейродегенеративным заболеваниям глаз с относительно частой ассоциацией с другими нейродегенеративными заболеваниями [45–47]; в развитии патологических изменений на глазном дне при ВМД имеет место заинтересованность нервных волокон хориоидальных сосудов и точечных элементов сетчатки и хориоидеи нейрального происхождения [48–51]; были получены положительные результаты нейропротекторной терапии при ВМД [52, 53].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы и разбор клинического случая позволили расширить представления о механизмах нарушения зрительных функций при сотовидной дистрофии. Выявленные при доминантных друзах патологические изменения со стороны комплекса ганглиозных клеток и нервных волокон сетчатки объясняют возникающие при этом заболевании дефекты поля зрения. Таким образом, сотовидную дегенерацию можно рассматривать как одно из нейродегенеративных заболеваний глаз, проявляющееся и/или ассоциированное с нормотензивной глаукомой.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gass JDM. Drusen and Disciform Macular Detachment and Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1973;90(3):206–217. doi: 10.1001/archophth.1973.01000050208006
2. Jong De PTVM. Elusive drusen and changing terminology of AMD. *Eye (Lond)*. 2018;32(5):904–914. doi: 10.1038/eye.2017.298
3. Deutman AF. The Hereditary Dystrophies of the Posterior Pole of the Eye. *British Journal of Ophthalmology*. 1971;55:788–788.
4. Clarke E. Tay's. Guttate Choroiditis. *Proc R Soc Med*. 1932;25(12):1729–1730.
5. Piguet B, Haimovici R, Bird AC. Dominantly inherited drusen represent more than one disorder: a historical review. *Eye (Lond)*. 1995;9(1):34–41. doi: 10.1038/eye.1995.5
6. Tree M. Familial hyaline dystrophy in the fundus oculi or Dooyne's family honeycomb choroiditis. *Br J Ophthalmol*. 1937;21:65–91.
7. Penfold PL, Provis JM. *Macular Degeneration*. Springer Science & Business Media; 2004.
8. Gregory CY, Evans K, Wijesuriya SD, Kermani S, Jay MR, Plant C, Cox N, Bird AC, Bhattacharya SS. *Hum Mol Genet*. 1996;5(7):1055–1059. doi: 10.1093/hmg/5.7.1055
9. Zech JC, Zauouche S, Mourier F, Placuch H, Grange JD, Trepsat C. Macular dystrophy of malattia leventinese. A 25 year follow up. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(10):1195–6. doi: 10.1136/bjo.83.10.1194b
10. Edwards AO, Klein ML, Berselli CB, Hejtmancik JF, Rust K, Wirtz MK, Weleber RG, Acott TS. Malattia Leventinese: refinement of the genetic locus and phenotypic variability in autosomal dominant macular drusen. *Am J Ophthalmol*. 1998;126:417–424. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00097-x
11. Michaelides M, Jenkins SA, Brantley MA Jr, Andrews RM, Waseem N, Luong V, Gregory-Evans K, Bhattacharya SS, Fitzke FW, Webster AR. Maculopathy due to the R345W substitution in fibulin-3: distinct clinical features, disease variability, and extent of retinal dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(7):3085–97. doi: 10.1167/iovs.05-1600
12. Gerth C, Zawadzki RJ, Werner JS, Heon E. Retinal microstructure in patients with EFEMP1 retinal dystrophy evaluated by Fourier domain OCT. *Eye (Lond)*. 2009;23(2):480–483. doi: 10.1038/eye.2008.251
13. Pearce WG. Dooyne's honeycomb retinal degeneration. Clinical and genetic features. *Br J Ophthalmol*. 1968 Feb;52(2):73–8. doi: 10.1136/bjo.52.2.73
14. Evans K, Gregory CY, Wijesuriya SD, Kermani S, Jay MR, Plant C, Bird AC. Assessment of the phenotypic range seen in Dooyne honeycomb retinal dystrophy. *Arch Ophthalmol*. 1997 Jul;115(7):904–10. doi: 10.1001/archophth.1997.0100160074012
15. Carnevali A, Sacconi R, Querques L, Corbelli E, Rabiolo A, Chiara G, Scoria V, Bandello F, Querques G. Abnormal quiescent neovascularization in a patient with large colloid drusen visualized by optical coherence tomography angiography. *Retin Cases Brief Rep*. 2018;12(1):S41–S45. doi: 10.1097/ICB.0000000000000648
16. Cheung G. *Hereditary Chorioretinal Disorders*. Retina Atlas. Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2020. doi: 10.1007/978-981-15-0414-3_9
17. Querques G, Guigui B, Leveziel N, Querques L, Bandello F, Souied EH. Multimodal morphological and functional characterization of Malattia Leventinese. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(3):705–14. doi: 10.1007/s00417-012-2106-5



18. Hulleman JD, Kaushal S, Balch WE, Kelly JW. Compromised mutant EFEMP1 secretion associated with macular dystrophy remedied by proteostasis network alteration. *Molecular Biology of the Cell*. 2011;22(24):4765–4775. doi: 10.1091/mbc.E11-08-0695
19. Tolstukhina A.A., Semenov A.D., Volodin P.L., Shkvorchenko D.O., Magaramov D.A., Timokhov V.L., Pankova O.P., Balabina O.V. Mul'timodal'naya diagnostika «sotovidno» retinal'noi distrofii Doina (klinicheskii sluchai). *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2017;1:297–300. (in Russian)
20. Haimovici R, Wroblewski K, Fitzke FW, Holder GE, Arden GB, Bird AC Symptomatic abnormalities of dark adaptation in patients with EFEMP1 retinal dystrophy (Malattia Leventinese/Doyle honeycomb retinal dystrophy). *Eye*. 2002;16:7–15. doi: 10.1038/sj.eye.6700018
21. Schmidt-Erfurth U, Kohnen T. *Encyclopedia of Ophthalmology*. Springer, 2014. doi: 10.1007/978-3-642-35951-4_999-1
22. Stone EM, Lotery AJ, Munier FL, Héon E, Piguet B, Guymer RH, Vandenburgh K, Cousin P, Nishimura D, Swiderski RE, Silvestri G, Mackey DA, Hageman GS, Bird AC, Sheffield VC, Schorderet DF. A single EFEMP1 mutation associated with both Malattia Leventinese and Doyle honeycomb retinal dystrophy. *Nat Genet*. 1999;22(2):199–202. doi: 10.1038/9722
23. Héon E, Piguet B, Munier F, Néed SR, Morgan CM, Forni S, Pescia G, Schorderet D, Taylor CM, Streb LM, Wiles CD, Nishimura DY, Sheffield VC, Stone EM. Linkage of autosomal dominant radial drusen (malattia leventinese) to chromosome 2p16-21. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(2):193–8. doi: 10.1001/archophth.1996.01100130187014.24
24. Marmorstein LY, Munier FL, Arsenijevic Y, Schorderet DF, McLaughlin PJ, Chung D, Traboulsi E, Marmorstein AD. Aberrant accumulation of EFEMP1 underlies drusen formation in Malattia Leventinese and age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(20):13067–72. doi: 10.1073/pnas.202491599
25. Zhang Y, Marmorstein LY. Focus on molecules: fibulin-3 (EFEMP1). *Exp Eye Res*. 2010;90:374–5. doi: 10.1016/j.exer.2009.09.018
26. Sohn EH, Wang K, Thompson S, Riker MJ, Hoffmann JM, Stone EM, Mullins RF. Comparison of drusen and modifying genes in autosomal dominant radial drusen and age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2015;35:48–57. doi: 10.1097/iae.0000000000000263
27. Daniel S, Hulleman JD. Important anatomical, age-related, and species considerations regarding ocular fibulin-3 (EFEMP1) analysis. doi: 10.1101/2022.09.28.509587
28. McLaughlin PJ, Bakall B, Choi J, Liu Z, Sasaki T, Davis EC, Marmorstein AD, Marmorstein LY. Lack of fibulin-3 causes early aging and herniation, but not macular degeneration in mice. *Hum Mol Genet*. 2007;16(24):3059–70. doi: 10.1093/hmg/ddm264
29. Arechederra M, Priego N, Vázquez-Carballo A, Sequera C, Gutiérrez-Uzquiza Á, Cerezo-Guisado MI, Ortiz-Rivero S, Roncero C, Cuenda A, Guerrero C, Porras A. p38 MAPK down-regulates fibulin 3 expression through methylation of gene regulatory sequences: role in migration and invasion. *J Biol Chem*. 2015;290(7):4383–97. doi: 10.1074/jbc.M114.582239
30. Garcia-Gimenez J. *Epigenetic Biomarkers and Diagnostics*. Academic Press; 2015.
31. Livingstone I, Uversky VN, Furniss D, Wilberg A. The Pathophysiological Significance of Fibulin-3. *Biomolecules*. 2020;10(9):1294. doi: 10.3390/biom10091294
32. Collantes ERA, Delfin MS, Fan B, Torregosa JMR, Siguan-Bell C, Florcruz NVG, Martinez JMD, Masna-Hidalgo BJ, Guzman VPT, Anotado-Flores JF, Levina FD, Hernandez SRC, Collantes AA, Sibulo MC, Rong S, Wiggs JL. EFEMP1 rare variants cause familial juvenile-onset open-angle glaucoma. *Hum Mutat*. 2022;43(2):240–252. doi: 10.1002/humu.24320
33. Zhang K, Sun X, Chen Y, Zhong Q, Lin L, Gao Y, Hong F. Doyle honeycomb retinal dystrophy/malattia leventinese induced by EFEMP1 mutation in a Chinese family. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):318. doi: 10.1186/s12886-018-0988-7
34. Mackay DS, Bennett TM, Shiels A. Exome Sequencing Identifies a Missense Variant in EFEMP1 Co-Segregating in a Family with Autosomal Dominant Primary Open-Angle Glaucoma. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132529. doi: 10.1371/journal.pone.0132529
35. Lenassi E, Troeger E, Wilke R, Tufail A, Hawlina M, Jeffery G, Webster AR. Laser clearance of drusen deposit in patients with autosomal dominant drusen (p.Arg345Trp in EFEMP1). *Am J Ophthalmol*. 2013;155(1):190–8. doi: 10.1016/j.ajo.2012.07.003
36. Dantas MA, Slakter JS, Negro S, Fonseca RA, Kaga T, Yannuzzi LA. Photodynamic therapy with verteporfin in malattia leventinese. *Ophthalmology*. 2002;109(2):296–301. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00927-7
37. Cusumano A, Falsini B, Giardina E, Casella R, Sebastiani J, Marshall J. Doyle honeycomb retinal dystrophy – functional improvement following subthreshold nanpulse laser treatment: a case report. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):5. doi: 10.1186/s13256-018-1935-1
38. Petrachkov D.V., Korobov E.N. Printsipy terapii subretinal'nykh krovoizliyani. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2021;3:135–139. doi: 10.25276/2312-4911-2021-3-135-139. (in Russian)
39. Korobov E.N., Yusef Yu.N., Petrachkov D.V., Novikov I.A., Kravchik M.V. Rezul'taty vozdeistviya lazernogo izlucheniya srednego infrakrasnogo diapazona na obolochki glaza. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2022;3:143–148. doi: 10.25276/2312-4911-2022-3-143-148. (in Russian)
40. Avestov S.E., Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E., Shmeleva-Demir O.A., Mazurova Yu.V., Ryzhkova E.G., Galoyan N.S., Tatevosyan A.A. Novyi skringingovyi metod opredeleniya tolerantsnogo vnutriglaznogo davleniya. *Vestnik oftalmologii*. 2009;125(5):3–7. (in Russian)
41. Avestov S.E., Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E., Shmeleva-Demir O.A., Galoyan N.S., Mazurova Yu.V., Tatevosyan A.A., Ryzhkova E.G. Rezul'taty klinicheskoi otsenki novogo skringingovogo metoda opredeleniya individual'noi normy vnutriglaznogo davleniya. *Vestnik oftalmologii*. 2010;126(2):5–7. (in Russian)
42. Bobr T.V. *Vozrastnaya makulyarnaya degeneratsiya setchatki*. Prakticheskoe posobie dlya vrachei. Gomel': RNPTS RMICh; 2016. (in Russian)
43. Petrov Syu. Modern view on normal-tension glaucoma. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(6):57–64. doi: 10.17116/oftalma202013606157. (in Russian)
44. Marchesi N, Fahmideh F, Boschi F, Pascale A, Barbieri A. Ocular Neurodegenerative Diseases: Interconnection between Retina and Cortical Areas. *Cells*. 2021;10(9):2394. doi: 10.3390/cells10092394
45. Mody S, Joshi A. Age-Related Macular Degeneration and Its Association With Neurodegenerative Disorders. *Cureus*. 2023;15(2):e34920. doi: 10.7759/cureus.34920
46. Choi S, Jahng WJ, Park SM, Jee D. Association of Age-Related Macular Degeneration on Alzheimer or Parkinson Disease: A Retrospective Cohort Study. *Am J Ophthalmol*. 2020;210:41–47. doi: 10.1016/j.ajo.2019.11.001
47. Bhutto IA, Baba T, Merges C, McLeod DS, Luty GA. Low nitric oxide synthases (NOSs) in eyes with age-related macular degeneration (AMD). *Exp Eye Res*. 2010 Jan;90(1):155–67. doi: 10.1016/j.exer.2009.10.004
48. Toma C, De Cilla S, Palumbo A, Garhwal DP, Grossini E. Oxidative and Nitrosative Stress in Age-Related Macular Degeneration: A Review of Their Role in Different Stages of Disease. *Antioxidants*. 2021;10(5):653. doi: 10.3390/antiox10050653
49. Monica M, Jablonski, Alessandro Iannaccone, Drew H. Reynolds, Preston Gallaher, Shaun Allen, XiaoFei Wang, Anton Reiner; Age-Related Decline in VIP-Positive Parasympathetic Nerve Fibers in the Human Submacular Choroid. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2007;48(2):479–485. doi: 10.1167/iovs.06-0972
50. Kim S, Kim Y, Oh Y. Inflammatory pathways in pathological neovascularization in retina and choroid: a narrative review on the inflammatory drug target molecules in retinal and choroidal neovascularization. *Annals of Eye Science*. 2021;624. doi: 10.121037/aes-21-4
51. Alekseev I.B., Nam J.A. Experiences of treatment of age related macular degeneration with concomitant myopia. *Russian Ophthalmological Journal*. 2019;12(1):81–85. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-81-85. (in Russian)
52. Zhajvoronok N.S., Egorov V.V., Smoliakova G.P., Danilova L.P., Povalyaeva D.A. Structural and Functional Criteria of Neuroprotection Effectiveness after Anti-VEGF Therapy in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(4):508–514. doi: 10.18008/1816-5095-2019-4-508-514. (in Russian)
53. Faizrahmanov R.R., Yarmukhametova A.L., Mukhamed'yanova A.Sh., Gil'manshin T.R. Neuroproteksiya setchatki pri vlazhnoi forme vozrastnoi makulyarnoi degeneratsii setchatki. *Vestnik OGU*. 2011;14:379–382. (in Russian)