

С.А. Борзенко¹, О.В. Хлебникова², М.Ф. Шурыгина¹, С.Н. Огородникова¹,
В.А. Соломин¹

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ КЛИНИКО-ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АБИОТРОФИИ СЕТЧАТКИ ШТАРГАРДА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 127486, Москва;
²ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, 115478, Москва, РФ

Обследовано 48 пациентов в возрасте от 7 до 52 лет с диагнозом при направлении «абиотрофия Штаргардта». Проводился комплекс клинико-функциональных (визометрия, динамическая или статическая периметрия, исследование цветоощущения, электроретинография, оптическая когерентная томография, фоторегистрация глазного дна, биомикроскопия, прямая и обратная офтальмоскопия, флюоресцентная ангиография и регистрация аутофлюоресценции) и молекулярно-генетических исследований. При клинической верификации центральной абиотрофии сетчатки Штаргардта выявлен высокий процент ошибок при первичной постановке диагноза. Комплексный подход позволил разработать критерии ранней дифференциальной диагностики болезни Штаргардта.

Ключевые слова: дифференциальная диагностика; абиотрофия Штаргардта

S.A. Borzenok¹, O.V. Khlebnikova², M.F. Shurygina¹, S.N. Ogorodnikova¹, V.A. Solomin¹

THE RESULTS OF A COMPREHENSIVE APPROACH TO DIFFERENTIAL CLINICAL AND ETIOLOGICAL DIAGNOSTICS OF CENTRAL RETINAL STARGARDT'S DYSTROPHY IN RUSSIAN FEDERATION

¹Federal state budgetary institution «S.N. Fedorov Eye Microsurgery Intersectoral Research and Technical Complex», Ministry of Health of the Russian Federation, 127486, Moscow, Russian Federation; ²Federal state budgetary institution «Research Centre for Medical Genetics», Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

The present study involved 48 patients at the age varying from 7 to 52 years referred to our clinic with the diagnosis of central retinal Stargardt's dystrophy. The combined application of clinical methods and functional tests including visometry, dynamic and static perimetry, assessment of colour perception, electroretinography, optical coherence tomography, fundus photography, biomicroscopy, direct and indirect ophthalmoscopy, fluorescence angiography, autofluorescence imaging, and molecular genetic studies made possible clinical verification of central retinal Stargardt's dystrophy that gave evidence of the high percentage of errors in the primary diagnosis. It is concluded that the proposed integrated approach permits to develop the criteria for early differential diagnostics of central retinal Stargardt's dystrophy.

Key words: differential diagnostics; central retinal Stargardt's dystrophy

Актуальность. В последние десятилетия заболевания сетчатки, и в частности наследственная патология макулярной области, привлекают большое внимание офтальмологов как одна из наиболее частых причин инвалидности по зрению [1].

Другой причиной неослабевающего интереса к этой патологии является выраженный клинический полиморфизм и генетическая гетерогенность, приводящие к трудностям дифференциальной диагностики отдельных клинико-генетических единиц [2—4].

Учитывая раннюю манифестацию патологического процесса центральных абиотрофий сетчатки в большинстве случаев у пациентов в возрасте до 18 лет [5, 6], особенно важно проведение ранней дифференциальной диагностики отдельных нозологиче-

ских форм. Выбор клинико-генетического варианта необходим для дальнейшего проведения молекулярно-генетического анализа, направленного на поиск мутаций в определенных генах и определения тактики медико-социальной помощи пациентам.

В повседневной практике нередко одно и то же заболевание описывается авторами под разными наименованиями или, напротив, в единое понятие объединяются патогенетически весьма далекие формы. Так, при наличии признаков центральной дегенерации сетчатки зачастую ставится диагноз «болезнь или абиотрофия сетчатки Штаргардта», в то время как сходные клинические проявления характерны для ряда других моногенных абиотрофий сетчатки, например, врожденной прогрессирующей колбочковой

дистрофии и начальной стадии развития колбочко-палочковой дегенерации [7].

Абиотрофия сетчатки Штаргардта отличается локальной гетерогенностью (см. таблицу) с вариабельностью клинических проявлений каждой стадии развития патологического процесса [8].

На сегодняшний день ген *ABCA4* является самым изученным. К 2009 г. было картировано более 500 возможных мутаций этого гена. В повседневной практике встречаются случаи, когда диагноз абиотрофии Штаргардта ставится только на основании обнаружения частых мутаций в гене *ABCA4*. Это не допустимо. Мутации в гене *ABCA4*, как в гомозиготном, так и в компаунд-гетерозиготном состоянии, являются причиной развития 4 клинически полиморфных абиотрофий сетчатки: Штаргардта, Франческетти (называемая в литературе Фундус Флявимакулятус), колбочко-палочковой дистрофии и смешанной пигментной абиотрофий сетчатки [9, 10]. Известно также, что повреждение гена *ABCA4* является фактором риска развития возрастной макулярной дегенерации [11].

Учитывая новые диагностические возможности, как офтальмологии, так и генетики, необходим новый фундаментальный подход к проведению дифференциальной диагностики, профилактике и разработке адекватного лечения наследственной патологии глаз.

Цель исследования: оценить результаты комплексного подхода к дифференцированной клинико-этиологической диагностике центральной абиотрофии сетчатки Штаргардта в Российской Федерации.

Материал и методы. Исследование основано на анализе 96 глаз 48 пациентов в возрасте от 7 до 52 лет с центральными абиотрофиями сетчатки, которые находились на обследовании и лечении в ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова», а также проходивших обследование в ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН.

При обращении 44 пациента имели основной диагноз «абиотрофия Штаргардта», у 4 был диагноз «макулярная дегенерация обоих глаз». Пациенты, обследованные нами, имели начальную, развитую, далекозашедшую и терминальную стадии заболевания. Всем пациентам был проведен комплекс клинических исследований, включающий визометрию, динамическую или статическую периметрию, исследование цветоощущения (полихроматические таблицы Рабкина), электроретинографию (ЭРГ, по стандарту ICSEV), оптическую когерентную томографию высокого разрешения (ОКТ, Cirrus HD-OCT 4000, Carl Zeiss Meditec Inc.), фоторегистрацию глазного дна, биомикроскопию, прямую и обратную офтальмоскопию. При отсутствии соматических противопоказаний проводили флюоресцентную ангиографию и регистрацию аутофлюоресценции (длина волны возбуждения 488нм). После определения клинического диагноза всем пациентам проводился молекулярно-генетический анализ образцов ДНК с целью установления точного клинико-генетического диагноза. Исследования проводились в лаборатории ДНК диагностики ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва.

Генетические варианты абиотрофии Штаргардта

Тип наследования	Локус гена	Ген
Аутосомно-рецессивный	1p21—p22	<i>ABCA4</i>
	8q21—q22	<i>CNGB3</i>
Аутосомно-доминантный	6q14	<i>ELOVL4</i>
	4p	<i>PROM1</i>

Результаты и обсуждение. Большая часть семей (95,6%) имели единичные случаи заболевания в семье. В семье Ш. у 2 клинически здоровых родителей было 2 больных sibса (девочки 17 и 18 лет), что характерно для аутосомно-рецессивного типа наследования, а в семье Щ. центральная абиотрофия сетчатки установлена у отца и сына — аутосомно-доминантный тип наследования.

У 45 пациентов (93,75%) заболевание дебютировало снижением центральной остроты зрения. У 3 пациентов при обращении не было субъективных жалоб.

После комплексного клинического обследования пациентов были установлены 10 клинических форм макулярной патологии. Больные были разделены на 3 группы: 1-я группа — пациенты с диагнозом «абиотрофия сетчатки Штаргардта» (14 больных), 2-я — пациенты с диагнозом «абиотрофия Франческетти» (22 пациента), 3-я — пациенты с 8 клиническими формами патологии сетчатки: смешанная пигментная абиотрофия (1 пациент), центральная пигментная абиотрофия (1 пациент), центральная хориоретинальная беспигментная абиотрофия сетчатки типа «бычий глаз» (1 пациент), желтопятнистая центральная дистрофия в виде бабочки (1 пациент), смешанная желтопятнистая абиотрофия сетчатки (1 пациент), смешанная хориоретинальная абиотрофия (1 пациент), макулит неясной этиологии в стадии ремиссии (вторичная макулодистрофия) (2 пациента), X-сцепленный ювенильный ретиношизис (1 пациент).

Среди всех пациентов с предположительным диагнозом «абиотрофия Штаргардта» только у 14 (29,2%) установлена типичная клиническая картина заболевания (1-я группа). Средний возраст манифестации заболевания в этой группе составил 16,7±9,7 лет (от 5 до 43 лет), средний период продолжительности болезни на момент осмотра был 10,8±11,4 года (от 0,5 до 42 лет).

В 12 случаях заболевание проявилось снижением остроты центрального зрения, у 2 пациентов асимптоматическое течение патологического процесса диагностировано при осмотре всех членов семьи.

Типичные жалобы на наличие центральной скотомы в поле зрения и нарушение цветовосприятия были редкими (1 пациент). Помимо снижения центральной остроты зрения, в первом случае (пациент К., 46 лет) были жалобы на светобоязнь, метаморфопсию (пациентка Ш., 19 лет).

Средняя острота зрения с максимальной коррекцией составила 0,27±0,17 (0,02 до 0,8). У 1 пациента дефектов в поле зрения не обнаружено. Изменения периферического поля зрения не зафиксированы ни у одного пациента.

У всех пациентов отмечено нарушение цветовосприятия на красный и зеленый цвета разной степени выраженности.

При проведении электрофизиологических исследований у пациентов с абiotрофией Штаргардта выявлены низкие частотные и амплитудные показатели фотопической ЭРГ на фоне сохранных скотопических компонентов ЭРГ.

На изображениях аутофлюоресценции глазного дна у всех пациентов выявлен очаг патологической гипоаутофлюоресценции в макулярной области, обусловленный атрофией слоя ретинального пигментного эпителия (РПЭ) в дистрофическом очаге. Так же у всех пациентов зафиксирован ареол гипераутофлюоресценции вокруг очага гипоаутофлюоресценции, обусловленный распространением патологического процесса радиально от дистрофического очага. Усредненная площадь участка патологической гипоаутофлюоресценции равнялась 2,33мм².

По результатам ОКТ высокого разрешения, толщина нейрoэпителия в фовеоле составила в среднем 43,9 мкм.

Офтальмоскопически на глазном дне у 13 пациентов визуализировалась атрофия фоторецепторного и слоя РПЭ в макулярной области с характерным металлическим блеском, отсутствием макулярного и фовеального рефлексов; средняя и крайняя периферия глазного дна — в норме. Диск зрительного нерва, ретинальные сосуды без видимой патологии. В одном случае у пациентки с остротой зрения OU = 0,9 отсутствовал только фовеальный рефлекс, макулярный рефлекс ослаблен. Остальные структуры глазного дна были без видимых изменений.

У половины пациентов с клиническим диагнозом «абiotрофия сетчатки Штаргардта» при проведении молекулярно-генетического исследования образцов ДНК были обнаружены статистически частые мутации гена *ABCA4* как в гомозиготном, так и в компаунд-гетерозиготном состоянии.

В одном случае при центральной остроте зрения обоих глаз 0,8, пациентка Ш., 17 лет не предъявляла никаких жалоб. После проведенного комплексного клиничко-функционального обследования у данной пациентки были выявлены симметричные изменения на обоих глазах: наличие вышеуказанной триады симптомов, толщина сетчатки в фовеа по данным ОКТ высокого разрешения составила OD = 120 мкм, OS = 125 мкм (при возрастной норме 220—250 мкм). На изображениях аутофлюоресценции в фовеа зафиксировано снижение физиологической гипоаутофлюоресценции и единичные участки гипераутофлюоресценции. При проведении электроретинографии нарушений не выявлено. При осмотре глазного дна отсутствовал фовеальный рефлекс, макулярный рефлекс ослаблен. Остальные структуры глазного дна без видимых изменений. Молекулярно-генетический анализ выявил патогенную мутацию в гене *ABCA4* (как и у большого сибса в этой семье).

Клинически установлено, что из обследованных пациентов 22 имели типичную клиническую картину абiotрофии Франческетти (2-я группа). Средний возраст манифестации заболевания 14,0±10,5 лет (от 6 до 46 лет), средний период продолжительности болезни

на момент осмотра был 4,9±4,4 лет (от 0,5 до 16 лет). Результаты параклинических методов исследования отличались от таковых при абiotрофии сетчатки Штаргардта. Отмечена более ранняя манифестация и динамика развития абiotрофии сетчатки Франческетти по сравнению с абiotрофией Штаргардта, более тяжелый характер органических изменений макулы и соответственно центральная острота зрения была ниже при значительно меньшем периоде продолжительности заболевания.

У 64% пациентов с клиническим диагнозом «абiotрофия сетчатки Франческетти» были обнаружены частые мутации гена *ABCA4* как в гомозиготном, так и в компаунд-гетерозиготном состоянии.

После комплексного клиничко-функционального обследования 12 пациентов с центральными абiotрофиями сетчатки, диагноз «абiotрофия Штаргардта» был изменен (3-я группа). Молекулярно-генетическими исследованиями установленная клиничко-функциональная форма заболевания подтверждена у 3 пациентов.

Пациентам, у которых не обнаружены частые мутации, продолжается поиск более редких мутаций в соответствующих генах.

Таким образом, проведенное нами комплексное клиничко-функциональное и молекулярно-генетическое обследование пациентов с абiotрофией Штаргардта позволило выделить необходимые диагностические критерии для диагностики данного заболевания:

1. Манифестация заболевания в первые две декады жизни.

2. Присутствие обязательной триады симптомов: снижение центральной остроты зрения, относительная или абсолютная центральная скотома, грубое нарушение цветовосприятия.

3. Снижение амплитуды, удлинение латентности фотопической ЭРГ при нормальных показателях скотопической ЭРГ.

4. Снижение толщины сетчатки в фовеа по данным ОКТ.

5. Наличие патологической гипоаутофлюоресценции в фовеа, окруженной зоной гипераутофлюоресценции, а также множественными мелкими очагами гипераутофлюоресценции вокруг очага, не выходящими за пределы макулярной области и свидетельствующими о накоплении гипераутофлюоресцентного (липофусцин подобного) материала.

6. Симптом «молчащей хориоидеи» по данным ФАГ, гиперфлюоресцентные очаги в проекции фовеа, обусловленные множественными локальными дефектами слоя РПЭ, не выходящими за пределы макулярной области.

7. Характерная картина глазного дна: диск зрительного нерва, ретинальные сосуды без патологических изменений. Отсутствие макулярного и фовеального рефлексов, изменения в слое РПЭ, как в виде незначительной крапчатости (единичные участки разрушенных клеток), так и полная деструкция слоя нейрoэпителия и слоя РПЭ, в некоторых случаях присутствие в макулярной области характерного металлического блеска с гиперпигментацией или без нее вокруг атрофического очага. Средняя и крайняя периферия глазного дна в норме.

8. Обнаружение патогенной мутации в соответствующих 4 генах после проведения молеку-

лярно-генетических исследований образцов ДНК пациента.

Комплексное обследование пациентов с первичным диагнозом «абиотрофия сетчатки Штаргардта» позволило выявить большой процент (70,8%) ошибок при определении клинического варианта данной патологии сетчатки.

У всех 14 пациентов с подтвержденным нами диагнозом «абиотрофия сетчатки Штаргардта» выявлена типичная клиническая картина заболевания. Характерная триада симптомов (снижение центральной остроты зрения, относительная или абсолютная центральная скотома, грубое нарушение цветовосприятия), часто клинически выявляемая уже на самых ранних этапах развития болезни, была зафиксирована в 100% случаев, вне зависимости от стадии патологического процесса. При этом, субъективно пациенты замечали только снижение центральной остроты зрения, а нарушение цветовосприятия было самостоятельно отмечено лишь 1 пациентом. Этот факт необходимо учитывать при оценке жалоб и клинического состояния пациента и при необходимости проводить соответствующие обследования.

Следует отметить, что в семье Ш. при осмотре всех членов семьи пробанда нам удалось выявить начальную, доклиническую стадию абиотрофии сетчатки Штаргардта. Данный пример доказывает, что изменения показателей ОКТ, изображений аутофлюоресценции глазного дна у больных с абиотрофией сетчатки Штаргардта развиваются на несколько месяцев раньше, чем появляются выраженные зрительные дисфункции [12—16]. Об этом важно помнить и проводить обследования не только пробанда, но и членов его семьи.

Анализ наших исследований показал, что в повседневной практике диагноз «абиотрофия сетчатки Штаргардта» зачастую ставится только на основании офтальмокопической картины, в более редких случаях — на основании результатов молекулярно-генетического исследования образцов ДНК при неполном клиническом обследовании пациента. Это в корне неверно. Каждый из указанных нами методов обследования, большая часть которых относится к объективным, на своем этапе помогает провести дифференциальную диагностику абиотрофии Штаргардта как с первичными, так и с вторичными поражениями макулярной области, установить этиологию патологического процесса, зафиксировать уровень, глубину и тяжесть уже имеющихся изменений.

Результаты наших исследований позволили прийти к выводу, что, учитывая клинический полиморфизм и генетическую гетерогенность центральной абиотрофии сетчатки Штаргардта, необходимо: проведение комплексного клинического обследования не только пробанда, но и всех членов его семьи, соблюдение четких диагностических критериев при постановке окончательного диагноза, проведение молекулярно-генетического исследования образцов ДНК.

Использование четких клинико-генетических критериев при дифференциальной диагностике наследственной патологии сетчатки позволяет практикую-

щему врачу определить тактику дальнейшего ведения пациента, дать генетический прогноз в отягощенных семьях, при необходимости проводить пренатальную диагностику плода на ранних сроках беременности с целью выявления носительства мутаций.

Выводы

1. При клинической верификации центральной абиотрофии сетчатки Штаргардта выявлен высокий процент ошибок (70,8%).

2. В настоящее время, используя весь спектр необходимых клинических и параклинических методов исследования, можно определить точную клинико-генетическую форму центральной абиотрофии сетчатки на доклиническом этапе.

3. Комплексный подход позволил разработать критерии ранней дифференциальной диагностики болезни Штаргардта, для дальнейшего определения новых подходов к профилактике и разработке этиопатогенетической вирус-векторной или таргетной терапии этой инвалидизирующей патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хватова А.В., Арестова Н.Н., Кравцов К.Г. Современные тенденции нозологической структуры слепоты и слабовидения у детей — инвалидов по зрению с детства. Российская педиатрическая офтальмология. 2008; 1: 13—6.
2. Шамишинова А.М., ред. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. М.: Медицина; 2001.
3. Merin S. Inherited macular disease. In: Newsome D.A., ed. Retinal Dystrophies and Degenerations. New York: Raven Press, Beker, 1993: 137—75.
4. Weleber R.G. Stargardt's macular dystrophy. Arch Ophthalmol. 1994; 112: 752—4.
5. Новохацкий А.О., Барг Ц.М. Дифференциальная диагностика наследственной тапеторетинальной макулярной дегенерации и дегенеративных изменений макулярной области поствоспалительного характера: Методические рекомендации. Одесса; 1973: 15.
6. Ernest P.J.G., Boon C.J.F., Klevering B.J. et al. Outcome of ABCA4 microarray screening in routine clinical practice. Mol. Vis. 2009; 15: 2841—7.
7. Краснов М.Л., Шульпина Н.Б., ред. Терапевтическая офтальмология. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1985.
8. Krill A.E., Deutman A. The various categories of juvenile macular degeneration. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 1972; 70: 220—45.
9. Гудзенко С.В., Хлебникова О.В., Беклемищева Н.А., Поляков А.В. ДНК-диагностика наследственных абиотрофий сетчатки, обусловленных мутациями в гене ABCA4. Медицинская генетика. 2006; 5 [9 (51)]: 37—40.
10. Островский М.А., Фельдман Т.Б., Яковлева М.А., Ловягина Е.Р., Чуркина Л.А., Кирпичников М.П. и др. Зрительный цикл, белок ABCR4 и моногенное заболевание сетчатки глаза — болезнь Штаргардта (методы генной диагностики). В кн.: Постгеномные исследования и технологии / Сост.: Зайцева Е.А., Найдич В.И.; под ред. С.Д. Варфоломеева. М.: МАКС Пресс; 2011: 376—422.
11. Bernstein P.S., Leppert M., Singh N. et al Genotype-phenotype analysis of ABCR variants in macular degeneration probands and siblings. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002; 43 (2): 466—73.
12. Зольникова И.В., Карлова И.З., Шамишинова А.М., Состояние макулярной области при наследственных заболеваниях сетчатки по данным функциональных и морфометрических методов исследования. В кн.: Сборник научных статей V Международной конференции «Глаукома: Теории, тенденции, технологии». М.; 2007: 183—92.

13. Мосин И.М., Неудахина Е.А., Корх Н.Л. и др. Результаты оптической когерентной томографии при прогрессирующих колбочковых и колбочко-палочковых дистрофиях сетчатки у детей. Клиническая офтальмология. 2011; 12 (1): 27—31.
14. Шпак А.А., Огородникова С.Н., Толстухина Е.А. Оптическая когерентная томография при болезни Штаргардта. Российская педиатрическая офтальмология. 2008; 2: 13—5.
15. Bagga H., Greenfield D.S. Quantitative assessment of structural damage in eyes with localized visual field abnormalities. Am. J. Ophthalmol. 2004; 137 (5): 797—805.
16. Garvay—Heath T., Caprioli J., Fitzke F.W., Hitchings R.A. Scaling the hill of vision: the physiologic relationship between ganglion cell numbers and light sensitivity. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41: 1774—82.
8. Krill A.E., Deutman A. The various categories of juvenile macular degeneration. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 1972; 70: 220—45.
9. Gudzenko S.V., Khlebnikova O.V., Beklemishcheva N.A., Polyakov A.V. DNA diagnosis of hereditary retinal dystrophies caused by mutations in the ABCA4 gene. Meditsinskaya genetika. 2006; 5 [9 (51)]: 37—40 (in Russian).
10. Ostrovskiy M.A., Fel'dman T.B., Yakovleva M.A., Lovyagina E.R., Churkina L.A., Kirpichnikov M.P. et al. The visual cycle, ABCR4 protein and monogenic disease of the retina — Stargardt's disease (the methods of genetic diagnosis). In: Postgenomnye issledovaniya i tekhnologii. Sost.: Zaytseva E.A., Naydich V.I.; pod red. S.D. Varfolomeeva. M.: MAKSS Press; 2011: 376—422 (in Russian).
11. Bernstein P.S., Leppert M., Singh N. et al. Genotype-phenotype analysis of ABCR variants in macular degeneration probands and siblings. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002; 43 (2): 466—73.
12. Zol'nikova I.V., Karlova I.Z., Shamshinova A.M. The state of the macular area in hereditary retinal diseases according to the functional and morphometric research methods. In: Sbornik nauchnykh statey V Mezhdunarodnoy konferentsii «Glaukoma: Teorii, tendentsii, tekhnologii». Moscow; 2007: 183—92 (in Russian).
13. Mosin I.M., Neudakhina E.A., Korh N.L. et al. The results of optical coherence tomography in progressive cones of cone-rod retinal dystrophy in children. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2011; 12(1): 27—31 (in Russian).
14. Shpak A.A., Oгородnikova S.N., Tolstukhina E.A. Optical coherence tomography in Stargardt's disease. Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2008; 2: 13—5 (in Russian).
15. Bagga H., Greenfield D.S. Quantitative assessment of structural damage in eyes with localized visual field abnormalities. Am. J. Ophthalmol. 2004; 137 (5): 797—805.
16. Garvay—Heath T., Caprioli J., Fitzke F.W., Hitchings R.A. Scaling the hill of vision: the physiologic relationship between ganglion cell numbers and light sensitivity. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41: 1774—82.

REFERENCES

Поступила 14.10.13