

Болезнь Штаргардта. Обзор литературы



Р.С. Жазыбаев



А.Л. Жиров

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2026;23(1):7–13

Данный обзор литературы посвящен наиболее распространенному наследственному заболеванию сетчатки, а именно болезни Штаргардта. В работе приведены сведения, касающиеся эпидемиологии, молекулярной генетики, патофизиологии данного заболевания. Подробно описаны клинические формы болезни Штаргардта. Отдельное внимание уделено мультимодальному подходу с использованием современных методов визуализации, таких как оптическая когерентная томография сетчатки, исследование аутофлуоресценции, позволяющих проводить дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как паттерн-дистрофии сетчатки, аутосомно-доминантные штаргардтоподобные макулярные дистрофии STGD3 и STGD4, нейрональный цероидный липофусциноз. В статье представлена информация о потенциальных методах лечения пациентов с болезнью Штаргардта, направленных либо на уменьшение накопления липофусцина в клетках пигментного эпителия сетчатки, либо на доставку в глаз нормального гена ABCA4.

Ключевые слова: болезнь Штаргардта, наследственные дистрофии сетчатки, ген ABCA4, офтальмоскопия, оптическая когерентная томография, желтопятнистое глазное дно

Для цитирования: Жазыбаев Р.С., Жиров А.Л. Болезнь Штаргардта. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2026;23(1):7–13. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2026-1-7-13>

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

Конфликт интересов отсутствует.

Stargardt Disease. Literature review

R.S. Zhazybaev, A.L. Zhiron

The Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2026;23(1):7–13

This literature review is devoted to the most common hereditary disease of the retina, called Stargardt disease. The work provides information on the epidemiology, molecular genetics, and pathophysiology of this disease. Clinical forms of Stargardt disease are described in details. Special attention is paid to a multimodal approach using modern visualization methods, such as retinal optical coherence tomography, autofluorescence study, which allow differential diagnostics with diseases such as retinal pattern dystrophies, autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophies STGD3 and STGD4, neuronal ceroid lipofuscinosis. The article presents information on potential treatment methods for patients with Stargardt disease aimed at either reducing lipofuscin accumulation in retinal pigment epithelium cells or delivering the normal ABCA4 gene to the eye.

Keywords: Stargardt disease, hereditary retinal dystrophies, ABCA4 gene, ophthalmoscopy, optical coherence tomography, yellow spotted fundus

For citation: Zhazybaev R.S., Zhiron A.L. Stargardt Disease. Literature review. *Ophthalmology in Russia*. 2026;23(1):7–13. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2026-1-7-13>

Financial Disclosure: no author has a financial or property interests in any material or method mentioned.
There is no conflict of interests.



R.S. Zhazybaev, A.L. Zhiron

Contact information: Zhazybaev Ruslan S. naukakhvmtk@mail.ru

Stargardt Disease. Literature review

Болезнь Штаргардта (БШ), или STGD1, является частью гетерогенной группы наследственных дистрофий сетчатки. Заболевание впервые было описано немецким офтальмологом Карлом Штаргардтом в 1909 г. [1].

БШ — наиболее распространенное наследственное заболевание сетчатки с частотой встречаемости 1:8000–1:10 000 населения [2]. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой.

БШ является аутосомно-рецессивным или компаунд-гетерозиготным заболеванием и связано с мутациями в гене ABCA4 (короткое плечо хромосомы 1), который характеризуется высокой аллельной гетерогенностью и включает в себя 50 экзонов общим размером 150 Кб [3]. Наиболее частые аллели, связанные с БШ, а именно G1961E, G863A/delG863 и A1038V, встречаются всего у 10 % пациентов, что вызывает сложности генетической диагностики. Более 1200 различных мутаций в гене ABCA4 обуславливают широкое фенотипическое разнообразие БШ [4]. Помимо этого, известно более 1000 мутаций гена ABCA4, связанных с другими заболеваниями сетчатки, начиная с возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и заканчивая пигментным ретинитом (ПР) [5].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Ген ABCA4 кодирует АТФ-зависимый трансмембранный переносчик из семейства ABC-белков — (АТФ)-binding cassette transporter A4, состоящий из 2273 аминокислот. АТФ-зависимый переносчик ABCA4 экспрессируется в мембранах дисков наружных сегментов палочек и колбочек и участвует в обмене 11-цис-ретинала, а именно в транспорте N-ретинолиден-фосфатидилэтаноламина (N-ретинолиден-РЕ). При БШ АТФ-зависимый переносчик ABCA4 не способен транспортировать N-ретинолиден-РЕ через мембраны дисков наружных сегментов фоторецепторов, что приводит к его накоплению. N-ретинолиден-РЕ соединяется с транс-ретиналом, образуя промежуточный продукт — ди-ретиноид-пиридиний-фосфатидилэтаноламин (A2PE). В результате обновления фоторецепторов их наружные сегменты захватываются клетками пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), где A2PE преобразуется в ди-ретиноид-пиридиний-этаноламин (A2E) — димер витамина А, являющийся основным компонентом липофусцина, который накапливается в ПЭС из-за устойчивости к дальнейшей лизосомальной фагоцитарной деградации [6].

Прогрессирующее накопление A2E в клетках ПЭС в виде отложений липофусцина, превышающих норму в 5 раз и выше, является гистологическим признаком БШ [7]. A2E нарушает нормальную архитектуру клеточной мембраны и подавляет нормальные метаболические функции ПЭС. Кроме того, в присутствии кислорода и сильного света он образует свободные эпоксидные радикалы, вызывающие гибель ПЭС. Разрушенный ПЭС приводит к необратимой дегенерации фоторецепторов и, как следствие, прогрессирующему снижению зрения [8].

Параллельно с этим транс-ретинол также будет накапливаться, и при его избытке он будет повторно связываться с опсином, образуя комплекс, активирующий зрительный каскад, хоть и менее эффективно, чем фотоактивированный родопсин. Низкий уровень активности образуемого комплекса может быть объяснением длительной темновой адаптации, наблюдаемой у пациентов с БШ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Как правило, БШ проявляется в первые 20 лет жизни, хотя симптомы могут появиться и позже, даже после 70 лет. В зависимости от возраста дебюта выделяют 3 клинические формы БШ [9]:

1. Болезнь Штаргардта с ранним началом (Early-Onset Stargardt).

Средний возраст дебюта заболевания — 7 лет. Для всех пациентов характерно быстрое снижение остроты зрения, регистрируемое уже на первом визите к офтальмологу. В то же время при офтальмоскопии может быть не обнаружено никакой патологии либо определяются незначительные изменения ПЭС. Тяжесть снижения зрения не всегда коррелирует с состоянием сетчатки, так как характерные для БШ признаки, такие как желто-белые пятна и центральная атрофия, появляются после начала функциональных изменений. Пятна с течением времени могут распространяться за пределы сосудистых аркад. Кроме того, атрофия ПЭС имеет тенденцию к центробежному распространению и не ограничивается макулой. В итоге прогрессирующая дегенерация сетчатки приводит к ее глубокой атрофии, и желто-белые пятна можно увидеть только на крайней периферии.

Для диагностики БШ с ранним началом необходимы дополнительные инструментальные и генетические обследования [10]. Утолщение наружной пограничной мембраны, по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) сетчатки, считается ранним признаком, предшествующим функциональным изменениям, и отражает глиоз на уровне фоторецепторов как ответ на клеточный стресс [11].

При исследовании аутофлюоресценции (АФ) отмечаются атрофические изменения в фовеа, иногда по типу «бычьего глаза», в виде гипоаутофлюоресценции, окруженной гипераутофлюоресцентным кольцом и/или очень мелкими гипераутофлюоресцентными пятнами. Гипераутофлюоресценция может предшествовать выраженным атрофическим изменениям.

«Молчащая хориоидея» при флюоресцентной ангиографии (ФАГ) наблюдается примерно у 75 % пациентов.

Снижение центральной чувствительности при мультифокальной электроретинографии (ЭРГ) указывает на раннюю фовеальную дисфункцию. Полнопольная ЭРГ может быть неинформативной.

2. Болезнь Штаргардта с промежуточным началом (Intermediate-Onset Stargardt).

Средний возраст начала заболевания составляет 23 года, характерно легкое или умеренное снижение

центрального зрения. При офтальмоскопии типичным проявлением являются желто-белые пятна, локализующиеся по всей площади сетчатки (*fundus flavimaculatus*) или ограниченные задним полюсом с атрофией макулы.

Фокальная потеря фоторецепторов в центральной зоне сетчатки проявляется на ОКТ как дефекты внутреннего контура эллипсоидной зоны. В дальнейшем эти дефекты могут сливаться, образуя щель на уровне фоторецепторов, а также атрофию ПЭС [12].

При исследовании АФ глазного дна визуализируются гиперавтофлуоресцентные пятна, соответствующие желто-белым пятнам при офтальмоскопии. Центральная атрофия сетчатки выглядит как зона гипоавтофлуоресценции.

«Молчащая хориоидея» при ФАГ наблюдается у 80 % пациентов.

Желто-белые пятна и атрофия ПЭС со временем распространяются по направлению от макулы к периферии, однако эта прогрессия намного медленнее, чем при БШ с ранним началом. Более того, атрофические поражения могут ограничиваться макулой в течение ряда лет и не приводить к тяжелой хориоретинальной дегенерации. В соответствии с этим пациенты с промежуточным началом БШ имеют большую вероятность сохранить приемлемую остроту зрения в течение длительного периода.

3. Болезнь Штаргардта с поздним началом (*Late-Onset Stargardt*).

Средний возраст начала заболевания — около 55 лет. Пациенты отмечают либо незначительное снижение остроты зрения и метаморфозии, либо появление дефектов в поле зрения. Иногда заболевание протекает бессимптомно и может быть случайно обнаружено во время офтальмологического обследования. В большинстве случаев при офтальмоскопии визуализируются желто-белые пятна, локализующиеся в макуле или по всей сетчатке. В ряде случаев появляются очаги атрофии ПЭС в макулярной зоне, однако без захвата фовеа [13].

ОКТ не выявляет повреждения фоторецепторов в фовеа.

При АФ желто-белые пятна выглядят как гиперавтофлуоресцентные, иногда окруженные гало, и в виде снижения аутофлуоресценции. В большинстве случаев фовеа интактна.

Фотопическая и скотопическая полнополюсная ЭРГ является нормальной или субнормальной.

Отличительной особенностью БШ с поздним началом является относительная интактность фовеа. Несмотря на множественные желто-белые пятна, локализующиеся по всей сетчатке, атрофические изменения длительное время не затрагивают фовеальную зону, а лишь окружают ее. Зрительные функции сохраняются на высоком уровне до тех пор, пока атрофия ПЭС не распространится до фовеа.

ДИАГНОСТИКА

Клинический диагноз основывается на офтальмологическом обследовании, включающем проведение ви-

зометрии, офтальмоскопии, периметрии, исследования АФ, ОКТ сетчатки, ЭРГ, ФАГ.

БШ характеризуется прогрессирующим билатеральным снижением центрального зрения [14]. Периметрия на ранних стадиях заболевания не показывает патологии. Однако со временем развиваются относительные центральные скотомы, прогрессирующие в абсолютные, что приводит к формированию новой эксцентрической точки фиксации, диагностируемой с помощью микропериметрии. Чаще новая точка фиксации локализуется выше фовеа, что связано с более высокой плотностью ганглиозных клеток сетчатки в верхней части. Средняя светочувствительность при БШ снижается примерно на 0,680 дБ в год при возрастной норме 0,036–0,107 дБ в год [15].

Потеря периферического зрения обычно связана с более тяжелым течением заболевания. M. Schroeder разделил периметрические изменения при БШ на 3 группы [16]:

1-я группа — центральные скотомы в пределах 10 градусов;

2-я группа — центральные скотомы в пределах 10–35 градусов;

3-я группа — остаточные поля зрения в височном квадранте.

У большинства пациентов наблюдается нарушение цветового зрения (красно-зеленая дисхроматопсия), у некоторых может присутствовать светобоязнь, замедленная темновая адаптация.

При офтальмоскопии определяется характерная для БШ триада, включающая прогрессирующую макулярную атрофию, желто-белые пятна круглой или рыбьевидной формы, интактную перипапиллярную сетчатку [17]. Желто-белые пятна отражают накопление липофусцина в ПЭС, но также могут быть признаком атрофии. Их распределение меняется со временем, они могут сливаться в разные узоры, распространяться за пределы сосудистых аркад. Существует несколько классификаций БШ, основанных на картине глазного дна. Классификация G.A. Fishman включает 4 стадии [18]:

1-я стадия — дефекты ПЭС различной степени выраженности, желто-белые пятна рыбьевидной формы в пределах 1 диаметра диска зрительного нерва (ДЗН) вокруг фовеа, нормальная ЭРГ и электроокулограмма (ЭОГ);

2-я стадия — желто-белые пятна распространяются за пределы сосудистых аркад, нормальная или субнормальная ЭРГ и ЭОГ, замедленная темновая адаптация;

3-я стадия — атрофические очаги в макуле, субнормальная ЭРГ и ЭОГ, дефекты поля зрения;

4-я стадия — распространенная атрофия по всему глазному дну, снижение ответов ЭРГ, сужение поля зрения.

K.G. Noble и R.E. Carr классифицировали STGD1 (БШ и *fundus flavimaculatus*, или желтопятнистое глазное дно) на 4 группы [19]:

1-я группа — дегенерация макулы без пятен;
2-я группа — перифовеолярные пятна с дегенерацией макулы (БШ);

3-я группа — диффузные пятна с дегенерацией макулы (желтопятнистое глазное дно с дегенерацией макулы);

4-я группа — диффузные пятна, отсутствие дегенерации макулы (собственно желтопятнистое глазное дно).

АФ является неинвазивным методом обследования, позволяющим оценить состояние ПЭС. Липофусцин, накапливающийся в клетках ПЭС, соответствует участкам гиперавтофлюоресценции при выполнении коротковолновой АФ и гипофлюоресценции — при ближней инфракрасной АФ, причем при выполнении последней они выявляются раньше. Снижение метаболизма клеток ПЭС и их атрофия, которые приводят к вторичной гибели фоторецепторов, выглядят в виде сниженной АФ на обоих типах АФ, но больше — на ближней инфракрасной АФ. Потеря ПЭС протекает со скоростью 0,28–1,58 мм/год [20].

К. Fujinami и соавт. выявили 3 типа аутофлюоресценции при БШ [21]:

1-й тип — локальная гипоаутофлюоресценция в фовеа, окруженная зоной изоаутофлюоресценции;

2-й тип — локальная гипоаутофлюоресценция в фовеа, окруженная зоной неоднородной аутофлюоресценции;

3-й тип — несколько зон гипоаутофлюоресценции в заднем полюсе, окруженных зоной неоднородной аутофлюоресценции.

L. Kuehlewein и соавт. выделили 2 вида АФ у пациентов с БШ: сниженная и предположительно сниженная. За эталон была взята АФ ДЗН. К первой группе относились изменения с интенсивностью 90 % и более от интенсивности ДЗН, ко второй — 50–90 % [22]. Исследование ProgStart показало, что в 50 % глаз у пациентов с БШ без очагов со сниженной АФ они появились менее чем через 5 лет [23].

M.A. Klufas и соавт. разработали классификацию поражений сетчатки по данным широкопольной АФ. Ими было выделено 3 типа [24]:

1-й тип — атрофические изменения в макуле;

2-й тип — атрофические изменения на периферии сетчатки;

3-й тип — атрофические изменения в макуле и на периферии сетчатки.

F. Delori и соавт. впервые предложили метод количественной оценки АФ глазного дна, разработав показатель qAF [25]. Данный метод можно использовать как стандартизированный подход к оценке уровня липофусцина в сетчатке. Было установлено, что показатель qAF может увеличиваться до появления видимых изменений на сетчатке, что помогает установить диагноз в сомнительных клинических ситуациях.

ОКТ позволяет провести прижизненное исследование микроархитектоники сетчатки и наряду с АФ является основным методом визуализации при БШ, так

как дает возможность зафиксировать изменения на ранних стадиях, провести динамическую оценку. ОКТ дает возможность на ранних стадиях заболевания обнаружить накопление липофусцина в ПЭС в виде гиперрефлективных суб- или интратретинальных депозитов, дезорганизацию слоя фоторецепторов [26]. При этом самые ранние изменения наблюдаются в парафовеолярной зоне [27]. G. Querques и соавт. классифицировали гиперрефлективные депозиты на 2 типа [28]:

1-й тип — куполообразные гиперрефлективные отложения на внутренней части ПЭС;

2-й тип — небольшие линейные отложения в наружном ядерном слое, не затрагивающие ПЭС.

Этой же группой исследователей была предложена классификация, описывающая 5 подтипов пятен с использованием ОКТ [28]:

класс А — гиперрефлективные отложения на уровне наружных сегментов фоторецепторов, зоны сочленения колбочек с ПЭС, комплекса «мембрана Бруха — ПЭС»;

класс В — пятна достигают наружной пограничной мембраны;

класс С — пятна проникают в наружный ядерный слой;

класс D — пятна локализируются только в наружном ядерном слое и исчезают с наружных слоев сетчатки;

класс E — атипичные друзоподобные поражения.

Описаны и другие ОКТ маркеры БШ, такие как субфовеолярный разрыв и утолщение наружной пограничной мембраны, гиперрефлективность в основании наружного ядерного слоя. Разрыв эллипсоидной зоны и истончение наружного ядерного слоя развиваются по стадиям согласно классификации K. Noorchi и соавт [12]:

1-я стадия — небольшие изменения эллипсоидной зоны субфовеолярно;

2-я стадия — дальнейшие изменения фоторецепторного слоя;

3-я стадия — вовлечение внутренних слоев сетчатки.

Установлено, что общая площадь эллипсоидной зоны при БШ постепенно уменьшается примерно на 0,31 мм² в год [29]. Это может быть связано либо с реакцией клеток Мюллера, либо с миграцией и ретракцией внутреннего сегмента фоторецепторов [30].

ОКТ была использована для изучения толщины сосудистой оболочки при БШ. Описаны 4 модели морфологии хориоидеи [31]:

1-я модель — нормальная хориоидея;

2-я модель — уменьшение толщины слоя Саттлера или Галлера;

3-я модель — уменьшение толщины слоя Саттлера и Галлера;

4-я модель — уменьшение толщины слоя Саттлера и Галлера, хориоидальные каверны.

Помимо этого, при БШ могут определяться гиперрефлективные очаги в комплексе «мембрана Бруха — ПЭС», слое хориокапилляров и слое Саттлера, причем

их количество коррелирует с тяжестью заболевания [31]. Благодаря ОКТ появились данные, что гибель фоторецепторов может предшествовать гибели ПЭС [32]. Толщина сетчатки в фовеальной зоне прямо коррелирует с потерей остроты зрения [33].

Ангио-ОКТ демонстрирует снижение сосудистой плотности в поверхностном и глубоком капиллярном сплетении сетчатки и слое хориокапилляров, а также позволяет диагностировать субретинальную неоваскулярную мембрану, которая является редким осложнением БШ.

ЭРГ обычно демонстрирует нормальные или субнормальные скотопические и фотопические ответы на полнопольной ЭРГ. Однако при прогрессировании заболевания может определяться снижение как скотопического, так и фотопического ответа. ЭРГ имеет прогностическое значение, поскольку у пациентов с ранней периферической дисфункцией фоторецепторов выше вероятность развития более выраженных функциональных потерь.

N. Lois и соавт. классифицировали БШ на 3 группы в зависимости от данных ЭРГ [34]:

1-я группа — выраженные отклонения в паттерн-ЭРГ при нормальной фотопической и скотопической полнопольной ЭРГ;

2-я группа — дополнительные отклонения в фотопической ЭРГ;

3-я группа — потеря как фотопической, так и скотопической полнопольной ЭРГ.

ФАГ является дополнительным методом обследования пациентов с БШ, полезным на ранних стадиях заболевания, когда на глазном дне отсутствуют какие-либо изменения. Характерным признаком БШ является так называемая «молчащая хориоидея», возникающая из-за отсутствия ранней хориоидальной гиперфлюоресценции, которая блокируется липофусцином ПЭС [35].

Генетическое тестирование позволяет подтвердить диагноз, так как БШ характеризуется большим фенотипическим разнообразием, связанным с различными мутациями в гене ABCA4, и дает возможность определить прогноз течения заболевания, что может быть полезно при планировании беременности.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Наибольшие сложности диагностики БШ относятся к клиническим формам с ранним и поздним дебютом заболевания. Дифференциальная диагностика проводится со следующими заболеваниями.

1. Паттерн-дистрофия сетчатки. Впервые данный термин для описания характерных изменений макулярной зоны сетчатки был предложен M.F. Marmor и V. Myers в 1977 г. [36]. Паттерн-дистрофия является аутосомно-доминантным заболеванием, редко приводящим к снижению зрения до 50 лет. Заболевание связано с геном RRP2 и имеет несколько различных фенотипических форм: вителлиформная фовеомакулярная дистрофия взрослых, макулярная ретикулярная дистрофия, дис-

трофия в виде «крыльев бабочек», fundus pulverulentus и мультифокальная дистрофия, имитирующая болезнь Штаргардта. Последняя форма паттерн-дистрофий имеет схожие офтальмоскопические проявления с БШ, а именно желто-белые пятна в макуле и интактность перипапиллярной сетчатки. Однако ФАГ при паттерн-дистрофии будет демонстрировать дефекты флюоресценции, в то время как для БШ характерен признак «молчащей хориоидеи» [37].

2. Аутосомно-доминантные штаргардтоподобные макулярные дистрофии STGD3 и STGD4 — наследственные заболевания центральной зоны сетчатки, приводящие к прогрессирующему снижению зрения в первые два десятилетия жизни. Одними из первых штаргардтоподобных макулярных дистрофий описали G.W. Cibis и соавт. в 1980 г. [38]. STGD3 связана с мутациями в гене ELOVL4, STGD4 — в гене PROM1. Оба заболевания имеют аутосомно-доминантный тип наследования [39]. STGD3 офтальмоскопически характеризуется атрофией сетчатки в макулярной зоне с или без желто-белых пятен, в то время как для STGD4 больше характерно развитие макулопатии по типу «бычьего глаза». При ФАГ признак «молчащей» хориоидеи определяется не у всех пациентов. Полнопольная ЭРГ при STGD3 является нормальной, мультифокальная ЭРГ демонстрирует снижение амплитуды центрального компонента P1, что говорит в пользу того, что патологические изменения носят локальный характер. При STGD3 полнопольная ЭРГ демонстрирует снижение палочкового и колбочкового ответов. Наиболее частой ОКТ-находкой при STGD3 является истончение наружного ядерного слоя, хотя также может определяться утолщение наружной пограничной мембраны. Изменения ПЭС возникают на поздних стадиях заболевания. При STGD4 ОКТ показывает более диффузные изменения наружных слоев сетчатки, поражение ПЭС распространяется далеко за пределы субфовеальной зоны. Для обоих заболеваний характерна гиперавтофлюоресценция, ограниченная задним полюсом глазного яблока [40].

3. Нейрональный цероидный липофусциноз, или болезнь Баттена, — редкое метаболическое заболевание, приводящее к апоптозу фоторецепторных клеток сетчатки и нейронов головного мозга [41]. Офтальмологическими проявлениями заболевания являются выраженное снижение зрения вплоть до слепоты и нарушение цветоощущения. Офтальмоскопически характеризуется сужением сосудов, деколорированным ДЗН. На ОКТ является истончение слоя нервных волокон сетчатки.

4. ВМД офтальмоскопически может походить на БШ с поздним дебютом за счет друз, схожих с желто-белыми очагами при БШ. При АФ друзы могут быть слегка гиперавтофлюоресцентными или гипоавтофлюоресцентными, в то время как пятна при БШ характеризуются интенсивной гиперавтофлюоресценцией [42]. На ОКТ

друзы выглядят в виде гиперрефлективных отложений под ПЭС, в то время как для БШ характерно утолщение ПЭС. ФАГ при ВМД не демонстрирует признак «молчащей хориоидеи», в отличие от БШ.

ЛЕЧЕНИЕ

До сих пор не существует эффективных этиопатогенетических методов лечения БШ [43].

Исторически принято считать, что диета с ограниченным содержанием витамина А может замедлить прогрессирование заболевания, однако это еще предстоит доказать [44]. В случае развития субретинальной неоваскулярной мембраны возможно интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза [45]. Рекомендовано использование очков с защитой от ультрафиолетового излучения. С целью повышения остроты зрения, контрастной чувствительности возможно применение специальных электронных видеувеличителей [46].

В настоящее время ведутся исследования нескольких препаратов, основным эффектом которых является снижение накопления липофусцина в клетках ПЭС. К ним относятся [47]:

1. Эмиксустата гидрохлорид (ACU-4429) — ингибитор ретиноидной изомерогидролазы.
2. Форма витамина А — ALK-001, в которой атомы водорода по углероду C20 заменены атомами дейтерия, препарат уменьшает скорость димеризации витамина А, приводя к замедлению образования А2Е и липофусцина.
3. Фенретинид — производное витамина А, конкурентно связывается с ретинол-связывающим белком в глазу и затем выводится из организма.

Цель генной терапии при БШ заключается в том, чтобы доставить в глаз (интравитреально или субретинально) нормальный ген ABCA4, который сможет обеспечить выработку функционирующего белка-транспортера в фоторецепторных клетках и тем самым замедлить прогрессирование заболевания. В качестве векторов

используются аденоассоциированные вирусы или лентивирусы [48].

Терапия стволовыми клетками направлена на регенерацию клеток ПЭС [47].

ОСЛОЖНЕНИЯ

БШ может приводить к развитию субретинального фиброза, особенно после травм, даже незначительных. А.А. Grandinetti и соавт. предположили, что травма может быть пусковым механизмом высвобождения липофусцина, который разрушает клетки ПЭС, это приводит к формированию субретинального фиброза [49]. Редким осложнением БШ является развитие макулярной неоваскулярной мембраны, при обнаружении которой возможно использование фокальной лазерной коагуляции сетчатки, фотодинамической терапии или терапии ингибиторами васкулогенеза [50]. Самым грозным исходом БШ является слепота.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Штаргардта является прогрессирующим наследственным заболеванием макулярной зоны сетчатки, развивающимся вследствие мутаций в гене ABCA4. Заболевание имеет несколько клинических форм, что обуславливает различный прогноз в отношении сохранения центрального зрения. Для постановки диагноза БШ используются различные методы офтальмологического обследования, включающие оценку как структурных, так и функциональных изменений, а также генетическое исследование. Заболевание до сих пор не имеет эффективных этиопатогенетических методов лечения, однако при развитии макулярной неоваскулярной мембраны как осложнения БШ возможна лазерная или анти-VEGF терапия.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Жазыбаев Р.С. — концепция и дизайн исследования, анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста;

Жиров А.Л. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stargardt K. Über familiäre, progressive Degeneration in der Maculagedend des Auges. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1909;71:534–550. doi: 10.1007/BF01961301.
2. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(1):25–30. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308823.
3. Зольникова ИВ, Иванова МЕ, Стрельников ВВ, Левина ДВ, Деменкова ОН, Танас АС, Рогатина ЕВ, Егорова ИВ, Рогова СЮ, Приказюк ЕЮ. 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.
4. Zol'nikova IV, Ivanova ME, Strel'nikov VV, Levina DV, Demenkova ON, Tanas AS, Rogatina EV, Egorova IV, Rogova SYu, Prikazyuk EYu. The spectrum of mutations in the patients presenting with ABCA4-associated stargardt's disease in a Russian population. *Russian pediatric ophthalmology.* 2016;11(1):14–22 (In Russ.). doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-1-14-22.
5. Cremers FPM, Lee W, Collin RWJ, Allikmets R. Clinical spectrum, genetic complexity and therapeutic approaches for retinal disease caused by ABCA4 mutations. *Prog Retin Eye Res.* 2020;79:100861. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100861.
6. Klevering BJ, Deutman AF, Maugeri A, Cremers FP, Hoyng CB. The spectrum of retinal phenotypes caused by mutations in the ABCA4 gene. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(2):90–100. doi: 10.1007/s00417-004-1079-4.
7. Sparrow JR, Gregory-Roberts E, Yamamoto K, Blonska A, Ghosh SK, Ueda K, Zhou J. The bisretinoids of retinal pigment epithelium. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(2):121–135. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.12.001.
8. Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(3):718–729.
9. Charbel Issa P, Barnard AR, Singh MS, Carter E, Jiang Z, Radu RA, Schraermeyer U, MacLaren RE. Fundus autofluorescence in the Abca4(-/-) mouse model of Stargardt disease correlation with accumulation of A2E, retinal function, and histology. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(8):5602–5612. doi: 10.1167/iovs.13-11688.
10. Franceschetti A. A special form of tapetoretinal degeneration: fundus fl avimaculatus. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1965;69(6):1048–1053.
11. Fujinami K, Zernant J, Chana RK, Wright GA, Tsunoda K, Ozawa Y, Tsubota K, Robson AG, Holder GE, Allikmets R, Michaelides M, Moore AT. Clinical and molecular characteristics of childhood-onset Stargardt disease. *Ophthalmology.* 2015;122(2):326–334. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.012.
12. Lee W, Nöpuu K, Oll M, Duncker T, Burke T, Zernant J, Bearely S, Tsang SH, Sparrow JR, Allikmets R. The external limiting membrane in early-onset Stargardt disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(10):6139–6149. doi: 10.1167/iovs.14-15126.
13. Nöpuu K, Lee W, Zernant J, Tsang SH, Allikmets R. Structural and genetic assessment of the ABCA4-associated optical gap phenotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(11):7217–7226. doi: 10.1167/iovs.14-14674.
14. Fujinami K, Sergouniotis PI, Davidson AE, Wright G, Chana RK, Tsunoda K, Tsubota K, Egan CA, Robson AG, Moore AT, Holder GE, Michaelides M, Webster AR. Clinical and molecular analysis of Stargardt disease with preserved foveal structure and function. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(3):487–501.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2013.05.003.

14. Rotenstreich Y, Fishman GA, Anderson RJ. Visual acuity loss and clinical observations in a large series of patients with Stargardt disease. *Ophthalmology*. 2003;110(6):1151–1158. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00333-6.
15. Schönbach EM, Wolfson Y, Strauss RW, Ibrahim MA, Kong X, Muñoz B, Birch DG, Cideciyan AV, Hahn GA, Nittala M, Sunness JS, Sadda SR, West SK, Scholl HPN; ProgStar Study Group. Macular Sensitivity Measured With Microperimetry in Stargardt Disease in the Progression of Atrophy Secondary to Stargardt Disease (ProgStar) Study: Report No. 7. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(7):696–703. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1162.
16. Schroeder M, Kjellström U. Full-field ERG as a predictor of the natural course of ABCA4-associated retinal degenerations. *Mol Vis*. 2018;24:1–16.
17. Lambertus S, van Huet RA, Bax NM, Hoefsloot LH, Cremers FP, Boon CJ, Klevering BJ, Hoyng CB. Early-onset stargardt disease: phenotypic and genotypic characteristics. *Ophthalmology*. 2015;122(2):335–344. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.032.
18. Fishman GA. Fundus flavimaculatus. A clinical classification. *Arch Ophthalmol*. 1976;94(12):2061–2067. doi: 10.1001/archophth.1976.03910040721003.
19. Noble KG, Carr RE. Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(7):1281–1285. doi: 10.1001/archophth.1979.01020020023005.
20. Arrigo A, Grazioli A, Romano F, Aragona E, Bordato A, di Nunzio C, Sperti A, Bandello F, Battaglia Parodi M. Choroidal Patterns in Stargardt Disease: Correlations with Visual Acuity and Disease Progression. *J Clin Med*. 2019;8(9):1388. doi: 10.3390/jcm8091388.
21. Fujinami K, Lois N, Mukherjee R, McBain VA, Tsunoda K, Tsubota K, Stone EM, Fitzke FW, Bunce C, Moore AT, Webster AR, Michaelides M. A longitudinal study of Stargardt disease: quantitative assessment of fundus autofluorescence, progression, and genotype correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(13):8181–8190. doi: 10.1167/iovs.13-12104.
22. Kuehlewein L, Hariri AH, Ho A, Dustin L, Wolfson Y, Strauss RW, Scholl HP, Sadda SR. Comparison of manual and semiautomated fundus autofluorescence analysis of macular atrophy in Stargardt disease phenotype. *Retina*. 2016;36(6):1216–1221. doi: 10.1097/IAE.0000000000000870.
23. Strauss RW, Muñoz B, Ho A, Jha A, Michaelides M, Mohand-Said S, Cideciyan AV, Birch D, Hariri AH, Nittala MG, Sadda S, Scholl HPN; ProgStar Study Group. Incidence of Atrophic Lesions in Stargardt Disease in the Progression of Atrophy Secondary to Stargardt Disease (ProgStar) Study: Report No. 5. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(7):687–695. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1121.
24. Klufas MA, Tsui I, Sadda SR, Hosseini H, Schwartz SD. Ultrawidefield autofluorescence in ABCA4 Stargardt disease. *Retina*. 2018;38(2):403–415. doi: 10.1097/IAE.0000000000001567.
25. Delori F, Greenberg JP, Woods RL, Fischer J, Duncker T, Sparrow J, Smith RT. Quantitative measurements of autofluorescence with the scanning laser ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(13):9379–9390. doi: 10.1167/iovs.11-8319.
26. Шеремет НЛ, Ронзина ИА, Жоржоладзе НВ, Стрельников ВВ. Взаимосвязь структурных и функциональных изменений сетчатки при болезни Штаргардта. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(3):42–48.
27. Sheremet NL, Ronzina IA, Zhorzholadze NV, Strel'nikov VV. Relationship between structural and functional changes in retina in Stargardt disease. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2016;132(3):42–48. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2016132342-48.
28. Khan KN, Kasilian M, Mahroo OAR, Tanna P, Kalitzeos A, Robson AG, Tsunoda K, Iwata T, Moore AT, Fujinami K, Michaelides M. Early Patterns of Macular Degeneration in ABCA4-Associated Retinopathy. *Ophthalmology*. 2018;125(5):735–746. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.11.020.
29. Querques G, Leveziel N, Benhamou N, Voigt M, Soubrane G, Souied EH. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(9):1157–1162. doi: 10.1136/bjo.2006.094136.
30. Cai CX, Light JG, Handa JT. Quantifying the Rate of Ellipsoid Zone Loss in Stargardt Disease. *Am J Ophthalmol*. 2018;186:1–9. doi: 10.1016/j.ajo.2017.10.032.
31. Pang CE, Suqin Y, Sherman J, Freund KB. New insights into Stargardt disease with multimodal imaging. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46(2):2579–2561. doi: 10.3928/23258160-20150213-09.
32. Piri N, Nesmith BL, Schaal S. Choroidal hyperreflective foci in Stargardt disease shown by spectral-domain optical coherence tomography imaging: correlation with disease severity. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(4):398–405. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.5604.
33. Gomes NL, Greenstein VC, Carlson JN, Tsang SH, Smith RT, Carr RE, Hood DC, Chang S. A comparison of fundus autofluorescence and retinal structure in patients with Stargardt disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(8):3953–3959. doi: 10.1167/iovs.08-2657.
34. Van Huet RA, Bax NM, Westeneng-Van Haften SC, Muhamad M, Zonneveld-Vrieling MN, Hoefsloot LH, Cremers FP, Boon CJ, Klevering BJ, Hoyng CB. Foveal sparing in Stargardt disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(11):7467–7478. doi: 10.1167/iovs.13-13825.
35. Lois N, Holder GE, Bunce C, Fitzke FW, Bird AC. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(3):359–369. doi: 10.1001/archophth.119.3.359.
36. Jayasundera T, Rhoades W, Branham K, Niziol LM, Musch DC, Heckenlively JR. Peripapillary dark choroid ring as a helpful diagnostic sign in advanced stargardt disease. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(4):656–660.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2009.11.005.
37. Marmor MF, Byers B. Pattern dystrophy of the pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*. 1977;84(1):32–44. doi: 10.1016/0002-9394(77)90320-8.
38. Francis PJ, Schultz DW, Gregory AM, Schain MB, Barra R, Majewski J, Ott J, Acott T, Weleber RG, Klein ML. Genetic and phenotypic heterogeneity in pattern dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(9):1115–1119. doi: 10.1136/bjo.2004.062695.
39. Cibis GW, Morey M, Harris DJ. Dominantly inherited macular dystrophy with flecks (Stargardt). *Arch Ophthalmol*. 1980;98(10):1785–1789. doi: 10.1001/archophth.1980.01020040637010.
40. Kniazeva MF, Chiang MF, Cutting GR, Zack DJ, Han M, Zhang K. Clinical and genetic studies of an autosomal dominant cone-rod dystrophy with features of Stargardt disease. *Ophthalmic Genet*. 1999;20(2):71–81. doi: 10.1076/opge.20.2.71.2287.
41. Palejwala NV, Gale MJ, Clark RF, Schlechter C, Weleber RG, Pennesi ME. Insights into autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy through multimodality diagnostic imaging. *Retina*. 2016;36(1):119–130. doi: 10.1097/IAE.0000000000000659.
42. Краева ЛС, Алифирова ВМ, Королева ЕС, Кузьмина АВ. Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа. Клинический случай. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(4):244–248.
43. Kraeva LS, Koroleva ES, Alifirova VM, Kuzmina AV. A clinical case of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(4):244–248. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2019-4-244-248.
44. Westeneng-van Haften SC, Boon CJ, Cremers FP, Hoefsloot LH, den Hollander AI, Hoyng CB. Clinical and genetic characteristics of late-onset Stargardt's disease. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1199–1210. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.01.005.
45. Жоржоладзе НВ, Шеремет НЛ, Танас АС, Стрельников ВВ. Новые возможности терапии болезни Штаргардта. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):333–343.
46. Zhorzholadze NV, Sheremet NL, Tanas AS, Strel'nikov VV. New possibilities in the treatment of Stargardt disease. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(4):333–343. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2020136042333.
47. Federspiel CA, Bertelsen M, Kessel L. Vitamin A in Stargardt disease—an evidence-based update. *Ophthalmic Genet*. 2018;39(5):555–559. doi: 10.1080/13816810.2018.1488174.
48. Battaglia Parodi M, Munk MR, Iacono P, Bandello F, Ranibizumab for subfoveal choroidal neovascularisation associated with Stargardt disease. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(9):1268–1270. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305783.
49. Байбарин КА, Катаргина ЛА. Электронные видеувеличители как средство коррекции слабовидения у пациентов с болезнью Штаргардта. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2022;17(1):25–31.
50. Baibarin KA, Katargina LA. Electronic video magnifiers as a low-vision aid for patients with Stargardt disease. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2022;17(1):25–31. (In Russ.). doi: 10.17816/rpoj91130.
51. Huang D, Heath Jeffery RC, Aung-Htut MT, McLenachan S, Fletcher S, Wilton SD, Chen FK. Stargardt disease and progress in therapeutic strategies. *Ophthalmic Genet*. 2022;43(1):1–26. doi: 10.1080/13816810.2021.1966053.
52. Trapani I, Toriello E, de Simone S, Colella P, Iodice C, Polishchuk EV, Sommella A, Colecchi L, Rossi S, Simonelli F, Giunti M, Bacci ML, Polishchuk RS, Auricchio A. Improved dual AAV vectors with reduced expression of truncated proteins are safe and effective in the retina of a mouse model of Stargardt disease. *Hum Mol Genet*. 2015;24(23):6811–6825. doi: 10.1093/hmg/ddv386.
53. Grandinetti AA, Portella E, Arana J, Iskorostenski NT. Subretinal fibrosis in Stargardt's disease: case report. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(6):449–451. doi: 10.1590/s0004-27492011000600015.
54. Володин ПЛ, Педанова ЕК, Матяева АД, Порошина МА. Неактивная макулярная неоваскуляризация при болезни Штаргардта. *Офтальмологические ведомости*. 2023;16(3):83–88.
55. Volodin PL, Pedanova EK, Matyayeva AD, Poroshina MA. Inactive macular neovascularization in Stargardt's disease. *Ophthalmology Reports*. 2023;16(3):83–88. (In Russ.). doi: 10.17816/OV321387.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жазыбаев Руслан Серикович
врач-офтальмолог консультативно-диагностического отделения
<https://orcid.org/0000-0002-6201-5051>

Жиров Аркадий Леонидович
заведующий консультативно-диагностическим отделением, врач-офтальмолог
<https://orcid.org/0000-0003-0226-9014>

ABOUT THE AUTHORS

Zhazybaev Ruslan S.
ophthalmologist of the Consultative and Diagnostic Department
<https://orcid.org/0000-0002-6201-5051>

Zhirov Arkady L.
Head of the Consultative and Diagnostic Department, ophthalmologist
<https://orcid.org/0000-0003-0226-9014>