

Зольникова И.В.¹, Иванова М.Е.², Стрельников В.В.³, Левина Д.В.¹, Деменкова О.Н.¹, Танас А.С.³, Рогатина Е.В.¹, Егорова И.В.¹, Рогова С.Ю.¹, Приказюк Е.Ю.²

СПЕКТР МУТАЦИЙ ПРИ АВСА4-АССОЦИИРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ ШТАРГАРДТА В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

¹ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, РФ;

²ООО «Офтальмик», 119334, Москва, РФ;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», 115478, Москва, РФ

Введение. Болезнь Штаргардта относится к наследственным абиотрофиям сетчатки с ранним началом и прогрессирующей потерей центрального зрения. Спектр мутаций в гене *ABCA4* при болезни Штаргардта в Российской Федерации не изучен.

Цель работы. Изучить спектр мутаций в гене *ABCA4* у российских пациентов с болезнью Штаргардта. Материал и методы. Обследовано 38 неродственных пациентов в возрасте от 6 до 48 лет (средний возраст 20±8,9 лет) с клинически установленным диагнозом болезни Штаргардта. Поиск мутаций ДНК, экстрагированной из лимфоцитов периферической крови обследуемых, проводили с использованием набора олигонуклеотидных праймеров Ion Ampliseq Inherited Disease Panel (Life Technologies, США). Для параллельного полупроводникового секвенирования кодирующих областей генов использовали прибор Ion Torrent PGM (Life Technologies, США). Пациентам проведены стандартное офтальмологическое обследование, электроретинография, оптическая когерентная томография, аутофлюоресценция глазного дна.

Результаты. Установлен спектр мутаций в гене *ABCA4* у пациентов из российской популяции с ауто-сомно-рецессивной болезнью Штаргардта. Мы обнаружили 45 аллелей, вызывающих заболевание: 14 ранее описанных в популяции Российской Федерации, 19 описаны нами впервые. Нами впервые выявлено 12 новых гетерозиготных мутаций: с.230T>A (rs61748527), с.4956T>G (rs61750561), с.2820C>G (rs61749445), с.5226delT, с.2537A>T, с.5753A>T, с.893delG, с.702insATC, с.3896T>G, с.1356delA, с.1341delGAT, с.231insGAAAA.

Обсуждение. Фенотип у пациентов с *ABCA4*-ассоциированной болезнью Штаргардта достаточно вариабелен. Различные мутации приводят к разной клинической картине. Сравнение генотипа и фенотипа показало различные эффекты мутаций.

Выводы. Спектр мутаций в гене в популяции пациентов Российской Федерации с болезнью Штаргардта отличается от такового в других популяциях. Выявлены 12 ранее не описанных мутаций и 19 мутаций описаны впервые в российской популяции.

Ключевые слова: Болезнь Штаргардта; *ABCA4*; секвенирование; спектр мутаций; электроретинограмма; аутофлюоресценция; оптическая когерентная томография.

Для цитирования: Зольникова И.В., Иванова М.Е., Стрельников В.В., Левина Д.В., Деменкова О.Н., Танас А.С., Рогатина Е.В., Егорова И.В., Рогова С.Ю., Приказюк Е.Ю. Спектр мутаций при *ABCA4*-ассоциированной болезни Штаргардта в российской популяции. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2016; 11 (1): 14-22. DOI 10.18821/1993-1859-2016-11-1-14-22.

Для корреспонденции: Зольникова Инна Владимировна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России», 105062, Москва, E-mail: innzolkova@hotmail.com

Zol'nikova I.V.¹, Ivanova M.E.², Strel'nikov V.V.³, Levina D.V.¹, Demenkova O.N.¹, Tanas A.S.³, Rogatina E.V.¹, Egorova I.V.¹, Rogova S.Yu.¹, Prikazyuk E.Yu.²

THE SPECTRUM OF MUTATIONS IN THE PATIENTS PRESENTING WITH ABCA4-ASSOCIATED STARGARDT'S DISEASE IN A RUSSIAN POPULATION

¹The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Moscow, 105062, Russian Federation;

²“Oftalmic” Ltd., Moscow 119334, Russian Federation;

³Medicogenetic Research Centre, Moscow 115478, Russian Federation

Introduction. Stargardt's disease is a hereditary retinal dystrophy characterized by the early manifestation and the progressive deterioration of visual acuity. The spectrum of mutations in the *ABCA4* gene associated with this pathology in the Russian Federation has not been fully investigated.

Aim. The objective of the present study was to elucidate the spectrum of mutations in the *ABCA4* gene in the Russian patients presenting Stargardt's disease.

Materials and methods. The study included a total of 38 unrelated patients at the age varying from 6 to 48 (mean 20 ± 8.9) years having the clinically confirmed diagnosis of Stargardt's disease. The search of mutations in DNA extracted from the peripheral blood lymphocytes of the patients was carried out with the use of a set of oligonucleotide primers (Ion Ampliseq Inherited Disease Panel; Life Technologies, USA). The Ion Torrent PGM Sequencer (Life Technologies, USA) was used for the parallel semiconductor sequencing of the gene-coding regions. All the patients underwent the standard ophthalmological examination, electrorretinography, optical coherence tomography, and fundus autofluorescence.

Results. We established the spectrum of mutations in the *ABCA4* gene in the patients of a Russian population suffering from autosomal-recessive Stargardt's disease. We identified 45 alleles responsible for the development of this condition. 14 of them had been earlier described in the Russian patients while 19 were discovered for the first time in this country although they had been known to occur in other populations. Moreover, we described 12 novel heterozygous variations, viz. c.230T>A (rs61748527), c.4956T>G (rs61750561), c.2820>G (rs81749445), c.5226delT, c.2537A>T, c.57353T, c.893delG, c.702 insATC, c.3896T>G, c.1356delA, c.1341delGAT, and c.231insGAAAA.

Discussion. The study has revealed the rather variable phenotype in the patients presenting with *ABCA4*-associated Stargardt's disease. A wide variety of mutations were shown to be responsible for the difference of the clinical picture of this condition in individual patients. The comparison of the genotypes and the phenotypes has demonstrated the differential effect of the concrete mutations.

Conclusion. The spectrum of mutations in the patients presenting with *ABCA4*-associated Stargardt's disease in the surveyed Russian population is different from that in other populations. We have revealed 12 previously unknown mutations; moreover 19 mutations have been described for the first time in this country although they had been previously known to occur in other populations.

Keywords: *Stargardt's disease; ABCA4; sequencing; mutation spectrum; electroretinogram; autofluorescence; optical coherence tomography.*

For citation: Zol'nikova I.V., Ivanova M.E., Strel'nikov V.V., Levina D.V., Demenkova O.N., Tanas A.S., Rogatina E.V., Egorova I.V., Rogova S.Yu., Prikazyuk E.Yu. The spectrum of mutations in the patients presenting with *ABCA4*-associated Stargardt's disease in a Russian population. (in Russ.). *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya (Russian Pediatric Ophthalmology)*. 2016; 11(1): 14-22. DOI 10.18821/1993-1859-2016-11-1-14-22.

For correspondence: Zol'nikova Inna Vladimirovna, doctor of medical sciences, senior research scientist, The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Moscow, 105062, Russian Federation. E-mail: innzolnilova@hotmail.com

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

Funding: The study had no sponsorship.

Received 20 December 2015

Accepted 08 February 2016

Введение. Болезнь Штаргардта относится к наследственным абиотрофиям сетчатки с ранним началом и прогрессирующей потерей центрального зрения [1–5]. Классическое описание болезни Штаргардта представляет собой описание макулярной дистрофии с отложением характерных желтоватых пятен [6]. Болезнь Штаргардта/желтопятнистое глазное дно представляет собой нозологическую форму (OMIM 248200, <http://www.omim.org/entry/248200>), распространенность которой, по различным данным, составляет 1 на 8000–10 000 человек [7].

Болезнь Штаргардта/желтопятнистое глазное дно (STGD1, OMIM 248200) вызвана гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *ABCA4* (OMIM 601691), локализуемом на хромосоме 1p22, и наследуется аутосомно-рецессивно [8,9]. Белок *ABCA4* относится к одному из семи семейств АВС-переносчиков (переносчиков АТФ) и представляет собой ретиноспецифический мембранный белок, экспрессируемый в дисках наружных сегментов палочковых и колбочковых фоторецепторов. Член суперсемейства белков АВС-переносчиков, участвующих в энергетически-зависимом транспорте субстратов через мембраны, *ABCA4* переносит N-ретинилиден-фосфатодилэтанолламин из просвета в цитозольную среду диска фоторецептора, участвует в трансмембранном транспорте полностью=транс=ретинала, облегчая его превращение до полностью=транс=ретинола [10–14].

Аутосомно-рецессивная болезнь Штаргардта/желтопятнистое глазное дно характеризуется значительной клинической и генетической гетерогенностью [15–23]. Более 800 вызывающих заболе-

вание мутаций были описаны в гене *ABCA4* при болезни Штаргардта. Большинство являются миссенс-мутациями, реже встречаются нонсенс-мутации, малые вставки/делеции и мутации, затрагивающие РНК-сплайсинг. Некоторые мутантные аллели, например, G863A, A1038V, и G1961E более распространены и могут встречаться с различной частотой в популяциях как результат «эффекта основателя» [15–23].

С момента открытия этиологического гена *ABCA4* как причины болезни Штаргардта/желтопятнистого глазного дна (STGD/FF) с аутосомно-рецессивным типом наследования описана фенотипическая вариабельность *ABCA4*-ретинопатии [15–32]. Ее проявления варьируют от классической болезни Штаргардта с ранним проявлением [15–23] до болезни Штаргардта с поздним проявлением [21–23], возрастной макулярной дегенерации (ВМД) [25–27], аутосомно-рецессивной колбочково-палочковой дистрофии [28–30] и аутосомно-рецессивного пигментного ретинита [28, 31, 32]. Спектр мутаций в гене *ABCA4* при болезни Штаргардта в Российской Федерации не изучен.

Цель работы – выявить спектр мутаций в гене *ABCA4* у российских пациентов с болезнью Штаргардта.

Материал и методы. Обследованы 38 неродственных пациентов в возрасте от 6 до 48 лет (средний возраст 20±8,9 лет) с клинически установленным диагнозом болезни Штаргардта.

Поиск мутаций ДНК, экстрагированной из лимфоцитов периферической крови обследуемых, проводили с использованием набора олигонуклеотидных праймеров Ion Ampliseq Inherited Disease Panel (Life Technologies, США). Для параллель-

ного полупроводникового секвенирования кодирующих областей генов использовали прибор Ion Torrent PGM (Life Technologies, США). Результаты секвенирования всех экзонов гена *ABCA4* проанализированы с использованием программного обеспечения Torrent Suite, в составе Base Caller (первичный анализ результатов секвенирования); Torrent Mapping Alignment Program – TMAP (выравнивание последовательностей относительно референсного генома NCBI build 37 – hg19); Variation Caller (анализ вариаций нуклеотидных последовательностей).

Мультиплексная полимеразная цепная реакция (ПЦР) и последующие этапы подготовки базы данных были проведены при помощи Ion AmpliSeq Library Kit 2.0 (Life Technologies) согласно протоколу изготовителей. Для исключения артефактов генетического секвенирования проводили секвенирование по Сенгеру участков ДНК с обнаруженными мутациями на приборе ABI PRISM 3100 (Life Technologies) согласно протоколу производителя.

Аннотация функционального значения генетических вариаций и фильтрация известных полиморфизмов с использованием базы данных dbSNP проведены с помощью компьютерной программы ANNOVAR. Визуальный анализ данных, ручная фильтрация артефактов секвенирования и выравнивания последовательностей осуществлялись с использованием программы Integrative Genomic Viewer – IGV.

Пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование, включающее авторефрактометрию, определение остроты зрения с максимальной оптической коррекцией, биомикроскопию, осмотр глазного дна и его фотографирование. Электроретинографическое обследование включало регистрацию электроретинограммы (ЭРГ) по стандартам ISCEV на аппаратно-программном комплексе «электроретинограф» (МБН, Россия) или электроретинографе RETI-port/scan 21 (Roland Consult, Германия). Для оценки функции макулярной области [33] регистрировали хроматическую макулярную ЭРГ (МЭРГ) на красный стимул («электроретинограф», МБН, Россия). Мультифокальную электроретинограмму (мф-ЭРГ) регистрировали на электроретинографе RETI-port/scan 21 (Roland Consult, Германия) для оценки топографии биоэлектрической активности. Для визуализации сетчатки и оценки ее структуры проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ) со спектральным интерферометром (спектральную ОКТ) на приборе Heidelberg Spectralis® HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Германия). Протоколы сканирования включали волюметрический скан макулы с центром в фовеа (73 горизонтальных В-скана, покрывающих сверху вниз зону размером 4,6 мм). Проводили качественную оценку структурных изменений сетчатки и количественную оценку толщины центральной сетчатки, то-

тального макулярного объема (ТМО) и протяженности отсутствующей гиперрефлективной линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов с использованием стандартного программного обеспечения. Макулярная карта включала центральное поле диаметром 1 мм, внутренние и наружные поля с диаметрами 2,22 мм и 3,45 мм соответственно. Количественные параметры сравнивали с нормативной базой Heidelberg и с опубликованными нормативными показателями Heidelberg Spectralis® HRA+OCT. Изображения аутофлюоресценции глазного дна были получены при помощи конфокального сканирующего лазерного офтальмоскопа Гейдельбергский ретинальный томограф (Heidelberg Retinal Angiograph 2 [HRA2]; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) согласно стандартному протоколу.

Результаты. Выявленные нами 45 болезнь-ассоциированные мутации представлены в таблице.

У наших пациентов обнаружены 14 ранее известных для российской популяции мутаций: с.2828G>A (rs1801581), с.5882G>A (rs1800553), с.А3278А>С (rs61752418), с.1622Т>С (rs61751392), с.2588G>С (rs76157638), с.2894А>G (rs201471607), с.1957С>Т (rs61749420), с.203С>Т (no RSID), с.3113С>Т (rs61751374), с.1622Т>С (rs61751392), с.3113С>Т (rs61751374).

Нами впервые выявлены следующие 19 болезнь-ассоциированных мутаций в российской популяции: с.2565G>А (rs61749438), с.2791G>А (rs58331765), с.1805G>А (rs61749410), с.3064G>А (rs61749459), с.2552G>А (rs61749436), с.5206Т>С (rs61750568), с.1823Т>А (rs61752399), с.1715G>А (rs61748559), с.5819Т>С (rs61753033), с.4892Т>С (rs61750158), с.3295Т>С (rs61750119), с.2804Т>С (rs61749444), с.1268А>G (rs3112831), с.1007С>G (rs61748547), с.6079С>Т (rs61751408), с.4139С>Т (rs61750130), с.768G>Т (rs62645944), с.6316С>Т (rs61750648), с.428С>Т (rs62646860).

Нами также установлены 12 впервые выявленных новых гетерозиготных мутаций: с.230Т>А (rs61748527), с.4956Т>G (rs61750561), с.2820С>G (rs61749445), с.5226delТ, с.2537А>Т, с.5753А>Т, с.893delG, с.702insАТС, с.3896Т>G, с.1356delА, с.1341delGАТ, с.231insGАААА. Проведенное сопоставление генотипа и фенотипа свидетельствует, что различные мутации приводят к разной клинической картине, что продемонстрировано на следующих клинических примерах: макулодистрофии с множественными желтыми пятнами по всему глазному дну, макулодистрофии с парафовеальными желтыми пятнами и макулодистрофии без желтых пятен.

Клинические примеры

Клинический случай 1. Пациентка Ц., 13 лет, обратилась к врачу с жалобами на ухудшение зрения в возрасте 7 лет. С момента первого визита в лечебное учреждение максимально корригируемая острота зрения на обоих глазах снизилась

Выявленные мутации у пациентов с болезнью Штаргардта в российской популяции*

ID пациента	Ген	Национальность	Мутация	Замененная аминокислота	dbSNP ID / rsID	Зиготность	Значение	Известная для STGD1, описана в популяции/Новая
STGD001	ABCA4	Грузин	c.5819T>C	Leu1940Pro	rs61753033	Гомозиготная	Патогенная	В испанской популяции
STGD002	ABCA4	Русский	c.2828G>A	Arg943Gln	rs1801581	Гомозиготная	Вероятно патогенная	STGD1 и ВМД, в российской и испанской популяциях
STGD003	ABCA4	Русский	c.1957C>T	Arg653Cys	rs61749420	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в российской и британской популяциях
STGD003	ABCA4	Русский	c.203C>T	Pro68Leu	по RSID	Гетерозиготная	Вероятно патогенная	STGD1 и ВМД, в российской и немецкой популяциях
STGD004	ABCA4	Русский	c.2894A>G	Asn965Ser	rs201471607	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в российской и датской популяциях
STGD004	ABCA4	Русский	c.2828G>A	Arg943Gln	rs1801581	Гетерозиготная	Вероятно патогенная	STGD1 и ВМД, * в российской и испанской популяциях
STGD005	ABCA4	Русский	c.2828G>A	Arg943Gln	rs1801581	Гетерозиготная	Вероятно патогенная	STGD1 и ВМД, * в российской и испанской популяциях
STGD005	ABCA4	Русский	c.A3278A>C	Asp1093Ala/Gly	rs61752418	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в российской и немецкой популяциях
STGD005	ABCA4	Русский	c.3113C>T	Ala1038Val	rs61751374	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в российской, испанской, португальской, датской, немецкой и итальянской популяциях
STGD005	ABCA4	Русский	c.1622T>C	Leu541Pro	rs61751392	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в российской, датской, немецкой, итальянской и южно-африканской популяциях
STGD006	ABCA4	Русский	c.2565G>A	Trp855Ter	rs61749438	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в европейской популяции
STGD007	ABCA4	Чеченец	c.2791G>A	Val931Met	rs58331765	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в испанской, немецкой, португальской, итальянской и африканской популяциях
STGD008	ABCA4	Русский	c.6079C>T	Leu2027Phe	rs61751408	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в британской, испанской, португальской, немецкой, итальянской и южно-африканской популяциях
STGD009	ABCA4	Русский	c.2588G>C	Gly863Ala	rs76157638	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в российской, африканской и британской популяциях
STGD010	ABCA4	Русский	c.4139C>T	Pro1380Leu	rs61750130	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в британской, португальской, немецкой и итальянской популяциях
STGD011	ABCA4	Русский	c.1622T>C	Leu541Pro	rs61751392	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в российской, европейской и южно-африканской популяциях
STGD012	ABCA4	Русский	c.5882G>A	Gly1961Glu	rs1800553	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в российской, европейской и португальской популяциях
STGD013	ABCA4	Еврей	c.3113C>T	Ala1038Val	rs61751374	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в российской, испанской, португальской, датской, немецкой и итальянской популяциях
STGD014	ABCA4	Украинец	c.5882G>A	Gly1961Glu	rs1800553	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в российской, европейской и португальской популяциях
STGD015	ABCA4	Русский	c.768G>T	Val256=	rs62645944	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в европейской и южно-африканской популяциях
STGD015	ABCA4	Русский	c.6316C>T	Arg2107Cys	rs61750648	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в афро-американской популяции
STGD016	ABCA4	Белорус	c.230T>A	Val77Glu	rs61748527	Гетерозиготная	Вероятно патогенная	НОВАЯ
STGD017	ABCA4	Белорус	c.5226delT	frame shift	по RSID	Гетерозиготная	Патогенная	НОВАЯ
STGD018	ABCA4	Татарин	c.2537A>T	Asp846Val	по RSID	Гетерозиготная	Сложно оценить	НОВАЯ
STGD018	ABCA4	Татарин	c.5753A>T	Asp1918Val	по RSID	Гетерозиготная	Вероятно патогенная	НОВАЯ
STGD019	ABCA4	Русский	c.893delG	frame shift	по RSID	Гетерозиготная	Патогенная	НОВАЯ

Продолжение таблицы см. на стр. 18

Продолжение таблицы. Начало см. на стр. 17

ID пациента	Ген	Национальность	Мутация	Замененная аминокислота	dbSNP ID / rsID	Зиготность	Значение	Известная для STGD1, описана в популяции/Новая популяция
STGD020	ABCA4	Украинец	c.1805G>A	Arg602Gln	rs61749410	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1 и ВМД, в американской и британской популяциях
STGD021	ABCA4	Рус/Еврей	c.3064G>A	Glu1022Lys	rs61749459	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в британской популяции
STGD022	ABCA4	Русский	c.4892T>C	Leu1631Pro	rs61750158	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в западно-европейской популяции
STGD023	ABCA4	Молдованин	c.702insATC	frame shift	по RSID	Гетерозиготная	Патогенная	НОВАЯ
STGD024	ABCA4	Русский	c.1268A>G	His423Arg	rs3112831	Гомозиготная	Патогенная	STGD1, американской, европейской и португальской популяциях
STGD025	ABCA4	Русский	c.4956T>G	Tyr1652 =	rs61750561	Гетерозиготная	Вероятно патогенная	НОВАЯ для STGD1
STGD026	ABCA4	Русский	c.2552G>A	Gly851Asp	rs61749436	Гетерозиготная	Вероятно патогенная	STGD1, в американской популяции
STGD027	ABCA4	Русский	c.5206T>C	Ser1736Pro	rs61750568	Гомозиготная	Вероятно патогенная	STGD1, в американской популяции
STGD028	ABCA4	Русский	c.3295T>C	Ser1099Pro	rs61750119	Гетерозиготная	Вероятно патогенная	STGD1, в итальянской популяции
STGD029	ABCA4	Русский	c.3896T>G	intron	по RSID	Гетерозиготная	Вероятно патогенная	НОВАЯ
STGD030	ABCA4	Русский	c.2804T>C	Val935Ala	rs61749444	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1 в американской популяции
STGD031	ABCA4	Русский	c.2820C>G	Pro940 =	rs61749445	Гетерозиготная	Вероятно патогенная	НОВАЯ для STGD1
STGD032	ABCA4	Украинец	c.1823T>A	Phe608Ile	rs61752399	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в западно-европейской популяции
STGD033	ABCA4	Русский	c.1007C>G	Ser336Cys	rs61748547	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в европейской популяции
STGD034	ABCA4	Дагестанец	c.1356delA	frame shift	по RSID	Гетерозиготная	Патогенная	НОВАЯ
STGD035	ABCA4	Мордвин	c.1341delGAT	frame shift	по RSID	Гетерозиготная	Патогенная	НОВАЯ
STGD036	ABCA4	Русский	c.428C>T	Pro143Leu	rs62646860	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1, в европейской популяции
STGD037	ABCA4	Рус/Еврей	c.231insGAAAA	frame shift	по RSID	Гетерозиготная	Патогенная	НОВАЯ
STGD038	ABCA4	Русский	c.1715G>A	Arg572Gln	rs61748559	Гетерозиготная	Патогенная	STGD1 в европейской популяции

Примечание. * – все лица, проживающие на территории Российской Федерации.

до 0,03. С помощью офтальмоскопии были выявлены макулодистрофия и множественные желтые пятна по всему главному дну (рис. 1, а, б, см. вклейку).

На ОКТ (рис. 2, а, б, см. вклейку) визуализируется уменьшение толщины сетчатки в фовеа (норма 270±22 мкм), в парафовеа (норма 332±19 мкм) и перифовеа (норма 332±20 мкм) и снижение тотального макулярного объема (ТМО), в норме 7,7±0,25 мм³. Нарушение архитектоники сетчатки в этих зонах заключается в отсутствии трехслойной гиперрефлективной структуры наружной сетчатки, состоящей из мембраны Бруха, ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и наружной пограничной мембраны; дефекта эллипсоидной зоны – интерфейса (сочленения) наружных и внутренних сегментов фоторецепторов, мелкие гиперрефлективные очажки в слое РПЭ, соответствующие отложениям липофусцина, которые выглядят как желтые пятна на глазном дне.

Аутофлюоресценция глазного дна показала единичные гиперфлюоресцирующие очажки, соответствующие участкам накопления липофусцина и множественные очажки гипофлюоресценции по всему главному дну, соответствующие дефектам РПЭ, образовавшимся после резорбции желтых пятен. Очаги атрофии РПЭ сливались друг с другом в зоне фовеа (рис. 3, а, б, см. вклейку).

Максимальная ЭРГ (комбинированный палочко-колбочковый ответ) имеет нормальную амплитуду и латентность а- и b-волн, указывающие на сохранность функции периферической сетчатки (рис. 4, а, б см. вклейку). Сниженная амплитуда и удлиненная латентность высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц свидетельствует о снижении ответа колбочковой системы сетчатки (рис. 4, в, г, см. вклейку). Амплитуда макулярной ЭРГ на красный стимул снижена, что подтверждает нарушение функции фовеа (рис. 4, д, е, см. вклейку).

Генотип: мутация в гене ABCA4 NM_000350.2:c.5819T>C(p.Leu1940Pro) в гомозиготном состоянии.

Клинический случай 2. Пациентка С., 27 лет, обратилась к врачу с жалобами на ухудшение зрения в возрасте 25 лет. Острота зрения с максимальной коррекцией при визите составила OD = 0,4, OS = 0,2.

С помощью офтальмоскопии выявлена макулодистрофия и расположенные парафовеально желтые пятна (рис. 5, а, б, см. вклейку).

Мф-ЭРГ выявила снижение ретинальной плотности компонента Р1 в центральной зоне (рис. 6, а, б, см. вклейку)

Скотопическая ЭРГ (рис. 7, а, б, см. вклейку) и максимальная ЭРГ (комбинированный колбочко-палочковый ответ) в норме (рис. 7, в, г, см. вклейку), что свидетельствует о сохранной функции палочковой системы и периферической сетчатки. Осцилляторные потенциалы в норме (рис. 7, д, е, см. вклейку). Фотопическая (рис. 8, а, б, см. вклейку) и высокочастотная ритмическая ЭРГ на 30 Гц (рис. 8, в, г, см. вклейку) в норме, что указывает на нормальную функцию колбочковой системы сетчатки.

Генотип: мутации в гене *ABCA4* rs201471607 (с.А2894G:р.Н965S) в гетерозиготном состоянии и rs1801581 (с.2828G>А, р.Arg943Gln) в гетерозиготном состоянии.

Клинический случай 3. Пациентка Н., 11 лет, обратилась к врачу с жалобами на ухудшение зрения в возрасте 7 лет. С момента первого обследования максимально корригируемая острота зрения на обоих глазах снизилась до 0,15 с максимальной коррекцией.

При офтальмоскопии выявлена макулярная дистрофия без желтых пятен (рис. 9, а, б, см. вклейку).

Спектральная ОКТ показала уменьшение толщины сетчатки в фовеоле, нарушение архитектоники сетчатки: потеря интерфейса наружных/внутренних сегментов фоторецепторов (эллипсоидной зоны) в фовеа и парафовеа.

Максимальная ЭРГ (комбинированный палочково-колбочковый ответ) с нормальной амплитудой и латентностью а- и b-волн, отражающие нормальное функционирование периферической сетчатки (рис. 10, а, б, см. вклейку); амплитуда и латентность высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц демонстрируют нормальный ответ колбочковой системы (рис. 10, в, г, см. вклейку). Амплитуда макулярной ЭРГ на красный стимул снижена, что указывает на нарушение функции фовеа (рис. 10, д, е, см. вклейку).

Генотип: у данной пациентки были обнаружены 2 новые мутации в гене *ABCA4*, ранее не описанные: *ABCA4*:exon16:с.А2537Т:р.Д846V и *ABCA4*:exon41:с.А5753Т:р.Д1918V.

Обсуждение. Спектр мутаций в гене *ABCA4* у пациентов из российской популяции с аутосомно-рецессивной болезнью Штаргардта описан впервые. Среди обследованных нами 38 пациентов с патогенными аллелями, вызывающими болезнь Штаргардта, мы обнаружили 45 патогенных аллелей, вызывающих заболевание. Двенадцать мутаций выявлены нами впервые и, по-видимому, характерны только для российской популяции.

Мутации в гене *ABCA4* ассоциированы с широким спектром ретинальных дегенераций с различным возрастом манифестации, зрительными

функциями и течением, что создает сложности в диагностике [19]. Исследователи предпринимают попытки коррелировать тип дефекта гена с определенным фенотипом [15–19].

Сравнение генотипа и фенотипа показало различные эффекты мутаций. Так, гетерозиготная мутация с.С3113Т (А1038V) с гетерозиготной заменой с.Т1622С L541P в парном аллеле приводит к аутосомно-рецессивной *ABCA4*-ассоциированной болезни Штаргардта с классическим началом и течением: быстрым снижением остроты зрения в возрасте 7 лет до 0,1, а затем до сотых (0,02) с эволюцией дистрофических изменений в макуле от офтальмоскопической картины «бычьего глаза» в «кованую бронзу», сформированную к возрасту 21 год. Гомозиготная замена А1038V (NM_000350.2(*ABCA4*):с.3113С>Т) привела у одного из наших пациентов к началу болезни Штаргардта в возрасте 12 лет с относительно благоприятным течением: острота зрения на момент осмотра в возрасте 19 лет составила OD 0,3 и OS 0,4.

Вторая наиболее распространенная мутация – гомозигота NM_000350.2(*ABCA4*):с.5882G>А (р.Gly1961Glu) была обнаружена нами у одного пациента, что составило 3,3%. Возраст манифестации заболевания составил 7 лет. На глазном дне в фовеальной области были выявлены очажки атрофии РПЭ.

Гомозиготная замена NM_000350.2(*ABCA4*):с.2588G>С(р.Gly863Ala) обнаружена нами у одной пациентки. У нее выявлено близкое к классическому течение заболевания с задокументированным началом в возрасте 9 лет и максимальной корригированной остротой зрения 0,4 на обоих глазах в возрасте 12 лет. На глазном дне парамакулярно были выявлены кольцевидно расположенные желтые очажки.

Болезнь Штаргардта с поздним началом и относительно высокой максимально корригированной остротой зрения, описанная в клиническом случае 2, обнаружена при замене с.А2894G, белковая аннотация N965S (OMIM rs201471607) в одном аллеле с мутацией с.2828G>А в другом, белковая аннотация р.Arg943Gln (OMIM rs1801581). Эти данные дополняют сведения других авторов [21–23].

В данную работу мы включили только данные о мутациях в гене *ABCA4* у больных с болезнью Штаргардта. Известны также мутации в других генах, приводящих к дегенерации сетчатки, сходной с болезнью Штаргардта: STGD3 с мутацией в гене *ELOVL4*, STGD4 с мутацией в гене *PROM1* и ювенильной макулярной дегенерацией с мутацией в гене *CNGB3*. Клинико-генетические данные таких пациентов будут представлены нами в дальнейших работах.

Электроретинография остается важнейшей диагностической методикой, позволяющей установить диагноз болезни Штаргардта [1–5, 31, 34–37]. Наиболее значима объективная оценка функции макулярной области сетчатки: с этой це-

лью регистрируется макулярная [33–35] или мультифокальная [31, 34, 36] электроретинограмма. Преимуществом МЭРГ является возможность ее регистрации при низкой остроте зрения, поскольку методика включает использование линзы-приососки и не требует стабильной фиксации взгляда, которая может быть достигнута при остроте зрения выше 0,1 [36]. Различные типы дисфункции макулярной области характеризуются снижением биоэлектрической активности сетчатки только в фовеа, во всей макуле в пределах сосудистых аркад или в сочетании со снижением функции за пределами макулярной области и могут служить для более точного описания фенотипа.

Фотопическая и высокочастотная ритмическая ЭРГ на 30 Гц также являются важными методиками, применяющимися при болезни Штаргардта для оценки функции колбочковой системы сетчатки и более точно характеризуют фенотип [1–5, 31, 34–38].

ОКТ также информативна для диагностики болезни Штаргардта и определения ее фенотипа [34–36, 39–41]. Анализ толщины центральной сетчатки позволяет количественно оценить степень ее уменьшения в фовеа, парафовеа и перифовеа и установить различную степень снижения ТМО. Анализ ретинальных пятен, которые обнаруживаются при желтопятнистом глазном дне (*fundus flavimaculatus*) и других фенотипах болезни Штаргардта и особенностей их локализации в сетчатке позволяет подтвердить сам диагноз болезни Штаргардта и верифицировать ее фенотип.

Анализ пятен методом аутофлуоресценции глазного дна также чрезвычайно информативен. Он представляет возможность дифференцировать гиперфлуоресцирующие ретинальные пятна, характеризующиеся накоплением липофусцина и видимые при офтальмоскопии как желтые пятна и гипофлуоресцирующие очажки атрофии РПЭ, образовавшиеся в результате резорбции желтых пятен. Использование этого метода визуализации позволяет определить наличие и распространенность атрофии РПЭ в фовеа, не столь явно видимой при офтальмоскопии [35, 41–43].

Метода лечения болезни Штаргардта на сегодняшний день пока не существует, однако в этом направлении ведутся интенсивные научные исследования в эксперименте и клинике. Антиоксиданты замедляют процессы перекисного окисления липидов, составляющие патогенетическое звено прогрессирования болезни Штаргардта [3]. Светофильтры, а также оптические приборы и электронные устройства могут существенно улучшить качество жизни пациентов с болезнью Штаргардта [3, 42]. Показано назначение нутрицевтиков, содержащих лютеин и зеаксантин.

Исходя из представленных примеров, нами отмечено, что клиническая картина и результаты функциональных исследований (ЭРГ, ОКТ) отличаются у разных пациентов. Это может вызывать

сомнения у клиницистов при постановке диагноза, однако генетические исследования подтверждают болезнь Штаргардта/желтопятнистое глазное дно.

У детей инвалидизация наступает рано, поэтому целесообразно проводить диагностические тесты сразу после появления жалоб. В первую очередь рекомендуется назначение очковой коррекции с лечебными светофильтрами, спецсредства коррекции и электронные средства увеличения. Другой важной рекомендацией является ранняя социальная адаптация ребенка.

Заключение

Спектр мутаций в гене *ABCA4* в популяции пациентов Российской Федерации с болезнью Штаргардта отличается от такового в других популяциях. Выявлены 12, ранее не описанных мутаций и 19 мутаций описаны впервые в Российской популяции.

Фенотипическая картина глазного дна у пациентов с *ABCA4*-ассоциированной болезнью Штаргардта достаточно вариабельна. Различные мутации приводят к разной клинической картине. Корреляция генотипа и фенотипа требует дальнейшего изучения на выборке пациентов и расширяет наши знания о наследственных заболеваниях сетчатки, позволяя усовершенствовать консультирование пациентов с этим заболеванием.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шамшинова А.М., Зуева М.В., Залетаев Д.В., Цапенко И.В., Зольникова И.В., Яковлев А.А. Современная молекулярная генетика и наследственные дистрофии сетчатки. *Клин. офтальмол.* 2001; 2 (4): 142.
2. Шамшинова А.М. Классификация дистрофий сетчатки. В кн.: *Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва* / Под ред. А.М. Шамшиновой. М.: Медицина; 2001: 36–46.
3. Зольникова И.В., Рогатина Е.В. Дистрофия Штаргардта: клиника, диагностика, патогенез, лечение. *Клиницист.* 2010 (1): 29–33.
4. Birch D. Stargardt disease. In: Heckenlively J., Arden G., ed. *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*. 2nd Ed. London: The MIT Press; 2006: 727–34.
5. Noble K.G., Carr R.E. Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. *Arch. Ophthalmol.* 1979; 97: 1281–5.
6. Stargardt K. Uber familiare, progressive Degeneration in der Makulagegend des Auges Graefes. *Arch. Ophthalmol.* 1909; 71: 534–50.
7. Blacharski P.A. Fundus flavimaculatus. In: Newsome D.A., ed. *Retinal Dystrophies and Degenerations*. New York: Raven Press; 1988: 135–59.
8. Allikmets R., Singh N., Sun H. et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat. Genet.* 1997; 15: 236–46.
9. Nasonkin I., Illing M., Koehler M.R. et al. Mapping of the rod photoreceptor ABC transporter (ABCR) to 1p21–p22.1 and identification of novel mutations in Stargardt's disease. *Hum. Genet.* 1998; 102: 21–6.
10. Sun H., Nathans J. Stargardt's ABCR is localized to the disc membrane of retinal rod outer segments. *Nat. Genet.* 1997; 17: 15–6.
11. Weng J., Mata N.L., Azarian S.M. et al. Insights into the function of Rim protein in photoreceptors and etiology of Stargardt's

- disease from the phenotype in abcr knockout mice. *Cell*. 1999; 98: 13–23.
12. Molday L.L., Rabin A.R., Molday R.S. ABCR expression in foveal cone photoreceptors and its role in Stargardt macular dystrophy. *Nat. Genet.* 2000; 25: 257–8.
 13. Островский М.А. Молекулярные механизмы повреждающего действия света на структуры глаза. В кн.: *Клиническая физиология зрения*. 3-е изд. / Под ред. А.М. Шамшиновой. М.: MBN; 2006; 109–21.
 14. Quazi F., Lenevich S., Molday R.S. ABCA4 is an N-retinylidene-phosphatidylethanolamine and phosphatidylethanolamine importer. *Nat. Commun.* 2012; 3: 925.
 15. Lewis R.A., Shroyer N.F., Singh N. et al. Genotype/Phenotype analysis of a photoreceptor-specific ATP-binding cassette transporter gene, ABCR, in Stargardt disease. *Hum. Genet.* 1999; 64: 422–34.
 16. Lois N., Holder G.E., Bunce C., Fitzke F.W., Bird A.C. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch. Ophthalmol.* 2001; 119: 359–69.
 17. Klevering B.J., Deutman A.F., Maugeri A. et al. The spectrum of retinal phenotypes caused by mutations in the ABCA4 gene. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005; 243: 90–100.
 18. Burke T.R., Tsang S.H. Allelic and phenotypic heterogeneity in ABCA4 mutations. *Ophthalm. Genet.* 2011; 32: 165–74.
 19. Kjellström U. Association between genotype and phenotype in families with mutations in the ABCA4 gene. *Molecular Vision*. 2014; 20: 89–104.
 20. Gerth C., Andrassi-Darida M., Bock M., et al. Phenotypes of 16 Stargardt macular dystrophy/fundus flavimaculatus patients with known ABCA4 mutations and evaluation of genotype-phenotype correlation. *Albrecht Graefes Arch. Ophthalmol.* 2002; 240 (8): 628–38.
 21. Yatsenko A.N., Shroyer N.F., Lewis R.A., Lupski J.R. Late-onset Stargardt disease is associated with missense mutations that map outside known functional regions of ABCR (ABCA4). *Hum. Genet.* 2001; 108: 346–55.
 22. Westeneng-van Haaften S.C., Boon C.J., Cremers F.P. et al. Clinical and genetic characteristics of late-onset Stargardt's disease. *Ophthalmology*. 2012; 119: 1199–210.
 23. Maugeri A., van Driel M.A., van de Pol D.J.R. et al. The 2588G→C mutation in ABCA4 gene is a mild frequent founder mutation in the Western European population and allows the classification of ABCA4 mutations in patients with Stargardt disease. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64: 1024–35.
 24. Van Driel M.A., Maugeri A., Klevering B.J. et al. ABCR unites what ophthalmologists divide. *Ophthalm. Genet.* 1998; 19: 117–22.
 25. Shroyer N.F., Lewis R.A., Yatsenko A.N. et al. Cosegregation and functional analysis of mutant ABCR (ABCA4) alleles in families that manifest both Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10: 2671–8.
 26. Rivera A., White K., Stohr H. A comprehensive survey of sequence variation in the ABCA4 (ABCR) gene in Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67: 800–13.
 27. Souied E.H., Ducrocq D., Rozet J.M., Gerber S., ABCR gene analysis in familial exudative age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41: 244–7.
 28. Cremers F.P., Van De Pol D.J., Van Driel M. et al. Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy caused by splice site mutations in the Stargardt's disease gene ABCR. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7: 355–62.
 29. Fishman G.A., Stone E.M., Eliason D.A., Taylor C.M. ABCA4 gene sequence variations in patients with autosomal recessive cone-rod dystrophy. *Arch. Ophthalmol.* 2003; 121: 851–5.
 30. Birch D.G., Peters A.Y., Locke K.L. et al. Visual function in patients with cone-rod dystrophy (CRD) associated with mutations in the ABCA4 (ABCR) gene. *Exp. Eye Res.* 2001; 73: 877–86.
 31. Rudolph G., Kalpadakis P., Haritoglou C., et al. Mutationen im ABCA4-Gene in einer Familie mit Stargardtscher Erkrankung und Retinitis pigmentosa (STGD1/RP19). *Klin. Monatsbl. Augenheilk.* 2002; 219: 590–6.
 32. Shroyer N.F., Lewis R.A., Yatsenko A.N., and Lupski J.R. Null missense ABCR (ABCA4) mutations in a family with Stargardt disease and retinitis pigmentosa. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001; 42: 2757–61.
 33. Шамшинова А.М., Говардовский В.И., Голубцов К.В. Локальная электроретинография в клинике глазных болезней. *Вест. офтальмол.* 1989; 105 (6): 47–9.
 34. Зольникова И.В., Карлова И.З., Рогатина Е.В. Макулярная и мультифокальная ЭРГ в диагностике дистрофии Штаргардта. *Вест. офтальмол.* 2009; 125 (1): 41–6.
 35. Деменкова О.Н., Зольникова И.В., Иванова М.Е. и др. Макулярная электроретинография и методы визуализации в диагностике болезни Штаргардта. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014; 1 (электронный журнал).
 36. Зольникова И.В. Современные электрофизиологические и психофизические методы диагностики при дистрофиях сетчатки (обзор литературы). *Офтальмохирургия и терапия*. 2004; (2): 30–40.
 37. LaChapelle P., Little J. M., Roy M.S. The electroretinogram in Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. *Docum. Ophthalmol.* 1990; 73: 395–404.
 38. Querques G., Leveziel N., Benhamou N. et al. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using optical coherence tomography. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90 (9): 1157–62.
 39. Testa F., Rossi S., Sodi A. et al. Correlation between photoreceptor layer integrity and visual function in patients with Stargardt disease: implications for gene therapy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53: 4409–15.
 40. Gomes N.L., Greenstein V.C., Carlson J.N. et al. A comparison of fundus autofluorescence and retinal structure in patients with Stargardt disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50 (8): 3953–9.
 41. Cukras C.A., Wong W.T., Caruso R. et al. Centrifugal Expansion of Fundus Autofluorescence Patterns in Stargardt Disease Over Time. *Arch. Ophthalmol.* 130 (2): 171–9.
 42. Smith R.T., Gomes R.T., Barile G. et al. Lipofuscin autofluorescent metrics in progressive STGD. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50 (8): 3907–14.
 43. Егорова Т.С. Слабовидение у детей, методы и способы его коррекции. В кн.: *Зрительные функции и их коррекция у детей* / Под ред. С.Э. Аветисова, Т.П. Кашенко, А.М. Шамшиновой. М.; Медицина; 2005: 14–38.

REFERENCES

1. Shamshinova A.M., Zueva M.V., Zaletaev D.V., Tsapenko I.V., Zol'nikova I.V., Yakovlev A.A. Modern molecular genetics and hereditary retinal dystrophies. *Clin. Ophthalmol.* 2001; 2 (4): 142. (in Russian)
2. Shamshinova A.M. Classification of retinal dystrophies. In: *Hereditary and Congenital Diseases of the Retina and Optic Nerve. [Nasledstvennye i vrozhdennye zabolevaniya setchatki i zritel'nogo nerva]* / Ed. A.M. Shamshinova. Moscow: Meditsina; 2001: 36–46. (in Russian)
3. Zol'nikova I.V., Rogatina E.V. Stargardt's dystrophy: clinical signs, diagnostics, pathogenesis, treatment. *Klinitsist.* 2010; (1): 29–33. (in Russian)
4. Birch D. Stargardt disease. In: Heckenlively J., Arden G., ed. *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*. 2nd Ed. London: The MIT Press; 2006: 727–34.
5. Noble K.G., Carr R.E. Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. *Arch. Ophthalmol.* 1979; 97: 1281–5.
6. Stargardt K. Uber familiare, progressive Degeneration in der Makulagegend des Auges Graefes. *Arch. Ophthalmol.* 1909; 71: 534–50.
7. Blacharski P.A. Fundus flavimaculatus. In: Newsome D.A., ed. *Retinal Dystrophies and Degenerations*. New York: Raven Press; 1988: 135–59.
8. Allikmets R., Singh N., Sun H. et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat. Genet.* 1997; 15: 236–46.
9. Nasonkin I., Illing M., Koehler M.R. et al. Mapping of the rod photoreceptor ABC transporter (ABCR) to 1p21-p22.1 and identification of novel mutations in Stargardt's disease. *Hum. Genet.* 1998; 102: 21–6.
10. Sun H., Nathans J. Stargardt's ABCR is localized to the disc

- membrane of retinal rod outer segments. *Nat. Genet.* 1997; 17: 15–6.
11. Weng J., Mata N.L., Azarian S.M. et al. Insights into the function of Rim protein in photoreceptors and etiology of Stargardt's disease from the phenotype in abcr knockout mice. *Cell.* 1999; 98: 13–23.
 12. Molday L.L., Rabin A.R., Molday R.S. ABCR expression in foveal cone photoreceptors and its role in Stargardt macular dystrophy. *Nat. Genet.* 2000; 25: 257–8.
 13. Ostrovskiy M.A. Molecular mechanisms of the damaging effect of light on the structures of the eye. In: *Clinical Physiology of Vision. [Klinicheskaya fiziologiya zreniya]*. 3rd ed. / Ed. Shamshinova A.M. Moscow: MBN; 2006: 109–21. (in Russian)
 14. Quazi F., Lenevich S., Molday R.S. ABCA4 is an N-retinylidene-phosphatidylethanolamine and phosphatidylethanolamine importer. *Nat. Commun.* 2012; 3: 925.
 15. Lewis R.A., Shroyer N.F., Singh N. et al. Genotype/Phenotype analysis of a photoreceptor-specific ATP-binding cassette transporter gene, ABCR, in Stargardt disease. *Hum. Genet.* 1999; 64: 422–34.
 16. Lois N., Holder G.E., Bunce C., Fitzke F.W., Bird A.C. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch. Ophthalmol.* 2001; 119: 359–69.
 17. Klevering B.J., Deutman A.F., Maugeri A. et al. The spectrum of retinal phenotypes caused by mutations in the ABCA4 gene. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005; 243: 90–100.
 18. Burke T.R., Tsang S.H. Allelic and phenotypic heterogeneity in ABCA4 mutations. *Ophthalm. Genet.* 2011; 32: 165–74.
 19. Kjellström U. Association between genotype and phenotype in families with mutations in the ABCA4 gene. *Molecular Vision.* 2014; 20: 89–104.
 20. Gerth C., Andrassi-Darida M., Bock M., et al. Phenotypes of 16 Stargardt macular dystrophy/fundus flavimaculatus patients with known ABCA4 mutations and evaluation of genotype-phenotype correlation. *Albrecht Graefes Arch. Ophthalmol.* 2002; 240 (8): 628–38.
 21. Yatsenko A.N., Shroyer N.F., Lewis R.A., Lupski J.R. Late-onset Stargardt disease is associated with missense mutations that map outside known functional regions of ABCR (ABCA4). *Hum. Genet.* 2001; 108: 346–55.
 22. Westeneng-van Haften S.C., Boon C.J., Cremers F.P. et al. Clinical and genetic characteristics of late-onset Stargardt's disease. *Ophthalmology.* 2012; 119: 1199–210.
 23. Maugeri A., van Driel M.A., van de Pol D.J.R. et al. The 2588G→C mutation in ABCA4 gene is a mild frequent founder mutation in the Western European population and allows the classification of ABCA4 mutations in patients with Stargardt disease. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64: 1024–35.
 24. Van Driel M.A., Maugeri A., Klevering B.J. et al. ABCR unites what ophthalmologists divide. *Ophthalm. Genet.* 1998; 19: 117–22.
 25. Shroyer N.F., Lewis R.A., Yatsenko A.N. et al. Cosegregation and functional analysis of mutant ABCR (ABCA4) alleles in families that manifest both Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10: 2671–8.
 26. Rivera A., White K., Stohr H. A comprehensive survey of sequence variation in the ABCA4 (ABCR) gene in Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67: 800–13.
 27. Souied E.H., Ducroq D., Rozet J.M., Gerber S., ABCR gene analysis in familial exudative age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41: 244–7.
 28. Cremers F.P., Van De Pol D.J., Van Driel M. et al. Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy caused by splice site mutations in the Stargardt's disease gene ABCR. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7: 355–62.
 29. Fishman G.A., Stone E.M., Eliason D.A., Taylor C.M. ABCA4 gene sequence variations in patients with autosomal recessive cone-rod dystrophy. *Arch. Ophthalmol.* 2003; 121: 851–5.
 30. Birch D.G., Peters A.Y., Locke K.L. et al. Visual function in patients with cone-rod dystrophy (CRD) associated with mutations in the ABCA4 (ABCR) gene. *Exp. Eye Res.* 2001; 73: 877–86.
 31. Rudolph G., Kalpadakis P., Haritoglou C., et al. Mutationen im ABCA4-Gene in einer Familie mit Stargardtscher Erkrankung und Retinitis pigmentosa (STGD1/RP19). *Klin. Monatsbl. Augenheilk.* 2002; 219: 590–6.
 32. Shroyer N.F., Lewis R.A., Yatsenko A.N., and Lupski J.R. Null missense ABCR (ABCA4) mutations in a family with Stargardt disease and retinitis pigmentosa. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001; 42: 2757–61.
 33. Shamshinova A.M., Govardovskiy V.I., Golubtsov K.V. Local electroretinography in clinic of eye diseases. *Vestn. oftal'mol.* 1989; 105 (6): 47–9. (in Russian)
 34. Zol'nikova I.V., Karlova I.Z., Rogatina E.V. Macular and multifocal ERG in the diagnosis of Stargardt dystrophy. *Vestn. oftal'mol.* 2009; 125 (1): 41–6. (in Russian)
 35. Demenkova O.N., Zol'nikova I.V., Ivanova M.E. et al. Macular electroretinography and imaging techniques in the diagnosis of Stargardt disease. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii.* 2014; (1) (electronic journal). (in Russian)
 36. Zol'nikova I.V. Up-to-date electrophysiological and psychophysical diagnostic methods of the retinal dystrophies (literature review). *Oftal'mokhirurgiya i terapiya.* 2004; (2): 30–40. (in Russian)
 37. LaChapelle P., Little J. M., Roy M.S. The electroretinogram in Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. *Docum. Ophthalmol.* 1990; 73: 395–404.
 38. Querques G., Leveziel N., Benhamou N. et al. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using optical coherence tomography. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90 (9): 1157–62.
 39. Testa F., Rossi S., Sodi A. et al. Correlation between photoreceptor layer integrity and visual function in patients with Stargardt disease: implications for gene therapy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53: 4409–15.
 40. Gomes N.L., Greenstein V.C., Carlson J.N. et al. A comparison of fundus autofluorescence and retinal structure in patients with Stargardt disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50 (8): 3953–9.
 41. Cukras C.A., Wong W.T., Caruso R. et al. Centrifugal Expansion of Fundus Autofluorescence Patterns in Stargardt Disease Over Time. *Arch. Ophthalmol.* 130 (2): 171–9.
 42. Smith R.T., Gomes R.T., Barile G. et al. Lipofuscin autofluorescent metrics in progressive STGD. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50 (8): 3907–14.
 43. Egorova T.S. Visual impairment in children, methods and ways of its correction. In: *Visual Functions and their Correction in Children. [Zritel'nye funktsii i ikh korrektsiya u detey]* / Eds S.E. Avetisov, T.P. Kashchenko, A.M. Shamshinova. Moscow: Meditsina; 2005: 14–38. (in Russian)

Поступила 20.12.2015

Принята к печати 08.02.2016

К статье Л. Д. Бабаджановой и соавт.



Рис. 1. Фото пациентов до операции.



Рис. 2. Фото пациентов после операции.

К статье И. В. Зольниковой и соавт.



Рис. 1. Глазное дно правого (а) и левого (б) глаза пациентки, Ц., 13 лет, с *ABCA4*-ассоциированной болезнью Штаргардта с генотипом *ABCA4* NM_000350.2:c.5819T>C (p.Leu1940Pro) в гомозиготном состоянии, демонстрирующее макулодистрофию и желтые пятна, располагающиеся по всей сетчатке.

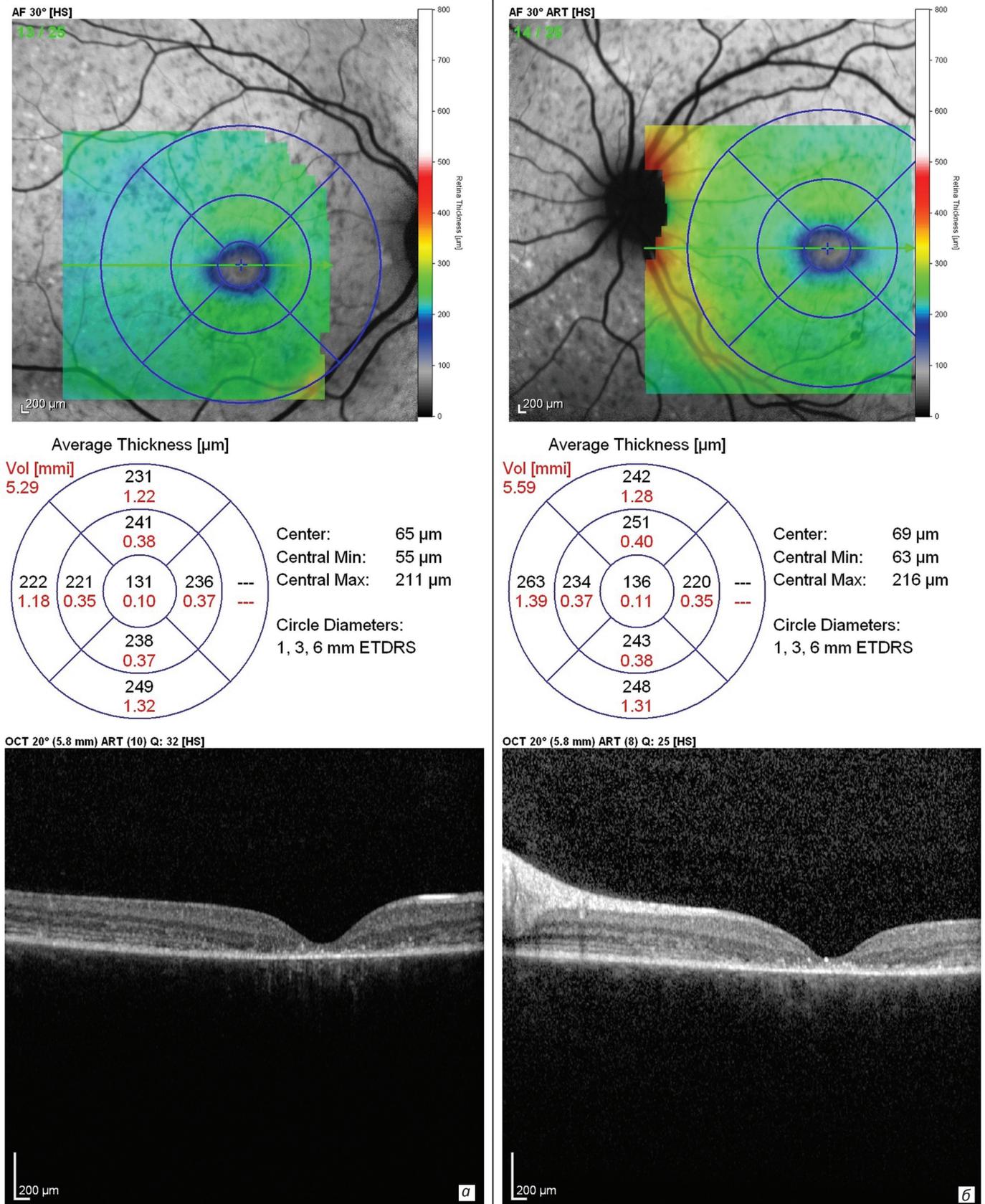


Рис. 2. Оптическая когерентная томограмма той же пациентки с генотипом *ABCA4*-ассоциированной аутосомно-рецессивной болезни Штаргардта с генотипом *ABCA4* NM_000350.2:c.5819T>C (p.Leu1940Pro) в гомозиготном состоянии правого (а), левого (б) глаза (пояснения в тексте).

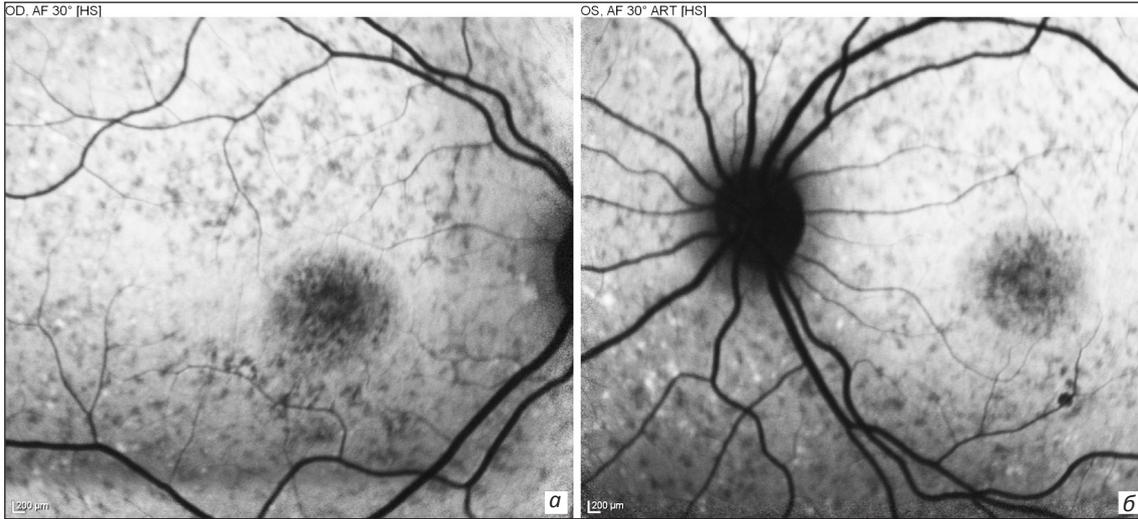


Рис 3. Аутофлюоресценция глазного дна той же пациентки с *ABCA4*-ассоциированной болезнью Штаргардта с мутацией в гене *ABCA4* NM_000350.2:c.5819T>C (p.Leu1940Pro), в гомозиготном состоянии правого (а), левого (б) глаза.

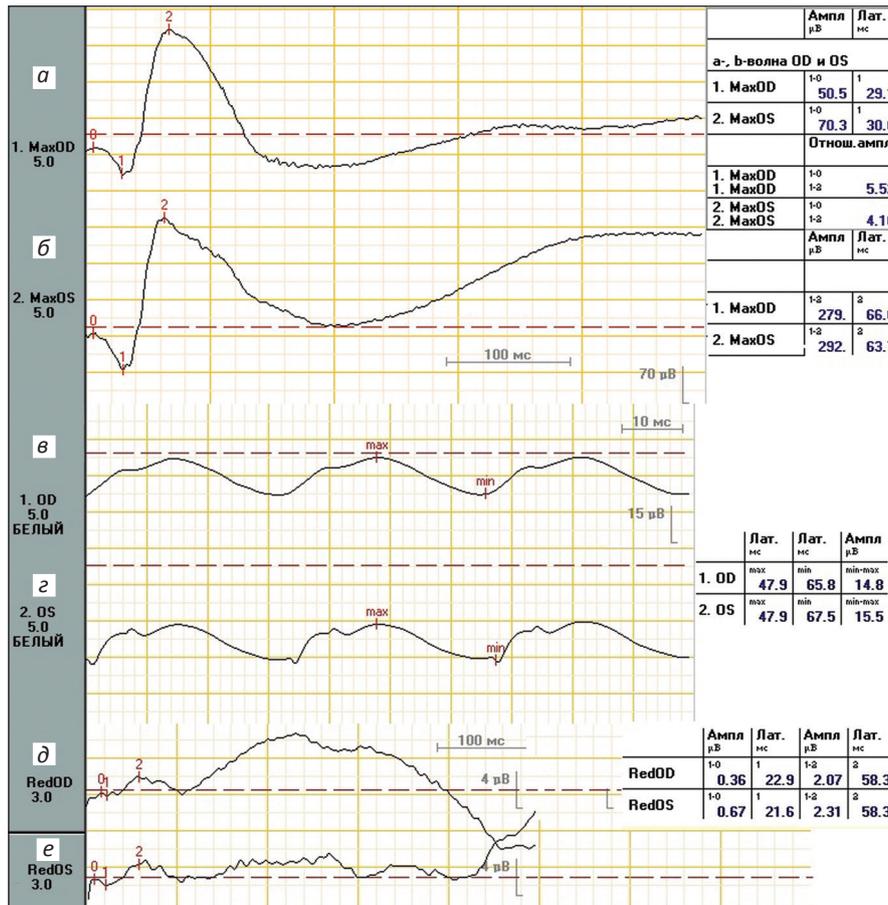


Рис 4. Электроретинограмма той же пациентки с *ABCA4*-ассоциированной болезнью Штаргардта с мутацией в гене *ABCA4* NM_000350.2:c.5819T>C (p.Leu1940Pro) в гомозиготном состоянии: максимальная ЭРГ правого (а), левого (б) глаза; высокочастотная ритмическая ЭРГ на 30 Гц правого (в), левого (г) глаза, МЭРГ на красный стимул правого (д), левого (е) глаза.

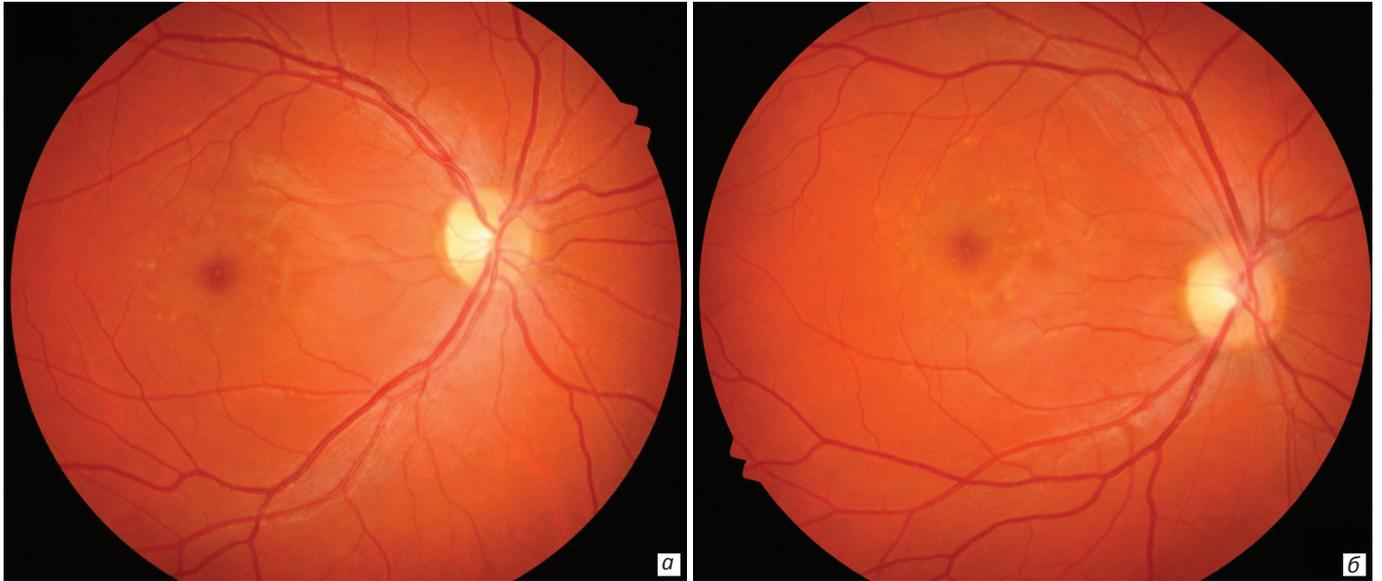


Рис. 5 Глазное дно с макулодистрофией и желтыми пятнами, располагающимися парафовеально: правого (а) и левого (б) глаза пациентки С., 27 лет, с *ABCA4*-ассоциированной болезнью Штаргардта с мутациями в гене *ABCA4* rs201471607 (с.А2894G:p.N965S) в гетерозиготном состоянии и rs1801581 (с.2828G>A, p.Arg943Gln) в гетерозиготном состоянии.

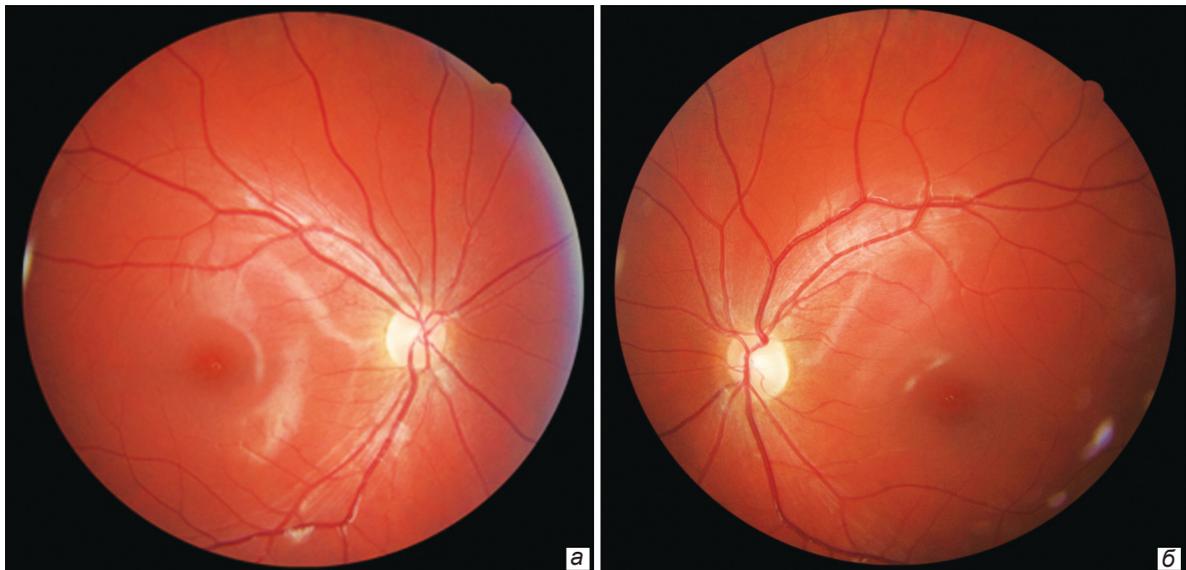


Рис.9 Глазное дно правого (а) и левого (б) глаза, демонстрирующее макулодистрофию без желтых пятен у пациентки Н. 10 лет, с *ABCA4*-ассоциированной болезнью Штаргардта с впервые выявленными мутациями в гене *ABCA4*:exon16:c.A2537T:p.D846V и *ABCA4*:exon41:c.A5753T:p.D1918V .

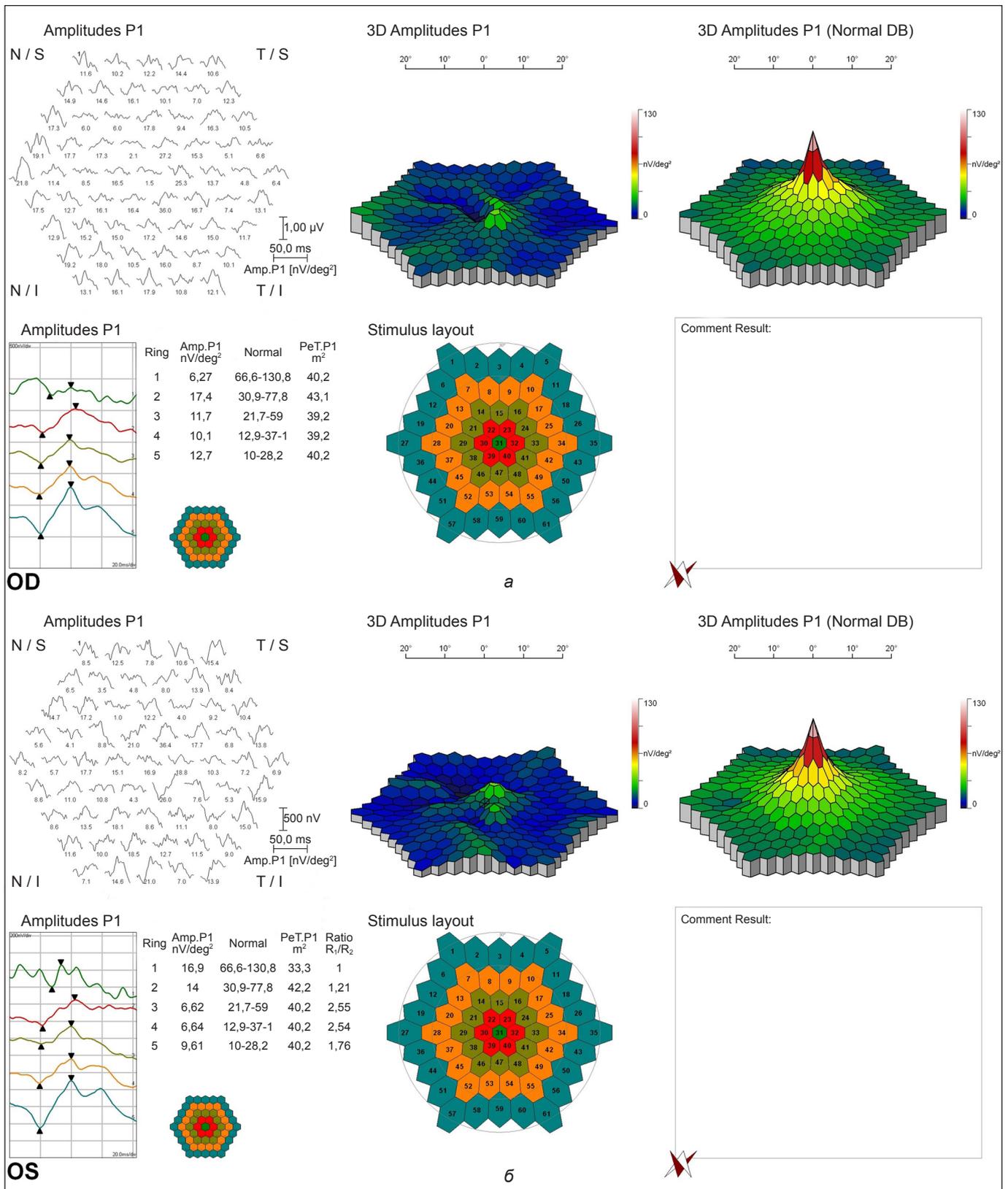


Рис. 6. Мф-ЭРГ правого (а) и левого (б) глаза той же пациентки с *ABCA4*-ассоциированной болезнью Штаргардта с генотипом с мутацией гена *ABCA4* rs201471607 (с.А2894G;p.N965S) в гетерозиготном состоянии и rs1801581 (с.2828G>A, p.Arg943Gln) в гетерозиготном состоянии.

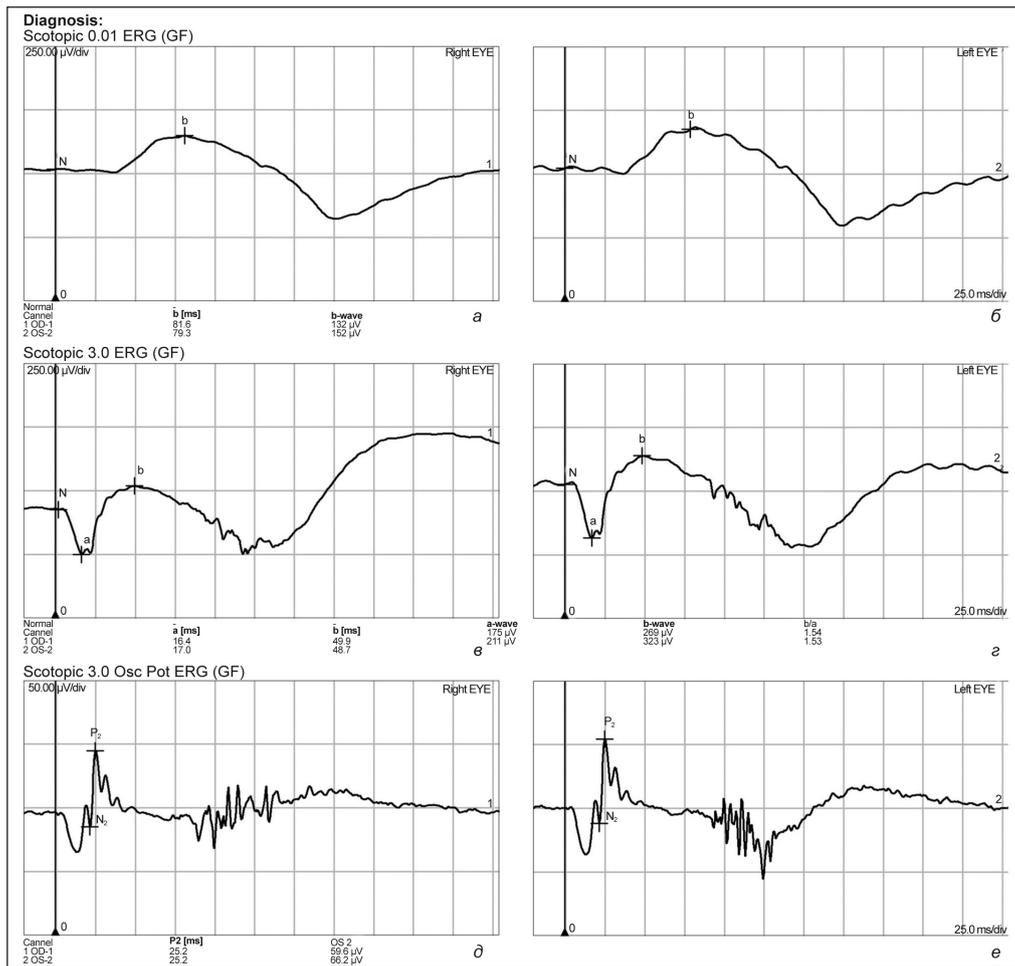


Рис. 7. Скотопическая ЭРГ правого (а) и левого (б) глаза; максимальная ЭРГ, (колбочково-палочковый ответ) правого (в), левого (г) глаза; осцилляторные потенциалы правого (д), левого (е) глаза той же пациентки с *ABCA4*-ассоциированной болезнью Штаргардта с мутациями в гене *ABCA4* rs201471607 (с.А2894G:p.N965S) в гетерозиготном состоянии и rs1801581 (с.2828G>A, р.Arg943Gln) в гетерозиготном состоянии.

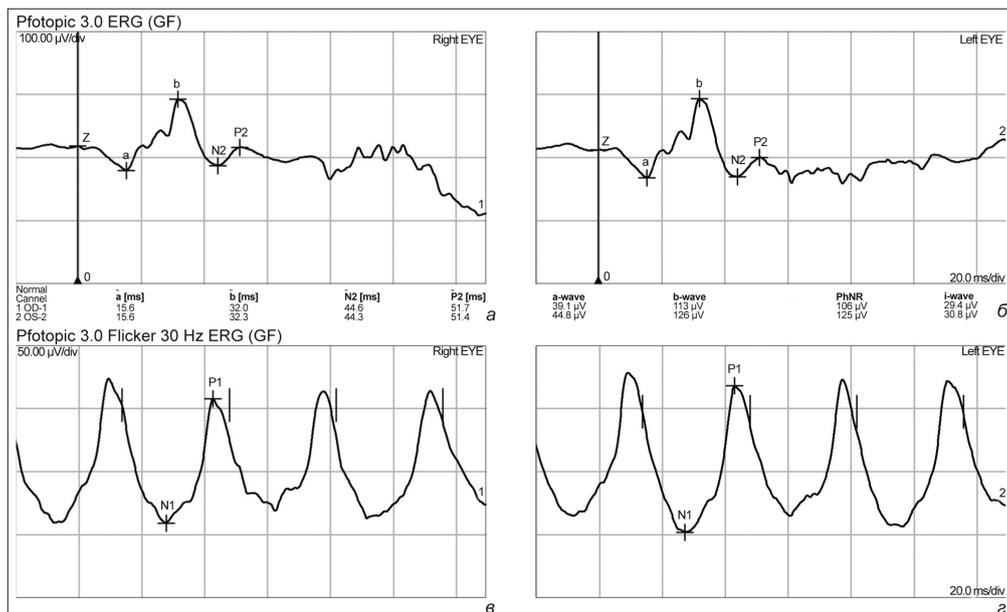


Рис.8 Фотопическая ЭРГ правого (а) и левого (б) глаза; высокочастотная ритмическая ЭРГ на 30-Гц правого (в) и левого (г) глаза той же пациентки с *ABCA4*-ассоциированной болезнью Штаргардта с мутациями в гене *ABCA4* rs201471607 (с.А2894G:p.N965S) в гетерозиготном состоянии и rs1801581 (с.2828G>A, р.Arg943Gln) в гетерозиготном состоянии.

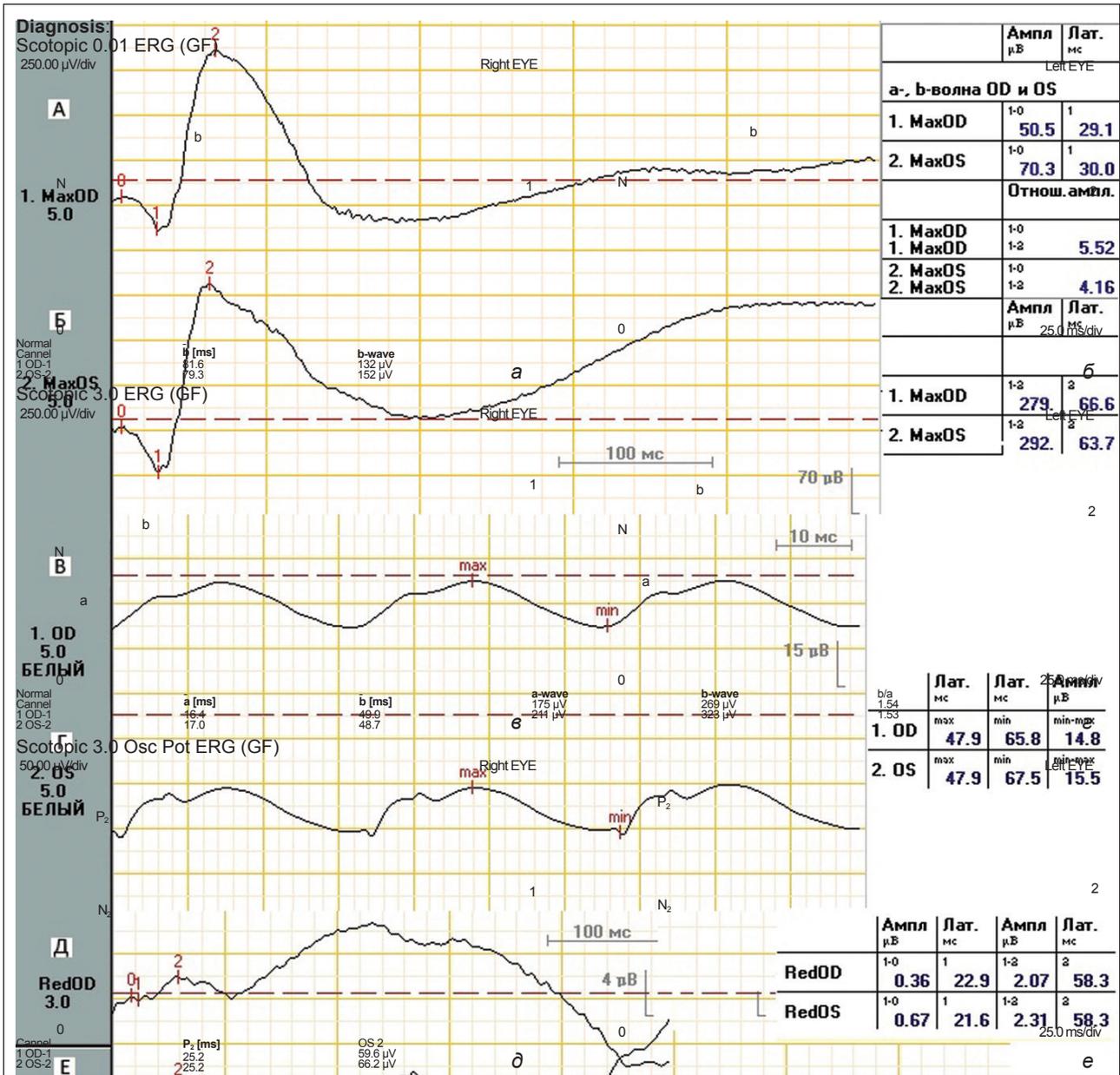


Рис. 10 Электроретинограмма той же пациентки с ABCA4-ассоциированной болезнью Штаргардта с впервые выявленными мутациями в гене ABCA4: exon16:c.A2537T:p.D846V и ABCA4: exon41:c.A5753T:p.D1918V: максимальная ЭРГ правого (а) и левого (б) глаза; высокочастотная ритмическая ЭРГ на 30 Гц правого (в) и левого (г) глаза; МЭРГ на красный стимул правого (д) и левого (е) глаза.