

ОКТ-ангиография в диагностике и мониторинге болезни Беста



Л.А. Катаргина



Е.В. Денисова



Н.Н. Арестова



Т.Б. Круглова

Н.А. Осипова, О.В. Новикова

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2019;16(1S):79-84

Болезнь Беста — относительно редкая форма макулярной дистрофии, характеризующаяся двусторонним стадийным течением. Описаны случаи формирования хориоидальной неоваскулярной мембраны (ХНМ) в процессе развития заболевания, однако истинная частота данного осложнения и тактика ведения таких пациентов не определены. В последние годы в клиническую практику активно внедряется новый перспективный метод обследования — ОКТ-ангиография (ОКТА). Независимый характер и бесконтактность ОКТА открывают широкие возможности применения метода при различной патологии, в частности в детской практике. **Целью** работы явилась оценка перспектив использования ОКТА в диагностике и мониторинге болезни Беста. **Пациенты и методы.** Проведен анализ данных стандартного комплексного офтальмологического обследования и ОКТА заднего полюса глазного яблока 5 пациентов с болезнью Беста: 4 детей в возрасте от 5 до 12 лет и 25-летней женщины, наблюдающейся по поводу данного заболевания с детского возраста. **Результаты.** У всех пациентов заболевание носило двусторонний характер. В 7 из 9 глаз (1 из 10 глаз был исключен из анализа вследствие наличия на момент обследования отслойки сетчатки) болезнь находилась в стадии резорбции кисты, в 1 — в стадии вителлиформной кисты, в 1 — в стадии формирования рубца. Острота зрения на момент обследования составляла от 0,02 до 1,0. Клинически наличие ХНМ можно было предположить в 4 глазах. По данным ОКТА ХНМ выявлена в 7 случаях, в 3 из них отмечены признаки активности мембраны. **Заключение.** Проведение ОКТА позволило установить, что формирование ХНМ при болезни Беста происходит уже в стадии резорбции кисты и в половине случаев не сопровождается развитием клинических симптомов. Исследование позволяет оценить локализацию, размеры и активность мембраны, что необходимо для мониторинга и определения тактики лечения данного осложнения. Проведение дальнейших исследований позволит определить истинную частоту, факторы риска развития и особенности ХНМ при болезни Беста, что обеспечит разработку оптимальной тактики ведения таких пациентов.

Ключевые слова: болезнь Беста, хориоидальная неоваскулярная мембрана, ОКТ-ангиография

Для цитирования: Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Арестова Н.Н., Круглова Т.Б., Осипова Н.А., Новикова О.В. ОКТ-ангиография в диагностике и мониторинге болезни Беста. *Офтальмология*. 2019;16(1S):79-84. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1S-79-84>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



OCT-Angiography for the Diagnosis and Monitoring of Best's Disease

L.A. Katargina, E.V. Denisova, N.N. Arestova, T.B. Kruglova, N.A. Osipova, O.V. Novikova

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2019;16(1S):79–84

Best's disease is a relatively rare form of macular dystrophy, characterized by bilateral staged course. The cases of the choroidal neovascular membrane (XNM) formation in the course of the disease development are described, however the true frequency of this complication and the management of such patients are not determined. In recent years, a new promising method of examination — OCT — angiography (OCTA) — has been actively introduced into clinical practice. Non-invasive character and contactlessness of OCTA open wide possibilities of its application in various pathologies, in particular, in pediatric ophthalmology. The purpose of this work was to assess the prospects for using OCTA in the diagnosis and monitoring of Best's disease. **Patients and methods.** The data of the standard complex ophthalmological examination and OCTA of the posterior pole of the eye were analyzed in 5 patients with Best's disease — 4 children aged 5 to 12 years and the 25-year-old woman observed for this disease from childhood. **Results.** In all patients, the disease was bilateral. In 1 of 9 eyes (1 out of 10 eyes was excluded from the analysis due to the presence of retinal detachment at the time of examination) the disease was at the vitelliform stage, in 2 — at the pseudohypopyon, in 5 — at the vitelliruptive stage, in 1 — at the atrophic stage. Visual acuity at the time of the examination was from 0.02 to 1.0. Clinically, the presence of CNM could be assumed in 4 eyes. According to OCTA CNM was detected in 7 cases, in 3 of them signs of membrane activity were noted. **Conclusion.** OCTA provide detection that the formation of CNM in the Best's disease occurred already at the pseudohypopyon stage and in half of cases was not accompanied by the development of clinical symptoms. The study allows to assess the localization, size and activity of the membrane, which is necessary for monitoring and determining the tactics of treatment of this complication. Carrying out further research will determine the true frequency, risk factors for development and features of CNM in Best's disease, which will allow developing optimal tactics for conducting such patients.

Keywords: Best's disease, choroidal neovascular membrane, OCT-angiography

For citation: Katargina L.A., Denisova E.V., Arestova N.N., Kruglova T.B., Osipova N.A., Novikova O.V. OCT-Angiography for the Diagnosis and Monitoring of Best's Disease. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(1S):79–84. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1S-79-84>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Болезнь Беста — относительно редкая форма макулярной дистрофии с аутосомно-доминантным типом наследования, которая, как правило, носит двусторонний характер [1].

Патогенетической основой развития заболевания является дисфункция клеток пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), обусловленная мутацией в гене BEST1, кодирующем белок бестрофин, который локализуется в базолатеральной мембране указанных клеток. Данные многочисленных исследований *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали, что бестрофин оказывает влияние на трансэпителиальный электрический потенциал клеток ПЭС, а также регулирует внутриклеточный уровень Ca^{2+} [2]. Следствием дисфункции бестрофина является патологическое накопление липофусциноподобного вещества в клетках ПЭС, а также между ним и слоем фоторецепторов [1, 3]. Точные механизмы развивающегося патологического процесса до конца не объяснены. В частности, остается открытым вопрос, почему мутация BEST1 приводит к патологическому накоплению липофусцина в клетках ПЭС исключительно макулярной области [4].

Характерной особенностью болезни Беста является стадийность течения. Выделяют 5 стадий заболевания: 1) превителлиформную стадию; 2) стадию вителли-

формной кисты; 3) стадию псевдогипопиона; 4) стадию резорбции содержимого кисты (или стадию «взбитого яйца»), имеющую довольно полиморфную клиническую картину; 5) рубцовую, или атрофическую, стадию [3]. Следует отметить, что в условиях описанного ранее характерного билатерального поражения офтальмоскопические изменения часто асимметричны, т.е. нередко на парных глазах диагностируются разные стадии патологического процесса, что, бесспорно, также обуславливает ряд патогенетических нерешенных вопросов.

Ранние стадии болезни Беста характеризуются бессимптомным течением — обычно заболевание выявляют случайно при диспансерном осмотре детей в возрасте 2–6 лет или при целенаправленном обследовании детей с отягощенным семейным анамнезом. Возникновение жалоб, которые чаще всего включают в себя снижение остроты зрения или появление метаморфопсий, как правило, отмечается на 4-й и 5-й стадиях болезни Беста [1, 3].

Известно, что течение болезни Беста может сопровождаться развитием хориоидальной неоваскуляризации. Данное осложнение относят к достаточно редким проявлениям (имеются данные о 5%-ной частоте выявления) и чаще находят в последней (атрофической) стадии [1]. Вместе с тем в последние годы в литературе появились

единичные сообщения, посвященные описанию случаев хориоидальной неоваскулярной мембраны (ХНМ) у детей с болезнью Беста на более ранних стадиях [5–7]. Однако истинная частота ХНМ и тактика ведения таких пациентов не определены.

Основными методами инструментального обследования пациентов с подозрением на болезнь Беста являются электроокулография, регистрация аутофлюоресценции глазного дна, оптическая когерентная томография (ОКТ), флуоресцентная ангиография [1, 8–10]. К настоящему времени диагностические признаки заболевания при применении перечисленных инструментальных методов описаны достаточно подробно. Однако ряд нерешенных вопросов, касающихся некоторых нюансов патогенеза и особенностей клинического течения болезни Беста, а также потребность в улучшении качества мониторинга таких пациентов свидетельствуют о необходимости расширения спектра проводимого обследования.

В последние годы в широкую клиническую практику активно внедряется принципиально новый перспективный метод обследования — ОКТ-ангиография (ОКТА), позволяющий послойно визуализировать сосуды сетчатки и хориоидеи без внутривенного введения контрастного вещества. Неинвазивный характер и бесконтактность метода создают возможность его проведения независимо от общесоматического статуса пациента, при этом отсутствуют ограничения, касающиеся частоты обследования, а также открываются широкие возможности применения метода в детской практике, в том числе у детей младшего возраста.

Целью работы явилась оценка перспектив использования ОКТА в диагностике и мониторинге болезни Беста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 4 ребенка в возрасте от 5 до 12 лет и 25-летняя женщина. Трое из детей обратились в МНИИ ГВ им. Гельмгольца впервые, часть их них — в связи с выявлением изменений на глазном дне при диспансерном осмотре по месту жительства, часть — в связи с появлением жалоб на снижение зрения. У одного из детей и 25-летней женщины болезнь Беста была диагностирована ранее. Офтальмологическое обследование включало визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, электроокулографию, ОКТА.

При выявлении ХНМ ее активность оценивали на основании клинических, а также кос-

венных ОКТ-ангиографических критериев, к которым, по данным литературы, относят:

- высокую плотность сосудов, их ветвлений, периферических аркад и петель, что придает мембране форму «фестончатого колеса» или «коралла» (в то время как в неактивных мембранах концевые сосуды имеют вид «зимнего дерева», т.е. отсутствует анастомозирование с окружающими сосудами, концевые сосуды заканчиваются слепо);

- наличие темного гипоехогенного кольца вокруг мембраны и размер площади (чем больше площадь, тем больше активность) [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Патогномичным признаком болезни Беста стало снижение коэффициента Ардена по данным электроокулографии у всех обследованных пациентов.

Острота зрения пациентов на момент обследования составляла от 0,02 до 1,0, длительность заболевания от момента его диагностирования — от нескольких месяцев до 20 лет.

У всех пациентов заболевание носило двусторонний характер. 1 из 10 глаз пяти пациентов был исключен из анализа вследствие наличия на момент обследования отслойки сетчатки.

По данным офтальмоскопического обследования в 1 из 9 глаз болезнь находилась в стадии вителлиформной кисты, в 2 — в стадии псевдогипопиона, в 5 — в стадии резорбции кисты, в 1 — в стадии формирования рубца.

Клинически наличие ХНМ (жалобы на снижение остроты зрения, ретинальные кровоизлияния рядом со скоплением липофусциноподобной субстанции) можно

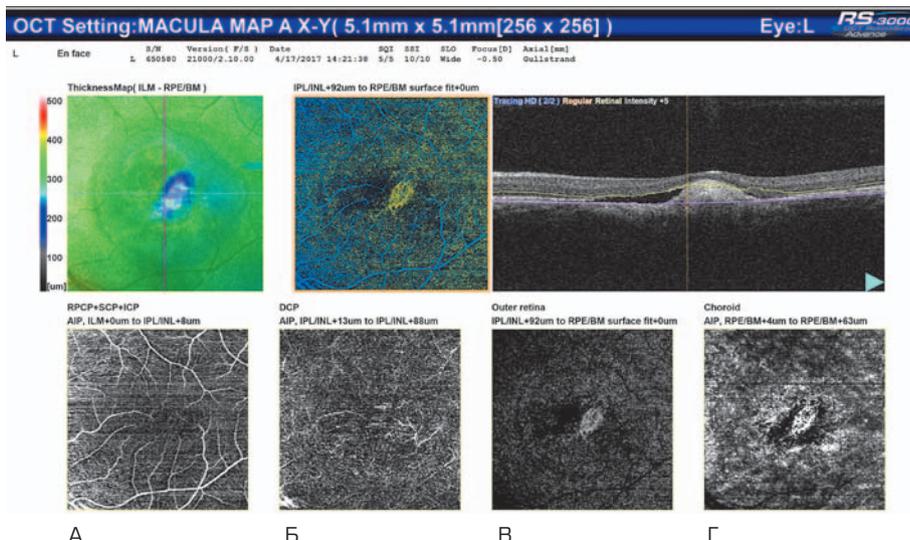


Рис. 1. Данные ОКТА ребенка с болезнью Беста в стадии псевдогипопиона — активная ХНМ в слое хориоидальных сосудов. А — поверхностное капиллярное сплетение сетчатки; Б — глубокое капиллярное сплетение сетчатки; В — уровень наружных слоев сетчатки; Г — хориоидея

Fig. 1. OCTA of child with Best disease, pseudohypopyon stage — active CNM on choroidal layers. А — superficial capillary retinal plexus; Б — deep capillary retinal plexus; В — outer retinal layers; Г — choroidea

Таблица 1. Данные комплексного офтальмологического обследования и ОНТА пациентов с болезнью Беста
Table 1. Data of a complex ophthalmologic examination and OCTA of patients with Best's disease

№ пациента № of patient	Возраст на момент обследования Years old at examination	Возраст на момент выявления болезни Беста Years old at diagnosing of Best disease	Острота зрения Visual acuity	Изменения МЗ по данным офтальмоскопии Data of ophthalmoscopy of macula lutea	Стадия болезни Stage of Best disease	Данные ОНТА Data of OCTA	Активность ХМН по данным ОНТА Action of CNM according of OCTA
1.	12 лет 12 years old	8 лет 8 years old	OD = 1,0 OS = prl.cetrae OS = prl.cetrae	Киста с неравномерным желтоватым содержимым Cyst with irregular yellow deposit Отслойка сетчатки Retinal detachment	Резорбции кисты Vitellirruptive stage	ХМН (в слое хориоидальных сосудов) CNM on choroidal layers	Неактивная Inactive
2.	7 лет 7 years old	7 лет 7 years old	OD = 0,8 OS = 0,8	Плоская киста овальной формы с желтоватым содержимым в нижнем отделе Cyst with yellow deposit at lower section Киста по типу «взбитого яйца» Cyst like 'scrambled egg'	Резорбции кисты Vitellirruptive stage	ХМН (в слое хориоидальных сосудов) CNM on choroidal layers ХМН (в слое хориоидальных сосудов) CNM on choroidal layers	Неактивная Inactive Неактивная Inactive
3.	12 лет 12 years old	12 лет 12 years old	OD = 1,0 OS = 0,02	Плоская киста с перифокальными зонами депигментации Cyst with perifocal depigmentation Киста с неравномерным желтоватым содержимым Cyst with irregular yellow deposit	Резорбции кисты Vitellirruptive stage	Патологии не выявлено No pathology ХМН (в поверхностном и глубоком ретинальных капиллярных сплетениях и в слое хориоидальных сосудов) CNM on SCRP, DCRP, choroidal layers	Активная Active
4.	5 лет 5 years old	5 лет 5 years old	OD = 0,5 OS = 1,0	Киста с неравномерным желтоватым содержимым и перифокальными геморрагиями Cyst with irregular yellow deposit and perifocal hemorrhage Киста с равномерным желтоватым содержимым Cyst with yellow deposit	Резорбции кисты Vitellirruptive stage Вителлиформной кисты vitelliform cyst	ХМН (в слое хориоидальных сосудов) CNM on choroidal layers Патологии не выявлено No pathology	Активная Active -
5.	25 лет 25 years old	5 лет 5 years old	OD = 0,5 OS = 1,0	Атрофический очаг с отложением пигмента и фиброзом Atrophic focus with pigmentation and fibrosis Киста с желтоватым содержимым в нижнем отделе Cyst with yellow deposit at lower section	Рубцовая atrophic Псевдогипопиона Pseudohypopyon	ХМН (в поверхностном и глубоком ретинальных капиллярных сплетениях и в слое хориоидальных сосудов) CNM on SCRP, DCRP, choroidal layers ХМН (в слое хориоидальных сосудов) CNM on choroidal layers	Неактивная Inactive Активная Active

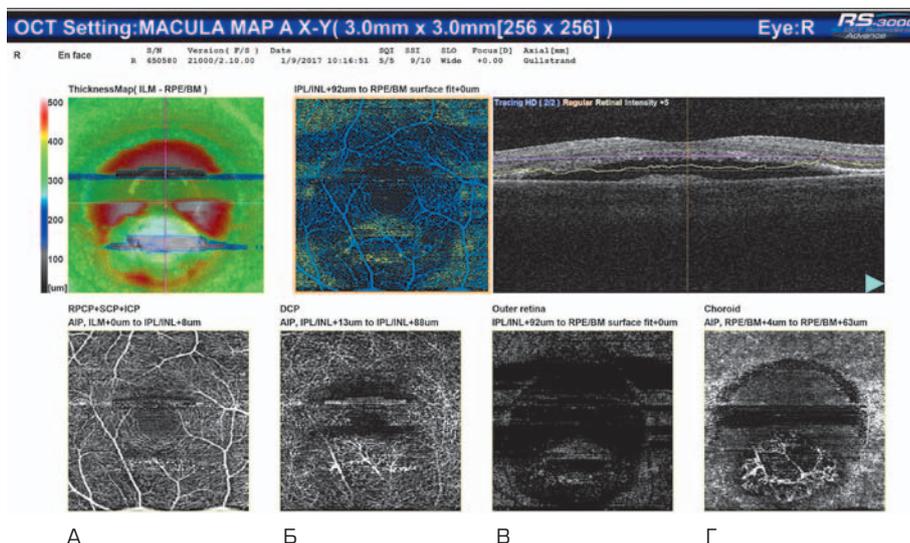


Рис. 2. Данные ОНТА ребенка с болезнью Беста в стадии псевдогипопиона — неактивная ХНМ в слое хориоидальных сосудов. А — поверхностное капиллярное сплетение сетчатки; Б — глубокое капиллярное сплетение сетчатки; В — уровень наружных слоев сетчатки; Г — хориоидея

Fig. 2. OCTA of child with Best disease, pseudohypopyon stage — inactive CNM on choroidal layers. А — superficial capillary retinal plexus; Б — deep capillary retinal plexus; В — outer retinal layers; Г — choroidea

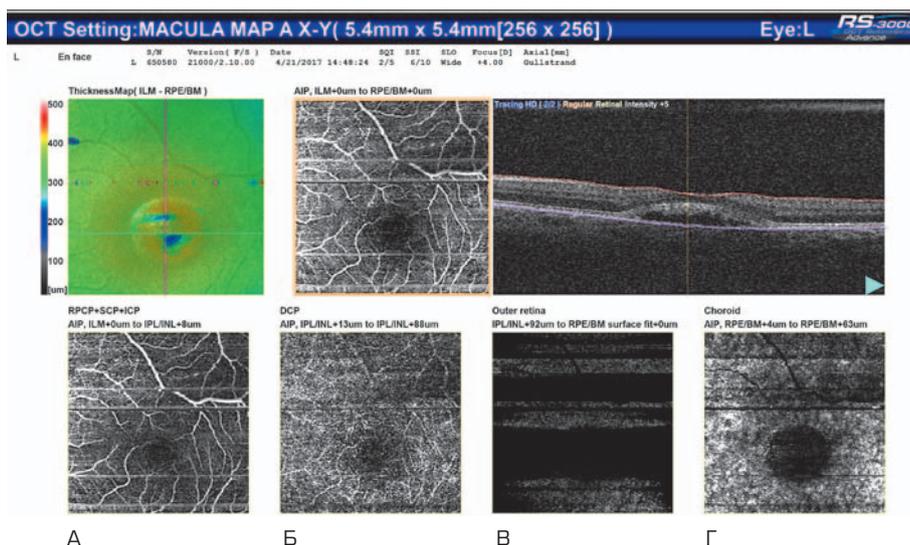


Рис. 3. Данные ОНТА ребенка с болезнью Беста в стадии вителлиформной кисты. А — поверхностное капиллярное сплетение сетчатки; Б — глубокое капиллярное сплетение сетчатки; В — уровень наружных слоев сетчатки; Г — хориоидея

Fig. 3. OCTA of child with Best disease, vitelliform stage. А — superficial capillary retinal plexus; Б — deep capillary retinal plexus; В — outer retinal layers; Г — choroidea

было предположить в 3 глазах, в то время как по данным ОКТА ХНМ выявлена в 7 случаях (табл. 1).

В 3 из 7 случаев, согласно косвенным ОКТА-ангиографическим критериям, ХНМ носила активный характер (рис. 1).

В 4 оставшихся случаях выявленную ХНМ расценивали как неактивную (рис. 2).

Следует отметить, что в случае отсутствия ХНМ по данным ОКТА не определялось каких-либо особенностей сосудистого рисунка сетчатки и хориоидеи, за исключением эффекта «экранирования» за счет скопления липофусцина на уровне хориокапилляров (рис. 3).

Важно отметить высокую остроту зрения (0,8–1,0) и отсутствие жалоб у пациентов в 4 случаях выявления ХНМ, что свидетельствует о высокой частоте бессимптомного характера развития данного осложнения при болезни Беста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении ОКТА у пациентов с болезнью Беста выявлена более высокая, чем предполагалось клинически, частота ХНМ. Установлено, что формирование ХНМ происходит уже в стадии псевдогипопиона и в половине случаев не сопровождается развитием

клинических симптомов. Проведение ОКТА позволило не только выявить или подтвердить наличие ХНМ, но и оценить локализацию, размеры и активность мембраны, что необходимо для мониторинга и определения тактики лечения данного осложнения.

Считаем целесообразным проведение ОКТА всем пациентам с болезнью Беста, начиная со стадии псевдогипопиона, для выявления субклинической ХНМ с последующим динамическим наблюдением в зависимости от характера выявленных изменений. Необходимо про-

ведение дальнейших исследований для определения истинной частоты, факторов риска развития и особенностей ХНМ при болезни Беста, что позволит разработать оптимальную тактику ведения таких пациентов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Катаргина Л.А. — научное редактирование;
Денисова Е.В. — научное редактирование;
Арестова Н.Н. — научное редактирование;
Круглова Т.Б. — научное редактирование;
Осипова Н.А. — написание текста, оформление библиографии;
Новикова О.В. — подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Рябцев Д.И. Болезнь Беста: клиническое наблюдение семейного случая. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015;10(2):15–19. [Katargina L.A., Denisova E.V., Rjabtsev D.I. Best disease: clinical observation of a family case. *Russian Pediatric Ophthalmology = Rossiiskaya pediatricheskaya oftalmologiya* 2015;10(2):15–19 (in Russ.)].
2. Marmorstein A.D., Kinnick T.R., Stanton J.B., Johnson A.A., Lynch R.M., Marmorstein L.Y. Bestrophin-1 influences transepithelial electrical properties and Ca²⁺ signaling in human retinal pigment epithelium. *Molecular Vision*. 2015;21:347–59.
3. Gass J.M.D. Best's disease. In: *Stereoscopic Atlas of Macular Disease. Diagnosis and Treatment*. St. Louis-London-Philadelphia-Sydney-Toronto: Mosby; 1997:304–313.
4. Parodi M.B., Iacono P., Campa C., Turco C., Banello F. Fundus autofluorescence patterns in Best vitelliform macular dystrophy. *Am. J. Ophthalmol.* 2014;158:1086–1092. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.07.026
5. Chhablani J., Jalali S. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to Best vitelliform macular dystrophy in a 6-year-old child. *Eur. J. Ophthalmol.* 2012;22(4):677–679. DOI: 10.5301/ejo.5000095
6. Elkhoyaali A., Chatoui S., Bercheq N., Elouatassi N., Zerrouk R., Elarisi F., Reda K., Oubaaz A. Choroidal neovascularization complicating Best's vitelliform macular dystrophy in a child. *J. Fr. Ophthalmol.* 2016;39(1):69–73. DOI: 10.1016/j.jfo.2015.05.008 (In French).
7. Leu J., Schrage N.F., Degenring R.F. Choroidal neovascularisation secondary to Best's disease in a 13-year-old boy treated by intravitreal bevacizumab. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2007;245(11):1723–1725. DOI: 10.1007/s00417-007-0604-7
8. Schatz P., Sharon D., Al-Hamdani S., Andréasson S., Larsen M. Retinal structure in young patients aged 10 years or less with Best vitelliform macular dystrophy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016;254(2):215–221. DOI: 10.1007/s00417-015-3025-z
9. Duncker T., Greenberg J.P., Ramachandran R., Hood D.C., Smith R.T., Hirose T., Woods R.L., Tsang S.H., Delori F.C., Sparrow J.R. Quantitative Fundus Autofluorescence and Optical Coherence Tomography in Best Vitelliform Macular Dystrophy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014;55(3):1471–1482. DOI: 10.1167/iovs.13-13834
10. Sulzbacher F., Pollreis A., Kaider A., Kicking S., et al. Identification and clinical role of choroidal neovascularization characteristics based on optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(4):414–420. DOI: 10.1111/aos.13364

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Катаргина Людмила Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, начальник отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Денисова Екатерина Валерьевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Арестова Наталья Николаевна
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Круглова Татьяна Борисовна
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Осипова Наталья Анатольевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Новикова Ольга Владимировна
аспирант отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Katargina Lyudmila A.
MD, professor, head of the department of eye disease of children
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Denisova Ekaterina V.
MD, senior research officer
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Arestova Nataliya N.
MD, leading research officer
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Kruglova Tat'yana B.
MD, senior research officer
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Osipova Natal'ja A.
MD, research officer
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Novikova Olga V.
postgraduate
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia