

ДИСТРОФИЯ ШТАРГАРДА: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

И.В. Зольникова, Е.В. Рогатина

ФГУ Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца Росмедтехнологий

Контакты: Инна Владимировна Зольникова innzolkova@rambler.ru

Терапевтам хорошо знакомы офтальмологические проявления таких распространенных в популяции заболеваний, как артериальная гипертензия и сахарный диабет, — гипертоническая и диабетическая ретинопатии. В то же время на практике случается, когда изменения глазного дна вызывают затруднения в постановке диагноза даже у офтальмологов, специализирующихся в диагностике и лечении заболеваний сетчатки. Наследственные ретинопатии недостаточно знакомы клиницистам. Ниже представляются современные сведения о патогенезе, диагностике и клинике дистрофии Штаргардта, одного из хорошо изученных наследственных заболеваний сетчатки. Предлагаемые данные служат предпосылками для разработки новых обоснованных методов лечения с доказанной эффективностью.

Ключевые слова: дистрофия Штаргардта, желтопятнистое глазное дно, цветоощущение, электроретинография, генетическая диагностика, патогенез, лечение

STARGARDT'S DYSTROPHY: CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, TREATMENT

I. V. Zolnikova, E. V. Rogatina

Hemholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Russian Agency for Medical Technologies

Therapists are well familiar with the ophthalmologic presentations of common diseases, such as essential hypertension and diabetes mellitus, namely: hypertensive and diabetic retinopathy. At the same time in actual practice even ophthalmologists specializing in the diagnosis and treatment of retinal diseases run into the diagnostic problems associated with eye ground changes. Clinicians are inadequately familiar with inherited retinopathies. The paper gives an update on the pathogenesis, diagnosis, and clinical presentations of Stargardt's dystrophy, one of the well studied inherited retinal diseases. The proposed data are prerequisites for the development of new justified treatment options with documented efficiency.

Key words: Stargardt's dystrophy, fundus flavimaculatus, chromatic sensitivity, electroretinography, genetic diagnosis, pathogenesis, treatment

Дистрофия Штаргардта была впервые описана немецким офтальмологом К. Stargardt в 1909 г. как прогрессирующая макулярная дистрофия, наследуемая аутосомно-рецессивно [1]. Термин *fundus flavimaculatus* — «желтопятнистое глазное дно» — был предложен в 1962 г. швейцарским офтальмологом А. Francescetti, описавшем особую форму этого заболевания, при котором желтые полиморфные очажки диффузно рассеяны по всему заднему полюсу глазного дна. Макулодистрофия выявляется только у 50% пациентов; в большинстве случаев заболевание проявляется в возрасте старше 25 лет [2]. Дистрофия Штаргардта и *fundus flavimaculatus* сегодня рассматривают как 2 различных фенотипа в континууме заболевания, т.е. они являются одной нозологической единицей, что подтверждено молекулярно-генетическими исследованиями. Распространенность заболевания, по данным некоторых авторов, составляет 1:10 000 [3]. Дистрофия Штаргардта относится к болезням пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторов [4, 5].

Этиология

Открытия в области молекулярной генетики привели к идентификации этиологического гена (*STRG 1*, *ABCA4*, ранее — *ABCR*, локализованного на 1p21-p13), мутации в котором приводят к возникновению аутосомно-рецессивной формы дистрофии Штаргардта и желтопятнистого глазного дна [6]. Редкая форма дистрофии с аутосомно-доминантным типом наследования обусловлена мутациями в гене *ELOV44* (6cen-q14) [7].

Патогенез

Белок *ABCA4* относится к семейству ABC-переносчиков и представляет собой ретиноспецифический (специфический для сетчатки) мембранный белок, который экспрессируется в дисках наружных сегментов палочковых и колбочковых фоторецепторов [8].

В результате фототрансдукции — электрохимического процесса, вызывающего зрительное ощущение, — трансретиналь оказывается в свободном состоянии в фосфолипидном окружении фоторецепторной

мембраны и должен быстро удаляться из фоторецепторной мембраны диска. При отсутствующем или дефектном белке ABCA4 при дистрофии Штаргардта такого удаления не происходит, напротив, фототоксичные метаболиты ретиналя N-ret-PE и его производного A2E накапливаются во внутридискном пространстве. Несмотря на то что белок ABCA4 является структурой и колбочковых, и палочковых фоторецепторов, наибольшие клинические и функциональные проявления заболевания характерны для центральной сетчатки, где расположены в основном колбочки, определяющие остроту зрения.

По мнению J. Spragow, высказанному им в 2003 г., развитие дистрофии именно в макулярной области связано с высокой физиологической концентрацией ретиналя, которая отражает большую плотность колбочковых фоторецепторов в фовеоле [9]. Большая функциональная нагрузка при дефектном белке ABCR может приводить к увеличению концентрации фототоксичного производного ретиналя A2E в макулярной области. Предполагают, что тяжесть заболевания коррелирует с резидуальной активностью белка ABCR.

Известно более 400 мутаций гена *ABCA4*, большая часть из которых — миссенс-мутации в высококонсервативных последовательностях аминокислот.

Клиника дистрофии Штаргардта и желтопятнистого глазного дна

Дистрофия Штаргардта, как правило, диагностируется на первом или втором десятилетии жизни.

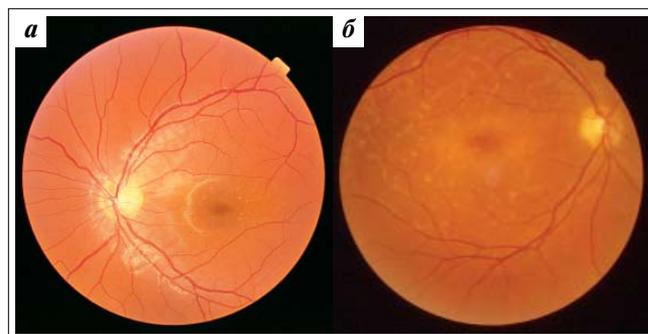
Офтальмоскопическая картина

Для дистрофии Штаргардта характерны в зависимости от фенотипа 2 основных признака: изменения в макулярной области (макулярная дистрофия) и желтые пятна, характер и локализация которых вариабельны.

Макулярная дистрофия. У всех больных с жалобами на снижение центрального зрения выявляются симметричные изменения макулы: от расширения макулярного рефлекса с нежной пигментной гранулярностью до выраженной атрофии макулярной области. На начальной стадии изменения в макуле могут отсутствовать или ограничиваться перераспределением пигмента. При прогрессировании дистрофических изменений возникает грубая диспигментация: скопление глыбок пигмента в одних зонах и очаговые дефекты (атрофия) ретинального пигментного эпителия (РПЭ) — в других, что может выглядеть как крапчатость макулярной области или как картина «бычьего глаза». В развитых стадиях заболевания в макулярной области офтальмоскопически можно наблюдать особый характер отражения света, создающий впечатление «кованой бронзы». Терминальные стадии заболевания (к 30 годам и позднее, в зависимости от возраста в момент возникновения) характеризуются атрофией РПЭ, хориокапиллярного слоя хориоидеи и нейросетчатки в макулярной обла-

сти. Височная деколорация зрительного нерва, часто описываемая офтальмологами при частичных атрофиях зрительного нерва, характерна для дистрофии Штаргардта и является вторичной. Калибр сосудов, как правило, сохраняется в норме; при обширных зонах периферической хориоретинальной атрофии возможно сужение ретинальных сосудов.

Желтые пятна. Особенностью глазного дна являются желтоватые пятна, которые могут быть расположены вокруг фовеа, ограничиваясь макулярной областью, или занимать весь задний полюс в пределах сосудистых аркад (см. рисунок), или распространяться вплоть до экватора. Размеры пятен варьируют от 100 до 200 мкм, границы имеют разную четкость. При прогрессировании заболевания пятна распространяются до экватора глазного яблока, их число увеличивается, они могут сливаться и исчезать, оставляя участки атрофии РПЭ и хориокапилляров.



Глазное дно при центральной форме дистрофии Штаргардта: а — дистрофические изменения в центре макулярной области, пигментация; бело-желтые пятна визуализируются в пределах макулярной области; б — дистрофические изменения макулярной области окружены обширной зоной бело-желтой пятнистости, которая распространяется вплоть до сосудистых аркад

Желтопятнистое глазное дно проявляется у взрослых при отсутствии изменений макулярной области, может протекать бессимптомно и быть случайной находкой, выявленной при офтальмологическом осмотре. Острота зрения и цветоощущение меняются только при изменениях макулярной области.

Первыми клиническими признаками являются двусторонние бело-желтые пятна с нечеткими границами на уровне РПЭ в заднем полюсе и на средней периферии. Пятна, обнаруживаемые на ранней стадии, имеют четкие границы и расположены ближе к центру. Они бывают округлыми, овальными, линейными, полупрозрачными или в форме рыбьего хвоста. При прогрессировании появляются новые пятна, ближе к экватору глазного яблока, а старые приобретают более смазанные границы и сливной характер. В некоторых случаях развивается «географическая» атрофия. При прогрессирующем характере заболевания число периферических пятен увеличивается и появляются атрофические изменения макулярной области, которые становятся более обширными и четко ограниченными.

Классификация

Основная классификация предложена К. Noble и R. Carr [4], классификация по стадиям – Т. Aaberg [10] и G. Fishman [11]. К. Noble и R. Carr (1979) выделяют 3 варианта офтальмоскопической картины дистрофии Штаргардта (макулярная дегенерация без желтопятнистости, макулярная дегенерация с парафовеальной желтопятнистостью, макулярная дегенерация с диффузной желтопятнистостью) и диффузную желтопятнистость без макулярной дегенерации (желтопятнистое глазное дно, или *fundus flavimaculatus*).

Функциональные симптомы

Острота зрения. Первый симптом дистрофии Штаргардта – это некорректируемое снижение остроты зрения, вначале постепенное до 0,5, а затем быстрое до 0,1–0,05. Низкая острота зрения может не соответствовать выраженности изменений на глазном дне настолько, что ребенка могут подозревать в симуляции [12].

Цветовое зрение. Нарушение цветового зрения возникает на начальных этапах развития дистрофии, на ранних стадиях заболевания. Несмотря на то что дети в возрасте 7–8 лет редко жалуются на нарушение цветового зрения, оно может выявляться раньше, чем снижение остроты зрения и нарушение контрастной чувствительности, что является важным критерием начальной диагностики [13]. Восприятие красной и зеленой части спектра нарушено по типу красно-зеленой дисхромазии и выявляется с помощью полихроматических таблиц типа Рабкина для приобретенных нарушений, таблиц Ишихары, Юстовой и других методов исследования цветового зрения (например, 100-оттеночный тест Фарнsworth). Исследование топографии нарушения цветовой чувствительности возможно с использованием компьютерной техники (цветовая кампиметрия), которая позволяет дать оценку различных участков центрального поля зрения [13].

Топография контрастной чувствительности исследуется с использованием ахроматических стимулов темнее и светлее фона – on-off-активности колбочковой системы (программа «Оффон», разработанная совместно с научно-медицинской фирмой МБН, РФ) [13]. В начальной стадии контрастная чувствительность снижена в большей степени на стимул светлее фона с последующим снижением на стимул темнее фона, что свидетельствует о первичности поражения световых каналов колбочковой системы сетчатки. Топографически изменения проявляются в зоне 1° от центра, в меньшей степени в 5° от точки фиксации. В развитых стадиях заболевания при сочетании дистрофии в центральных отделах с периферической локализацией контрастная и цветовая чувствительность снижается в зонах 1, 5 и 10° [13].

Пространственная контрастная чувствительность (оценивается с помощью компьютерной программы «Зебра», «Астроинформ», РФ) при дистрофии Штаргардта снижена в области средних и высоких про-

странственных частот на ранних стадиях и отсутствует на этих частотах (при использовании ахроматических и цветовых – красных, зеленых и синих – решеток) в поздних стадиях заболевания; на низких частотах она сохраняется.

Периметрия. При исследовании поля зрения и световой чувствительности у пациентов с болезнью Штаргардта выявляют снижение световой чувствительности, относительные или абсолютные центральные скотомы разной величины в зависимости от распространения процесса в макулярной области [14, 15]. При *fundus flavimaculatus* поле зрения может быть не изменено, особенно в первые 2 декады жизни. Отсутствие функционирующих колбочек в фовеоле приводит к появлению новой предпочтительной зоны фиксации (*preferred fixation locus*), выявляемой с помощью микропериметрии с помощью сканирующего лазерного офтальмоскопа (СЛО).

Электроретинографические симптомы

Электроретинография (ЭРГ) позволяет объективно оценить функцию сетчатки [16] и выявить различные варианты дистрофии/дисфункции – макулярную и генерализованную колбочковую. Для оценки функции макулярной области сетчатки рекомендуется проводить мультифокальную [17] или макулярную локальную электроретинографию [13, 17, 18]. Мультифокальная ЭРГ – новый высокотехнологичный метод оценки топографии биоэлектрической активности макулярной области, парамакулярных отделов сетчатки, парацентральных зон сетчатки и ее средней периферии.

При регистрации макулярной ЭРГ (М-ЭРГ) биопотенциалы макулярной области субнормальны уже в начальной, I стадии дистрофии Штаргардта [19]. Также в I – II стадиях болезни Штаргардта выявляют большую степень угнетения колбочковых компонентов ЭРГ по сравнению с палочковыми [18]. По мере прогрессирования процесса показатели М-ЭРГ снижаются, вплоть до полного исчезновения.

При исследовании топографии биоэлектрической активности методом мультифокальной ЭРГ [17] у больных с дистрофией Штаргардта выявлено снижение или полное отсутствие ответа в центральной области сетчатки при сохранности амплитуды и латентности биоэлектрических ответов в периферических кольцах. В далеко зашедшей стадии дистрофии Штаргардта регистрировались отсутствие ответа в макулярной области в пределах центральных 10° и снижение его в парацентральных отделах (17–30°), что сопровождалось удлинением латентности ответа N1- и P1-компонентов в этих зонах [20, 21]. При использовании СЛО для контроля фиксации взора со стимулом с радиусом 12° при дистрофии Штаргардта были получены сходные данные [20].

В I–II стадиях заболевания общая ЭРГ нормальна [11]. По мере прогрессирования амплитуда общей ЭРГ

снижается. Согласно исследованиям R. Itabashi и соавт. [14] снижение различных компонентов ЭРГ происходит в соответствии со стадией заболевания.

Субнормальный палочковый ответ регистрируется при смешанной форме дистрофии Штаргардта/*fundus flavimaculatus* [5]. На поздних стадиях снижается амплитуда как фотопической, так и скотопической ЭРГ [11, 22]. J.D. Armstrong и соавт. [23] в ходе ретроспективного исследования обнаружили снижение колбочковой ЭРГ у 5,4% больных с центральной формой дистрофии Штаргардта и не выявили в этой группе больных снижения палочковой ЭРГ. У пациентов с желтопятнистым глазным дном снижение палочковой ЭРГ обнаружено у 21,1%, фотопической ЭРГ — у 32,4%, при этом степень снижения ЭРГ коррелировала с длительностью заболевания [23].

Патогистология

Основным патогистологическим признаком желтоочечного глазного дна является избыточное накопление в клетках РПЭ материала, который соответствует по своим характеристикам липофусцину [24]. В РПЭ липофусцин представляет собой непереверенные производные деградации наружного сегмента фоторецепторов. Световая микроскопия РПЭ выявляет апикальное смещение гранул меланина, связанное с накоплением крупных внутриклеточных вакуолей, содержащих PAS-положительные гранулы.

Современный метод аутофлюоресценции нашел свое применение для оценки гипо- и гиперфлюоресценции и используется для подтверждения диагноза дистрофии Штаргардта, особенно распространенности изменений пигментного эпителия [25, 26]. Накопление липофусцина документально подтверждено у пациента с аутосомно-доминантной формой заболевания.

Флюоресцентная ангиография

При флюоресцентной ангиографии выявляется триада признаков: макулопатия в виде «бычьего глаза», желтопятнистые фокусы и «хориоидальное молчание» [27].

Молекулярно-генетическая диагностика дистрофии Штаргардта

Более 400 мутаций гена *ABCR* приводят к различным клиническим и функциональным проявлениям дистрофии Штаргардта.

Дифференциальный диагноз и прогноз дистрофии Штаргардта

Следует дифференцировать дистрофию Штаргардта, заболевания макулярной области (колбочковая и колбочково-палочковая дистрофия, ювенильный ретиношизис, макулит, токсическая и вторичная (поствоспалительная) макулопатия, а также ахроматоПСия и амблиопия) и заболевания группы «пятнистой сетчатки» (доминантные друзы, белоточечный ретинит,

белоточечное глазное дно, пятнистая сетчатка Кандори, кристаллиновая дистрофия Биетти, оксалоз).

Острота зрения при центральной форме (дистрофии Штаргардта) у 90% больных снижается до 0,1 к 20 годам, до 0,05 к 40–50 годам, до 0,01–0,02 к 60–70 годам. Функции периферической сетчатки, как правило, сохраняются у большинства больных на протяжении всей жизни, несмотря на низкую остроту зрения. Прогноз желтопятнистого глазного дна относительно благоприятный. Симптомы могут не проявляться долгие годы, если пятна не появляются в фовеоле или не развивается «географическая» атрофия.

Лечение

Эффективного метода лечения дистрофии Штаргардта на сегодняшний день пока не существует, однако в этом направлении ведутся интенсивные научные исследования в эксперименте и клинике.

При дистрофии Штаргардта доказано фототоксическое действие производных ретиналя, накапливающихся в РПЭ и фоторецепторах. Поэтому установленная на экспериментальных моделях модифицирующая роль «правильного» освещения сетчатки естественным светом позволяет рекомендовать для больных особые светофильтры, препятствующие проникновению коротковолновых лучей видимой части спектра и ультрафиолета. Светофильтры увеличивают контрастность изображения и уменьшают светобоязнь — редко встречающийся симптом при дистрофии Штаргардта. Как светофильтры, так и оптические приборы и электронные устройства, системно применяющиеся при слабовидении [28], могут существенно улучшить качество жизни многих пациентов.

Сведения об эффективности многих применяемых методов лечения весьма скудны. Предполагается, что антиоксиданты замедляют процессы перекисного окисления, составляющие патогенетическое звено дистрофии Штаргардта. Некоторые авторы рассчитывают на появление в ближайшем будущем фармакологических препаратов, приводящих к увеличению доступа кислорода во внутриклеточные структуры без усиления процессов синтеза свободных радикалов [29].

По мнению ряда исследователей, положительный терапевтический эффект у большинства больных с манифестирующими в ранние сроки дистрофиями сетчатки дает ретиналамин [30]. Ретиналамин относится к группе пептидных биорегуляторов (цитомединов) и представляет собой комплекс полипептидов, выделенных из сетчатки крупного рогатого скота. Точный механизм действия ретиналамина неизвестен. Предполагают, что он вызывает стимуляцию функции клеточных элементов сетчатки, улучшение функционального взаимодействия РПЭ и наружных сегментов фоторецепторов и др.

Весьма перспективно применение докозагексаеновой кислоты (docosahexaenoic acid, DHA). Уста-

новлено, что белок ELOVL4, мутации в гене которого обнаружены при доминантной форме дистрофии Штаргардта, сходен по строению с ферментом, участвующим в биосинтезе этой кислоты. ДНА в организме человека синтезируется из предшественников в небольшом количестве, которого может быть недостаточно для нормального функционирования сетчатки. В этой связи предлагается использование ДНА в форме биологической добавки [31] для лечения дистрофии Штаргардта, о чем в литературе имеются пока единичные сообщения.

Некоторые авторы считают фенретинид перспективным препаратом в лечении дистрофии Штаргардта и желтоочечного глазного дна, действие которого направлено на снижение синтеза ретинилиден-фосфатидилэтаноламина и А2Е, однако ограничение применения связано с его тератогенными свойствами.

Как многообещающий метод лечения дистрофии Штаргардта, который может быть введен в клиническую практику в ближайшее десятилетие, рассматривается генная терапия.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Stargardt K. Uber familiare, progressive Degeneration in der Makulagegend des Auges. Graefes Arch Ophthalmol 1909;71:534–50.
2. Franschetti A. Ueber tapeto-retinale degenerationen in Kindesalter. In: von H. Sautter, editor. Entwicklung und Fortschritt in der Augenheilkunde. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1963; p.170–220.
3. Blacharski P.A. Fundus Flavimaculatus. In: D.A. Newsome, editor. Retinal Dystrophies and Degenerations. New York: Raven Press, 1988; p.135–59.
4. Noble K.G., Carr R.E. Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. Arch Ophthalmol 1979;97:1281–5.
5. Birch D. Stargardt disease. In: J. Heckendly, G. Arden, editors. Principles and practice of Clinical Electrophysiology of vision. 2nd ed. London: The MIT Press, 2006; p.727–34.
6. Allikmets R., Shroyer N., Singh N., et al. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. Science 1997;277:1805–7.
7. Stone E.M., Nichols B.E., Kimura A.E. et al. Clinical features of a Stargardt-like dominant progressive macular dystrophy with genetic linkage to chromosome 6q. Arch Ophthalmol 1994;112:765–72.
8. 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.: МВН, 2006; с.109–21.
9. Sparrow J.R. Therapy for macular degeneration: insights from acne. Procl Nat Acad Vis Sci 2003;100:4353–4.
10. Aaberg T.M. Stargardt's disease and fundus flavimaculatus: evaluation of morphologic progression and intrafamilial coexistence. Trans Am Ophthalmol Soc 1986; 84: 453–87.
11. Fishman G.A. Fundus flavimaculatus. A clinical classification. Arch Ophthalmol 1976;94:2061–7.
12. Кански Д. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. Пер. с англ. 2-е изд. Под ред. В.П. Еричева. Wrocław: Elsevier Urban & Partner, 2009.
13. Зольникова И.В., Рогатина Е.В., Орловская Л.С. и др. Мультифокальная, макулярная и паттерн-ЭРГ при вителлиформной макулострофии Беста. Офтальмология 2006;(3):29–36.
14. Itabashi R., Katsumi O., Mehta M.C., et al. Stargardt's disease/fundus flavimaculatus: psychophysical and electrophysiologic results. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1993;231:555–62.
15. Deutman A.F. The Hereditary dystrophies of the posterior pole of the eye. Assen, the Netherlands: Van Gorcum, 1971.
16. Богословский А.И., Кацнельсон Л.А., Миляевская Т.И. и др. Клиника, диагностика и лечение наследственных юношеских макулярных дистрофий. Новости медицины и медицинской техники. М., 1974; № 28, 26 с.
17. Зольникова И.В., Карлова И.З., Рогатина Е.В. Макулярная и мультифокальная ЭРГ в диагностике дистрофии Штаргардта. Вестник офтальмологии 2009;125:41–6.
18. Шамшинова А.М., Говардовский В.И., Голубцов К.В. Локальная электроретинография в клинике глазных болезней. Вестник офтальмологии 1989;105:47–9.
19. Щербатова О.И. Наследственные дистрофии макулярной области. В кн.: Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. Под ред. А.М. Шамшиновой. М.: Медицина, 2001; с. 209–29.
20. Рудольф Г., Бехманн М., Бернингер Т. и др. Топографическое картирование функции сетчатки при использовании сканирующего лазерного офтальмоскопа и м-последовательности. Вестник офтальмологии 2001;114:32–5.
21. Kretschmann U., Seeliger M., Ruether K. et al. Spatial cone distribution in diseases of the posterior pole, determined by multifocal electroretinography. Vision Res 1998;38:3817–28.
22. LaChapelle P., Little J. M., Roy M.S. The electroretinogram in Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. Doc Ophthalmol 1990;73:395–404.
23. Armstrong J.D., Meyer D, Xu S, Elfervig J.L. Long-term follow-up of Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. Ophthalmology 1998;105:448–57.
24. Eagle R.C. Jr., Lucier A.C., Bernardino V.B. Jr., Yanoff M. Retinal pigment epithelial abnormalities in fundus flavimaculatus. Ophthalmology 1980;87:1189–200.
25. Holz F.G. Autofluorescence imaging of the macula. Ophthalmology 2001;8:10–8.
26. Lenassi E., Jarc-Vidmar M., Glavac D., Hawlina M. Pattern electroretinography of larger stimulus field size and spectral-domain optical coherence tomography in patients with Stargardt disease. Br J Ophthalmol 2009;93:1600–5.
27. Коскас Г., Коскас Ф., Зурдан А. Комплексная патология глазного дна. Цветной атлас. М.: Практическая медицина, 2007.
28. Егорова Т.С. Слабовидение у детей, методы и способы его коррекции. В кн.: Зрительные функции и их коррекция у детей. Под ред. Э. Аветисова, Т. Кашенко, А. М. Шамшиновой. М.: Медицина, 2005; с.14–38.
29. Dufier J.L. Early therapeutic trials for retinitis pigmentosa. Bull Acad Natl Med 2003;187:1685–92.
30. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. Е.А. Егорова. М.: Литтерра, 2004.
31. MacDonald I., Hebert M., Yau R. et al. Effect of docosahexaenoic acid supplementation on retinal function in a patient with autosomal dominant Stargardt-like retinal dystrophy. Br J Ophthalmol 2004;88:305–6.