



## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ LITERATURE REVIEWS

Обзор  
УДК

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-4-39-48>

### Дистрофии роговицы: обзор литературы, собственные клинические наблюдения

К.Х. Титоян, Р.И. Хикматуллин, Э.Л. Усубов, И.Д. Валишин

Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия

#### РЕФЕРАТ

Дистрофии роговицы (ДР) охватывают гетерогенную группу двусторонних генетически детерминированных невоспалительных заболеваний роговицы. Клинически, в зависимости от анатомической локализации аномалии, выделяют эпителиальные и субэпителиальные, эпителиально-стромальные, стромальные, эндотелиальные дистрофии. В подавляющем большинстве случаев у пациентов с ДР системная патология отсутствует, и заболевание проявляется помутнениями роговицы различной степени выраженности. ДР чаще имеют аутосомно-доминантный, реже – аутосомно-рецессивный или Х-сцепленный доминантный тип наследования. На сегодняшний день выявлены следующие мутации в генах, обуславливающие появление различных фенотипических вариантов заболевания: *CHST6*, *KRT3*, *KRT12*, *PIP5K3*, *SLC4A11*, *TACSTD2*, *TGFBI* и *UBIAD1*. В ряде случаев идентифицированы только хромосомные локусы, ответственные за развитие заболевания, однако гены не найдены. Несмотря на значительные успехи в изучении молекулярно-генетических аспектов наследственных патологий роговицы, диагноз выставляется, как правило, на основе клинической картины. Наличие спонтанно появившихся помутнений роговицы обоих глаз, особенно при положительном семейном анамнезе, уже позволяет заподозрить дебют ДР. Лечение ДР варьирует в зависимости от локализации, интенсивности помутнений и коррелирующей с ними степени снижения остроты зрения. При высокой остроте зрения, бессимптомном течении заболевания рекомендовано наблюдение. При выраженных помутнениях используют фото-терапевтическую кератэктомию, различные модификации кератопластик.

**Ключевые слова:** роговица, дистрофия, наследственность, диагностика, лечение

**Для цитирования:** Титоян К.Х., Хикматуллин Р.И., Усубов Э.Л., Валишин И.Д. Дистрофии роговицы: обзор литературы, собственные клинические наблюдения. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;4: 39–48. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-4-39-48>

**Автор, ответственный за переписку:** Карине Хачатуровна Титоян, [oko-ufa@yandex.ru](mailto:oko-ufa@yandex.ru)

Review

### Corneal dystrophy: literature review, own clinical observations

K.H. Titoyan, R.I. Kchikmatullin, E.L. Usubov, I.D. Valishin

Ufa Eye Research Institute, Ufa, Russia

#### ABSTRACT

Corneal dystrophy (CD) is a heterogeneous group of bilateral genetically determined non-inflammatory disease of the cornea. Clinically, depending on the anatomical localization of the anomaly, epithelial and subepithelial, epithelial-stromal, stromal, endothelial dystrophy are distinguished. In majority of cases, patients with CD have no systemic pathology and the disease is manifested by corneal opacities of varying severity. CD are more likely to have an autosomal dominant, less often an autosomal recessive or X-linked dominant type of inheritance. Up to date the following mutations in genes have been identified that cause the appearance of various phenotypic variants of the disease: *CHST6*, *KRT3*, *KRT12*, *PIP5K3*, *SLC4A11*, *TACSTD2*, *TGFBI* and *UBIAD1*. In some cases, only chromosomal loci responsible for the development of the disease have been identified, but no genes have been found. Despite significant advances in the study of molecular and genetic aspects of hereditary corneal pathologies, the diagnosis is usually made on the basis of the clinical picture. The presence of spontaneously appeared corneal opacities of both eyes, especially in the presence of a positive family history, already makes it possible to suspect the debut of CD. The treatment of CD varies depending on the localization, the intensity of opacities and the degree of visual acuity reduction correlating with them. With high visual acuity, asymptomatic course, observation is recommended. With pronounced opacities, phototherapeutic keratectomy, various modifications of keratoplasty are used.

**Key words:** cornea, dystrophy, heredity, diagnosis, treatment

**For quoting:** Titoyan K.H., Kchikmatullin R.I., Usubov E.L., Valishin I.D. Corneal dystrophy: literature review, own clinical observations. Point of view. East – West. 2023;4: 39–48. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-4-39-48>

**Corresponding author:** Karine Kh. Titoyan, [oko-ufa@yandex.ru](mailto:oko-ufa@yandex.ru)

## ТЕРМИНОЛОГИЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ

Впервые термин «дистрофия роговицы» (ДР) был использован немецким офтальмологом Артуром Греноу в 1890 г. для описания двух пациентов с гранулярной дистрофией, позже швейцарский доктор Хьюго Бибер описал случай решетчатой дистрофии. В 1910 г. австрийский офтальмолог Эрнст Фукс представил 13 случаев центрального помутнения роговицы с потерей ее прозрачности, образованием булл, поздней манифестацией, медленным прогрессированием и назвал их «эпителиальной дистрофией». В этиопатогенезе этих заболеваний авторы выделяли главную роль нарушениям трофики, иннервации, кровообращения роговицы [1–5].

Исходя из современных представлений об этиологии заболевания, термин «дистрофия роговицы» (dystrothy от др.-греч. dys – нарушение, затруднение; trothe – питание) является не точным, но продолжает использоваться благодаря клинической ценности. В настоящее время ДР определяются как группа наследственных двусторонних генетически детерминированных невоспалительных заболеваний, которые поражают только роговицу, не связаны с факторами окружающей среды и не имеют системных проявлений [5, 6]. Однако существует ряд исключений. В частности, дистрофия базальной мембраны и центральная облаковидная дистрофия Франсуа чаще являются дегенеративными, а не наследственными заболеваниями. Встречаются случаи односторонних поражений роговицы, а именно при задней полиморфной ДР изменения чаще имеют место только на одном глазу. Также некоторые варианты дистрофий сопровождаются системной патологией, например, дистрофия Шнайдера в подавляющем большинстве случаев сочетается с семейной гиперхолестеринемией [7–9].

Основываясь на современных знаниях о генетической структуре ДР, Международный комитет по классификации дистрофий роговицы (International Committee for Classification of Corneal Dystrophies, IC3D, 2015) выделяет 4 категории заболеваний:

- 1-я категория – четко определенная ДР с идентифицированным геном и известной мутацией;
- 2-я категория – четко определенная клинически ДР с картированными хромосомными локусами, но неизвестным геном и мутацией;
- 3-я категория – четко определенная клинически ДР, хромосомные локусы не известны;
- 4-я категория – зарезервирована для новых вариантов ДР или ранее описанных, но не имеющих достаточной информации, без идентифицированной генной карты [9].

Ряд дистрофий, в частности эпителиальная дистрофия Лиша и X-сцепленная эндотелиальная ДР, относятся ко 2-й категории. Другие, такие как дистрофия рецидивирующей эпителиальной эрозии и задняя аморфная ДР, – к 3-й категории, а субэпителиальная муцинозная ДР – к 4-й категории (так как пока изучена недостаточно). Большинство дистрофий хорошо изучены генетически и, следовательно, относятся к 1-й категории. С развитием метода генотипирования в перспективе количество категорий будет сокращаться.

В 2015 г. была пересмотрена анатомическая классификация ДР. На сегодняшний день выделяют следующие группы ДР: эпителиальные и субэпителиальные, эпителиально-стромальные, стромальные и эндотелиальные дистрофии.

К эпителиальным и субэпителиальным ДР относятся дистрофия базальной мембраны эпителия, дистрофия рецидивирующей эпителиальной эрозии роговицы, куда включены дистрофия Франческетти, смоллендинская дистрофия и дистрофия Хельсингланда, субэпителиальная мукоидная ДР, дистрофия Месманна, эпителиальная дистрофия Лиша, желатинозная каплевидная ДР.

Эпителиально-стромальные ДР включают решетчатую дистрофию с подтипами: I тип – мутация гена трансформирующего фактора роста 1 (*TGFBI*) и II тип – финский семейный амилоидоз; гранулярную дистрофию I и II (дистрофия Авеллино) типа; ДР Рейса–Бюклера, ДР Тила–Бенке.

К стромальным ДР относятся пятнистая ДР, ДР Шнайдера, врожденная стромальная ДР, крапчатая ДР, задняя аморфная ДР, предесцементовая ДР, центральная облаковидная дистрофия Франко.

Эндотелиальные ДР представлены эндотелиальной дистрофией Фукса, X-сцепленной эндотелиальной ДР, задней полиморфной ДР, врожденной наследственной эндотелиальной дистрофией.

## ЭТИОЛОГИЯ

Многие ДР наследуются по аутосомно-доминантному типу. Однако эпителиальная дистрофия Лиша и X-сцепленная эндотелиальная дистрофия имеют X-сцепленное наследование [5, 9].

На сегодняшний день идентифицированы ряд генов, мутации в которых приводят к развитию ДР.

Ген трансформирующего фактора роста бета-1 (*TGFBI*) локализован в 5q31, кодирует белок, также известный как кератоэпителин. Данный полипептид экспрессируется эпителиальными клетками роговицы, а также кератоцитами в строме роговицы. Функцией данного белка является образование фибрилл и взаимодействие с коллагеном, ламинином и фибронектином, поддержание гомеостаза внеклеточного матрикса. Различные варианты мутаций в этом гене приводят к развитию решетчатой дистрофии I типа (MIM#122200), гранулярной дистрофии I типа (MIM#121900), гранулярной дистрофии II (MIM#607541), дистрофии базальной мембраны эпителия (MIM#121820), дистрофии Рейса–Бюклера (MIM#608470) и дистрофии Тила–Бенке (MIM#602082) [1, 5, 10, 11].

Развитие гранулярной дистрофии II типа связано с мутацией в гене, кодирующем белок гелсолин. Функцией данного протеина является удаление избытка актиновых нитей из плазмы крови. Нарушение экспрессии гелсолина приводит к накоплению амилоида в сосудистом русле, коже, нервной ткани, а также в строме роговицы [5, 12, 13].

Дистрофия Месманна обусловлена мутацией в гене кератина (*KRT*), в частности кератина 3 (*KRT3*), кератина 12 (*KRT12*), экспрессируемых эпителиальными клет-

ками роговицы и играющих важную роль в нормальном функционировании этого слоя роговицы [5, 14, 15].

Экспрессия мутантного гена, кодирующего пренилтрансферазный домен-содержащий белок 1 (*UBIAD1*), обнаружена у пациентов с дистрофией Шнайдера. Данный белок участвует в метаболизме витамина К и кофермента Q [16].

Аутосомно-рецессивная мутация в гене, кодирующем белок *TACSTD-2*, обнаружена у пациентов с каплевидной студенистой ДР [1, 17].

Мутация в белке углеводной сульфотрансферазы 6, кодируемом геном *CHST6*, обнаружена у пациентов с пятнистой ДР [18].

Некоторые случаи эндотелиальной дистрофии Фукса, а также врожденная наследственная эндотелиальная дистрофия связаны с мутацией в гене, кодирующем трансмембранный белок-переносчик бикарбоната (*SLC4A11*). Данный ген расположен в хромосомном регионе 20p13 [5, 19, 20]. Ряд мутаций в гене, кодирующем гомеодомен-содержащий белок *ZEB1*, были обнаружены у пациентов с эндотелиальной дистрофией Фукса и задней полиморфной ДР [21, 22].

Мутация в гене, кодирующем белок фосфоинозитидкиназу (*FYVE*), обнаружена у пациентов с крапчатой ДР [23]. Некоторые варианты эндотелиальной ДР Фукса с ранней манифестацией обусловлены мутацией в гене, кодирующем *COL8A2* [9]. Мутации в генах *FCD1*, *FCD2*,

*FCD3* и *FCD4* были обнаружены у пациентов с эндотелиальной дистрофией Фукса с поздней манифестацией заболевания [4, 9].

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. ДИАГНОСТИКА

Течение ДР может быть бессимптомным и стать случайной находкой при биомикроскопическом исследовании переднего отрезка глаза. Некоторые формы ДР проявляются болью, светобоязнью, ощущением инородного тела, пациенты могут предъявлять жалобы на снижение зрения. Появление роговичного синдрома обусловлено развитием эрозий роговицы практически при всех эпителиальных и эпителиально-стромальных формах ДР. Боль более выражена в утреннее время, что связано со сниженной слезопродукцией в ночные часы и, как следствие, дезэпителизацией роговицы при открывании глаз после пробуждения. Заболевание, как правило, двустороннее. Исключение составляет задняя полиморфная ДР, которая может проявляться только на одном глазу. Краткая клиническая картина ДР представлена в *таблице*.

При большинстве вариантов ДР имеет место снижение остроты зрения. Некоторые дистрофии, такие как дистрофия Месманна, крапчатая дистрофия, проявляются в детском возрасте, медленно прогрессируют, не сильно снижая остроту зрения. Другие дистрофии, в частности эндотелиальная дистрофия Фукса, имеют

Таблица

#### Клиническая характеристика дистрофий роговицы

Table

#### Clinical characteristics of corneal dystrophy

Дистрофии роговицы (альтернативные названия) Corneal dystrophy (alternative names)	Манифестация заболевания The age of manifestation	Острота зрения Visual acuity	Биомикроскопическая картина Biomicroscopy
Эпителиальные и субэпителиальные дистрофии роговицы Epithelial and subepithelial corneal dystrophy			
Дистрофия базальной мембраны эпителия (рис. 1, 2) Epithelial basement membrane corneal dystrophy (Fig. 1, 2)	Старше 30 лет Over third decade	Иногда снижена Sometimes reduced	Микроцисты, буллы, «карты», «отпечатки пальцев», «точки» [24] Microcysts, bulls, «maps», «fingerprints», «dots»
Дистрофия рецидивирующей эрозии роговицы Epithelial recurrent erosion dystrophies	Детский возраст Childhood	Иногда снижена Sometimes reduced	Эрозия роговицы [25] Epithelial erosions [25]
Дистрофия Месманна (ювенильная наследственная эпителиальная ДР) Meesmann corneal dystrophy (juvenile epithelial corneal dystrophy)	Ранний детский возраст Childhood	Очень редко снижена Rarely reduced	Точечные круглые или овальные помутнения эпителия [14] Dotted round or oval opacities of the epithelium [14]
Субэпителиальная мукоидная дистрофия роговицы Subepithelial mucoid dystrophy of the cornea	Детский возраст Childhood	Прогрессирующее снижение зрения Progressive visual impairment	Субэпителиальные помутнения [26] Subepithelial opacities [26]
Эпителиальная дистрофия Лиса (рис. 3) Lisch epithelial corneal dystrophy (Fig. 3)	Детский возраст Childhood	Иногда снижена Rarely reduced	Помутнения эпителия различных паттернов [27] Epithelial opacities [27]

Продолжение таблицы см. на стр. 42

Дистрофии роговицы (альтернативные названия) Corneal dystrophy (alternative names)	Манифестация заболевания The age of manifestation	Острота зрения Visual acuity	Биомикроскопическая картина Biomicroscopy
Желатинозная каплевидная дистрофия роговицы (студенистая каплевидная ДР) Gelatinous drop-like corneal dystrophy	Детский возраст, реже старше 20 лет Childhood, rarely second decade	Прогрессирующее снижение зрения Progressive visual impairment	Узелковые субэпителиальные депозиты амилоидоподобного вещества [17] Nodular subepithelial deposits of amyloid-like substance [17]
Эпителиально-стромальные дистрофии роговицы <i>TGFβ1</i> Epithelial-Stromal Dystrophies <i>TGFβ1</i>			
Решетчатая дистрофия I типа и варианты (III, IIIA, IV типы) (рис. 4) Lattice corneal dystrophy (III, III A types) (Fig. 4)	Детский возраст Childhood	Прогрессирующее снижение зрения Progressive visual impairment	Разветвленные структуры, линии в оптической зоне чаще с прозрачной периферией [28] Branched structures, lines in the optical zone, often with transparent periphery [28]
Решетчатая дистрофия II типа (семейный амилоидоз финский тип) Lattice dystrophy type II (familial amyloidosis Finnish type)	С 30–40 лет From 30–40 years	Медленное снижение к 60 годам Slow decline by age 60	Тонкие, редкие линии, распространяются с периферии в центр [28] Thin, sparse lines, spreading from the periphery to the center [28]
Гранулярная дистрофия I типа (зернистая ДР I типа, узелковая ДР, дистрофия Грену) (рис. 5, 6) Granular dystrophy type I (granular type I, nodular Greenough dystrophy) (Fig. 5, 6)	Детский возраст Childhood	Прогрессирующее снижение зрения Progressive vision loss	Беловатые зернистые помутнения на фоне прозрачной роговицы больше выраженные в центральной зоне [29] Whitish granular opacities against the background of a transparent cornea, more pronounced in the central zone [29]
Гранулярная дистрофия II типа (дистрофия Авеллино, или зернисто-решетчатая ДР) Granular dystrophy type II (Avellino dystrophy, or granular cribriform)	С 10–20 лет From 10–20 years	Медленное прогрессирующее снижение зрения Slow progressive vision loss	Различной формы зернистые, линейные помутнения в передней строме роговицы [30] Granular, linear opacities of various shapes in the anterior stroma of the cornea [30]
Дистрофия Рейса – Бюклера (дистрофия боуменовской мембраны, гранулярная дистрофия III типа) Reis – Bückler dystrophy (Bowman's membrane dystrophy, granular dystrophy type III)	С раннего детства Childhood	Прогрессирующее снижение зрения Progressive vision loss	Нерегулярные отдельные, затем сливные картообразные помутнения в слое Боумена, стромы, достигающие до лимба [31] Irregular separate, then confluent card-like opacities in Bowman's layer, stroma reaching the limbus [31]
Дистрофия Тила – Бенке (дистрофия по типу «медовых сот») Thiel – Behnke dystrophy («honeycomb» corneal dystrophy)	С 10–20 лет From 10–20 years	Незначительное снижение зрения Slight decrease in vision	Помутнения в слое Боумена в виде «сот» [32] Opacities in Bowman's layer in the form of «honeycombs» [32]
Стромальные дистрофии роговицы Stromal corneal dystrophies			
Пятнистая дистрофия роговицы (макулярная ДР) Macular corneal dystrophy (macular dystrophy)	Чаще с раннего детства Childhood	В итоге значительное снижение зрения The result is a significant decrease in vision	Зернистые помутнения на фоне изменения роговицы по типу «матового стекла» [18] Granular opacities against the background of ground glass changes in the cornea [18]
Дистрофия Шнайдера Schneider's dystrophy	В раннем возрасте Early childhood	Прогрессирующее снижение зрения Progressive vision loss	Субэпителиальные кристаллические включения, позже приобретающее кольцевидную формы, к 30 годам появляется arcus senilis [16] Subepithelial crystalline inclusions, later becoming ring-shaped; by the age of 30, arcus senilis appears [16]

Продолжение таблицы см. на стр. 43

Дистрофии роговицы (альтернативные названия) Corneal dystrophy (alternative names)	Манифестация заболевания The age of manifestation	Острота зрения Visual acuity	Биомикроскопическая картина Biomicroscopy
Врожденная стромальная дистрофия роговицы Congenital stromal corneal dystrophy	Внутриутробный период Intrauterine period	Низкая острота зрения Low visual acuity	Диффузные симметричные помутнения роговицы с белесоватыми чешуйчатыми стромальными включениями [1] Diffuse symmetrical opacities of the cornea with whitish scaly stromal inclusions [1]
Крапчатая дистрофия роговицы (ДР Франсуа – Нитенса) Mottled corneal dystrophy (François-Nietens corneal dystrophy)	С рождения from birth	Высокая острота зрения high visual acuity	Двусторонние, мелкие, плоские, серо-белые, овальные или круглые помутнения по всей строме роговицы [23] Bilateral, small, flat, grey-white, oval or round opacities throughout the corneal stroma [23]
Задняя аморфная дистрофия роговицы Posterior amorphous corneal dystrophy (PACD)	С раннего детства Early childhood	Незначительно снижена Visual acuity is slightly reduced	Диффузные бело-серые помутнения более выраженные в задних слоях стромы [1] Diffuse white-gray opacities more pronounced in the posterior layers of the stroma [1]
Преддесцеметовая дистрофия роговицы Pre-Descemet corneal dystrophy	Чаще с 30 лет More often from 30 years old	Высокая High visual acuity	Очаговые, мелкие, полиморфные помутнения в задних слоях стромы перед Десцеметовой мембраной [1] Focal, small, polymorphic opacities in the posterior layers of the stroma in front of Descemet's membrane [1]
<b>Эндотелиальные дистрофии</b> Endothelial dystrophies			
Эндотелиальная дистрофия Фукса (эндотелиальная ДР) (рис. 7) Fuchs endothelial dystrophy (endothelial dystrophy) (Fig. 7)	Различная, но обычно с 40 лет Varies, but usually from 40 years old	Прогрессирующее снижение зрения Progressive decrease in vision	Утолщение Десцеметовой мембраны, урежение и атрофия эндотелия, отек, буллы [4] Thickening of Descemet's membrane, thinning and atrophy of the endothelium, edema, bullae [4]
Задняя полиморфная дистрофия роговицы Posterior polymorphic corneal dystrophy	С раннего детства Early childhood	Редко прогрессирующее снижение зрения Rarely progressive vision loss	Одиночные и сгруппированные серо-белые помутнения Десцеметовой мембраны, эндотелиальные полосы, окруженные чешуйчатым материалом [33] Single and grouped gray-white opacities of Descemet's membrane, endothelial streaks surrounded by scaly material [33]
Врожденная наследственная эндотелиальная дистрофия роговицы Congenital hereditary endothelial corneal dystrophy	С рождения From birth	Низкая острота зрения Low visual acuity	Диффузное помутнение роговицы по типу «матового стекла» на фоне очаговых серых «пятен», утолщение роговицы в 3–4 раза [34] Diffuse opacification of the cornea of the «frosted glass» type against the background of focal gray «spots», thickening of the cornea by 3–4 times [34]
X-сцепленная эндотелиальная дистрофия роговицы X-linked corneal endothelial dystrophy	С рождения From birth	У мужчин – низкое зрение Men have low vision	Мутная молочная роговица у мужчин, кратероподобные эндотелиальные клетки у женщин (бессимптомное носительство) [35] Cloudy milky cornea in men, crater-like endothelial cells in women (asymptomatic carriers) [35]





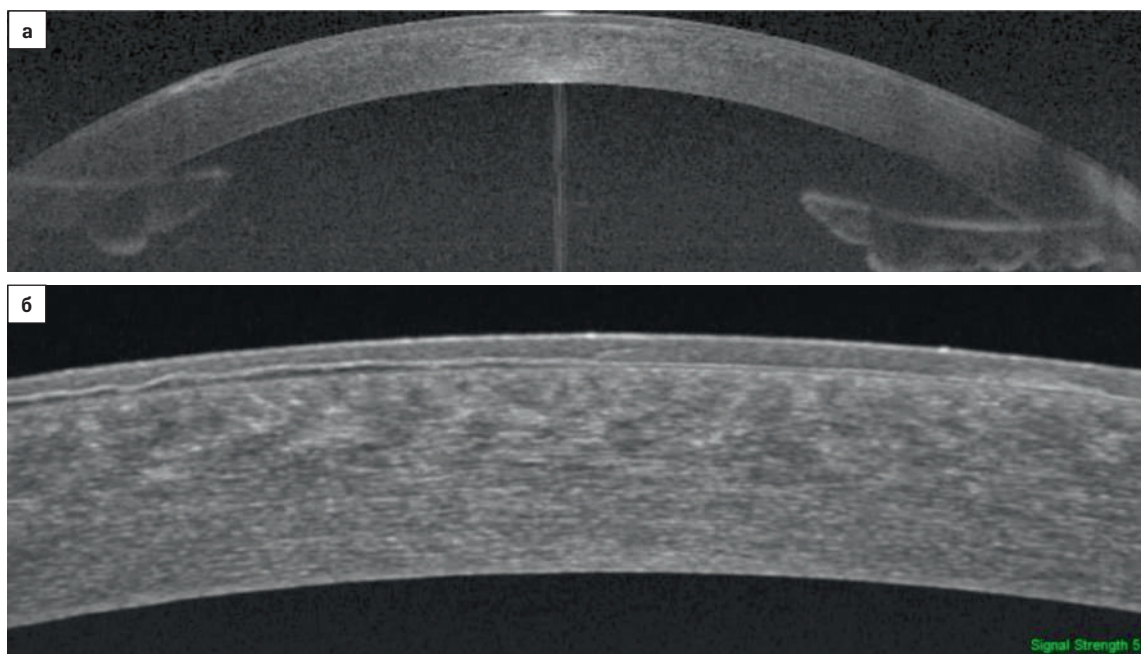
**Рис. 1.** Дистрофия базальной мембраны эпителия (фото авторов)  
**Fig. 1.** Dystrophy of epithelium basement membrane (photo by the authors)

тенденцию к более быстрому прогрессированию и требуют своевременного хирургического вмешательства.

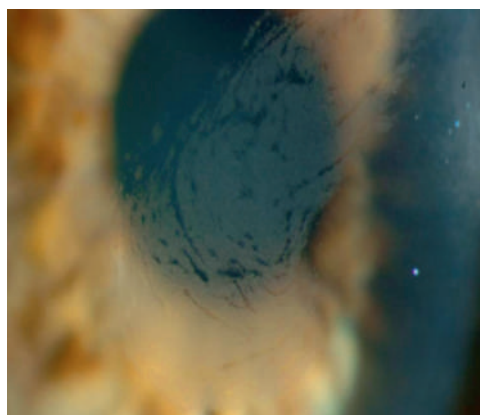
В основном диагноз является клиническим, выставляется на основании биомикроскопии роговицы при осмотре за щелевой лампой.

Использование оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего отрезка глаза позволяет в ряде случаев отдифференцировать клинически схожие формы ДР. Так, на снимках ОКТ роговицы высокого разрешения визуализация Боуменовой мембраны в виде гиперрефлективной полоски с «зубчатыми» линиями, обращенными в сторону эпителия, больше характерна для дистрофии Тила – Бенке. В то время как при эпителиально-стромальной дистрофии Рейса – Бюклера определяется непрерывная, четко очерченная ровная тонкая полоса в области Боуменовой мембраны, что наглядно отражена на *рисунке 8* [8].

Кроме того, использование ОКТ переднего отрезка становится незаменимым инструментом в планиро-



**Рис. 2.** Радиальные срезы ОКТ переднего отрезка глаза пациентов при дистрофии базальной мембраны эпителия (фото авторов)  
**Fig. 2.** OCT radial sections of the anterior segment of patients with epithelium basement membrane dystrophy (photo by the authors)



**Рис. 3.** Дистрофия Лиша (фото авторов)  
**Fig. 3.** Lish dystrophy (photo by the authors)

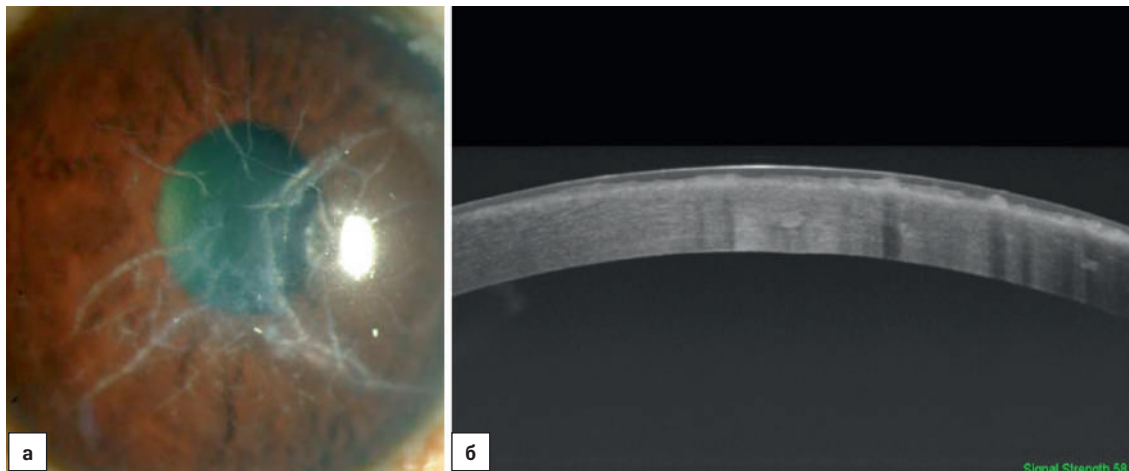


Рис. 4. Решетчатая дистрофия I типа: а) биомикроскопия роговицы пациента; б) радиальный срез ОКТ роговицы того же пациента (фото авторов)

Fig. 4. Lattice dystrophy type I: a) slit lamp biomicroscopy image of the patient's cornea; б) OCT radial section of the cornea of the same patient (photo by the authors)

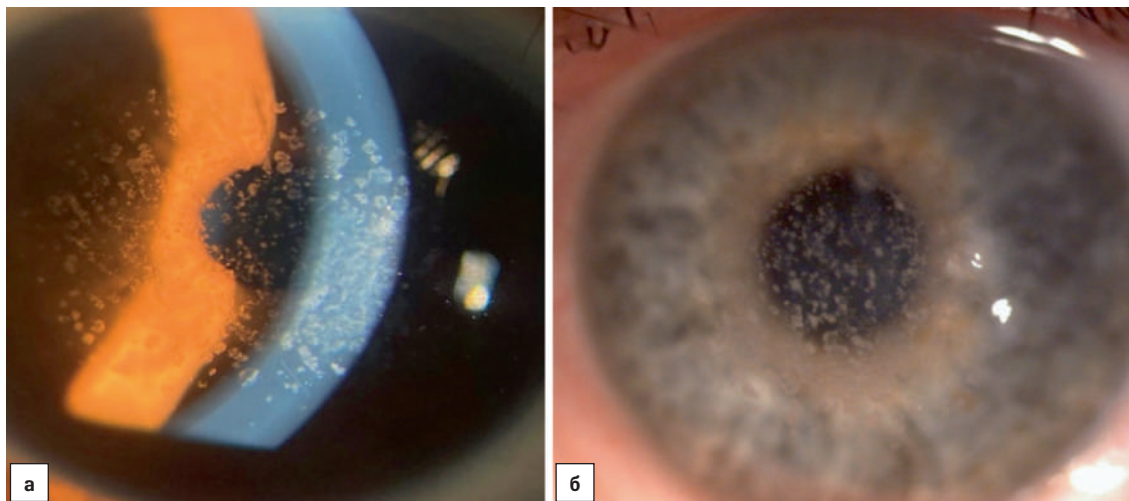


Рис. 5. Биомикроскопия роговицы у пациентов с гранулярной дистрофией I типа (фото авторов)

Fig. 5. Corneal biomicroscopy in patients with type I granular dystrophy (photo by the authors)

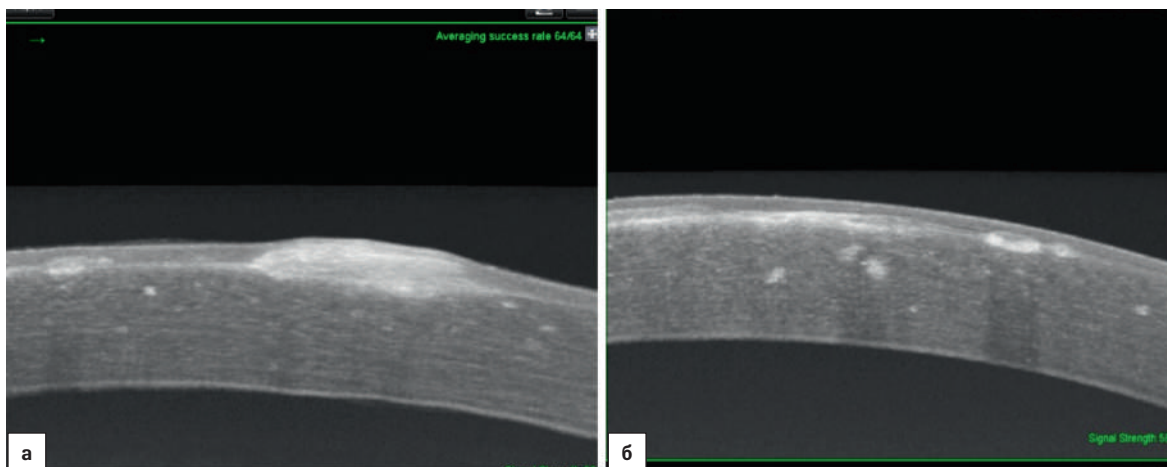


Рис. 6. Радиальные срезы ОКТ роговицы пациентов с гранулярной дистрофией I типа (фото авторов)

Fig. 6. OCT radial sections of the cornea of patients with type I granular dystrophy (photo by the authors)

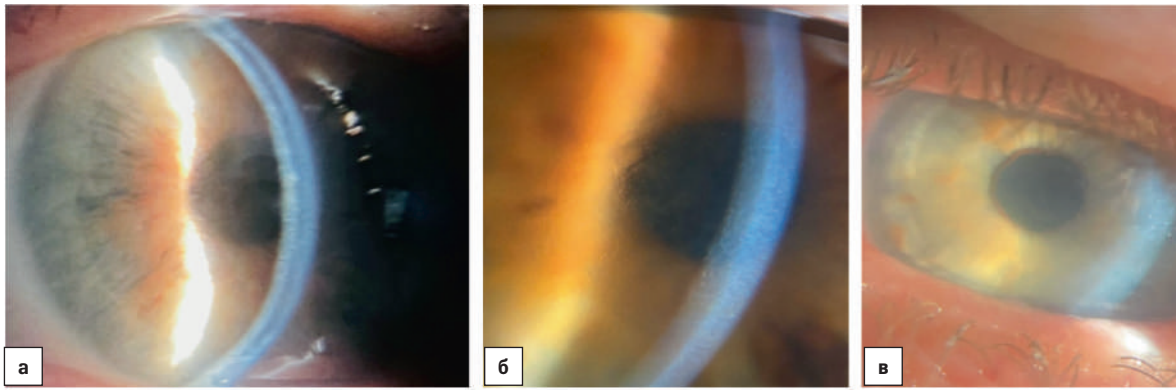


Рис. 7. Биомикроскопия роговицы пациентов с дистрофией Фукса (фото авторов)

Fig. 7. Corneal biomicroscopy of patients with Fuch's dystrophy (photo by the authors)

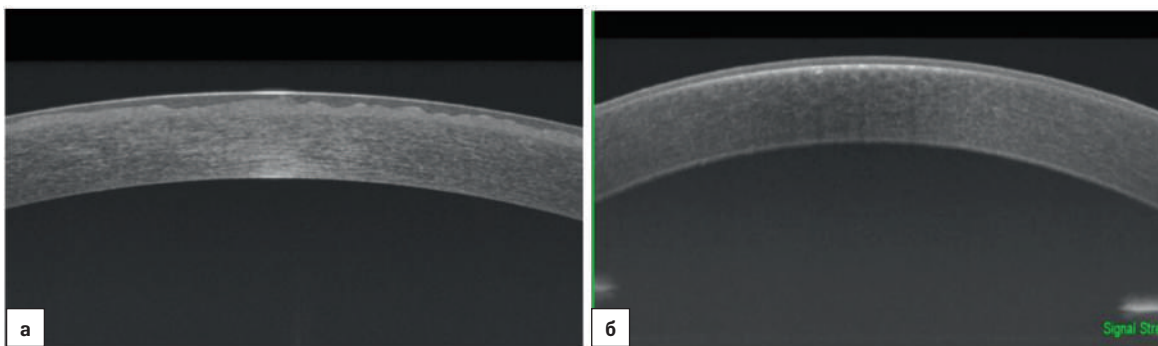


Рис. 8. Радиальный срез ОКТ роговицы: а) дистрофия Тила – Бенке; б) дистрофия Рейса-Бюклера (фото авторов)

Fig. 8. OCT radial sections of the cornea: а) Thiel – Behnke dystrophy; б) Reis – Buchler dystrophy (photo by the authors)

вании объема хирургических вмешательств, позволяя определять глубину поражения при стромальных и эпителиально-стромальных дистрофиях у пациентов.

Однако, очевидно, что только на основании клинической картины произвести точную дифференциальную диагностику форм ДР не всегда возможно. Гистологическое исследование, а также использование методов электронной микроскопии позволяет во многих случаях с высокой степенью прецизионности определить форму ДР. Но использование этих методов *in vivo* ограничено, применяется в основном в академических целях при исследовании биоптатов роговиц пациентов, подвергшихся кератопластике.

Использование методов молекулярно-генетического анализа позволяет в большинстве случаев точно диагностировать форму ДР 1-й и 2-й категории, но в современных реалиях применение данных методик не может быть рутинным, так как связано с высокими экономическими затратами на проведение исследования, недоступностью в ряде регионов медико-генетического консультирования.

## ЛЕЧЕНИЕ

Пациентам с бессимптомными или легкими случаями ДР рекомендуется регулярное наблюдение офтальмолога для своевременного обнаружения прогрессирования заболевания.

Симптоматическое лечение включает назначение увлажнителей, кератопротекторов, при выраженном болевом синдроме – использование нестероидных противовоспалительных препаратов, бандажных линз.

При эпителиально-стромальных и стромальных дистрофиях с преимущественной локализацией помутнения в передних слоях стромы может использоваться фототерапевтическая кератэктомия (ФТК) – как вариант более щадящей хирургии, позволяющей добиться высоких функциональных результатов при минимальных рисках и экономических затратах. На *рисунке 9* представлены фото роговицы пациента с гранулярной дистрофией роговицы в ранние и отдаленные сроки после операции.

При поражении более глубоких слоев стромы, вплоть до Десцеметовой мембраны, широкое применение получила глубокая передняя послойная кератопластика.

С появлением эндотелиальной кератопластики потребность в проникающих операциях уменьшилась из-за более быстрого восстановления, улучшения остроты зрения после хирургии и уменьшения риска отторжения трансплантата [36, 37].

Существует вероятность того, что после всех вариантов кератопластики может произойти рецидив дистрофии, требующий повторного лечения, что более вероятно при стромальных дистрофиях [38]. Так, сообщается, что риск развития рецидива решетчатой дистрофии





**Рис. 9.** Биомикроскопия роговицы пациента с гранулярной дистрофией I типа: а) до операции; б) на первый день после ФТК; в) через 1 месяц после ФТК (фото авторов)

**Fig. 9.** Slit lamp biomicroscopy image of the cornea of a patient with type I granular dystrophy: a) before surgery; б) on the first day after phototherapeutic keratectomy; в) 1 month after phototherapeutic keratectomy (photo by the authors)

через 9 лет после кератопластики составляет 60%, а гранулярная дистрофия может повториться в среднем через 2–3 года после операции. Следует отметить, что повторное лечение не всегда связано с рецидивом заболевания. У пациентов с эндотелиальной дистрофией Фукса повторная пересадка роговицы, скорее всего, вызвана отслойкой донорской роговицы, недостаточностью или потерей эндотелиальных клеток, а не прогрессированием дистрофии [39].

Другие методы, которые используются в настоящее время или могут быть внедрены в будущем, включают использование генной или ферментной терапии, мезенхимальных стволовых клеток для замены дистрофических клеток, а также липидной терапии [40, 41]. Ингибиторы Rho-киназы могут быть использованы для снижения внутриглазного давления при дистрофиях, вызывающих симптомы глаукомы, а также для увеличения адгезии и репликации эндотелиальных клеток при эндотелиальных дистрофиях, таких как эндотелиальная дистрофия Фукса [41].

Поскольку ДР являются преимущественно генетическими заболеваниями, тем, кто планирует иметь детей, рекомендуется генетическое консультирование [5].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразие клинической картины и полиморфизм особенностей проявления заболевания не всегда позволяют верифицировать ту или иную форму ДР. Диагностика и лечение ДР должны быть направлены на оценку объема поражений ткани, рисков развития рецидива болезни и устранение основных жалоб пациента. Лечение должно обеспечивать максимальную зрительную реабилитацию пациента при минимизации хирургического вмешательства.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lin ZN, Chen J, Cui HP. Characteristics of corneal dystrophies: a review from clinical, histological and genetic perspectives. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(6): 904–913. doi: 10.18240/ijo.2016.06.20
- Хлебникова О.В., Дадали Е.Л. Алгоритм дифференциальной диагностики моногенных заболеваний роговицы. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2013;2: 41–43.

- [Khlebnikova OV, Dadali EL. Algoritm differentsialnoi diagnostiki monogennykh zabolevaniy rogovitsy. *Rossiiskaya pediatricheskaya oftalmologiya.* 2013;2: 41–43. (In Russ.)]
- Труфанов С.В., Текеева Л.Ю., Саловарова Е.П. и др. Дистрофии роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(5):118–125. [Trufanov SV, Tekeeva LYu, et al. Distrofii rogovitsy. *Vestnik oftalmologii.* 2018;134(5): 118–125. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma2018134051118
- Vedana G, Villarreal G, Jun AS. Fuchs endothelial corneal dystrophy: current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2016;10: 321–330. doi: 10.2147/OPHTH.S83467
- Klintworth GK. Corneal dystrophies. *Orphanet J Rare Dis.* 2009 Feb 23;4–7. doi: 10.1186/1750-1172-4-7.
- Малюгин Б.Э., Антонова О.П. Клинико-генетические аспекты наследственных дистрофий роговицы. *Офтальмохирургия.* 2015;(4): 97–100. [Malyugin BE, Antonova OP. Kliniko-geneticheskie aspekty nasledstvennykh distrofii rogovitsy. *Oftalmokhirurgiya.* 2015;(4): 97–100. (In Russ.)] doi: 10.25276/0235-4160-2015-4-97-100
- Laibson PR, Krachmer JH. Familial occurrence of dot (microcystic), map, fingerprint dystrophy of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1975;14(5): 397–399.
- Orr A, Sube MP, Marcadier, et al. Mutations in theUBIAD1gene encoding a potential prenyltransferase are causal forSchnyder crystalline corneal dystrophy. *PLoS One.* 2007;2: 685. doi: 10.1371/journal.pone.0000685
- Weiss JS, Möller HU, Aldave AJ, et al. IC3D classification of corneal dystrophies – edition 2. *Cornea.* 2015; 34(2): 117–159. doi: 10.1097/ICO.0000000000000307
- Aldave AJ, Sonmez B. Elucidating the molecular genetic basis of the corneal dystrophies: are we there yet? *Arch Ophthalmol.* 2007;125(2): 177–186. doi: 10.1001/archophth.125.2.177
- Chao-Shern C, DeDionisio LA, Jang JH, Chan CC, Thompson V, Christie K, Nesbit MA, McMullen CBT. Evaluation of TGFBI corneal dystrophy and molecular diagnostic testing. *Eye (Lond).* 2019;33(6): 874–881. doi: 10.1038/s41433-019-0346-x
- Carrwik C, Stenevi U. Lattice corneal dystrophy, gelsolin type (Meretoja's syndrome). *Acta Ophthalmol.* 2009 Nov;87(8): 813–819. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01686.x
- Casal I, Monteiro S, Abreu C, Neves M, Oliveira L, Beirão M. Meretoja's Syndrome: Lattice Corneal Dystrophy, Gelsolin Type. *Case Rep Med.* 2017;2843417. doi: 10.1155/2017/2843417
- Allen EH, Atkinson SD, Liao H, et al. Allele-specific RNA silencing for the common keratin 12 founder mutation in Meesmann epithelial corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54: 494–502. doi: 10.1167/iovs.12-10528
- Irvine AD, Corden LD, Swensson O, Swensson B, Moore JE, Frazer DG, Smith FJ, Knowlton RG, Christophers E, Rochels R, Uitto J, McLean WH. Mutations in cornea-specific keratin K3 or K12 genes cause Meesmann's corneal dystrophy. *Nat Genet.* 1997 Jun;16(2): 184–187.
- Weiss JS. Visual morbidity in thirty-four families with Schnyder's corneal dystrophy. *Trans Am Soc Ophthalmol.* 2007;105: 1–30.

17. Ode T, Nishida K, Maeda N, et al. A spectrum of clinical manifestations of gelatinous drop-like corneal dystrophy in Japan. *J Ophthalmol.* 2004;137: 1081–1084. doi: 10.1016/j.ajo.2004.01.048
18. Akama TO, Nishida K, Nakayama J, et al. Macular corneal dystrophy type I and type II are caused by distinct mutations in a new sulphotransferase gene. *Nat Genet.* 2000;26: 237–241. doi: 10.1038/79987
19. Vithana EN, Morgan P, Sundaresan P, Ebenezer ND, Tan DT, Mohamed MD, Anand S, Khine KO, Venkataraman D, Yong VH, Salto-Tellez M, Venkatraman A, Guo K, Hemadevi B, Srinivasan M, Prajna V, Khine M, Casey JR, Inglehearn CF, Aung T. Mutations in sodium-borate cotransporter SLC4A11 cause recessive congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED2). *Nat Genet.* 2006 Jul;38(7): 755–757. doi: 10.1038/ng1824
20. Nanda GG, Alone DP. REVIEW: Current understanding of the pathogenesis of Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Mol Vis.* 2019;25: 295–310. eCollection 2019
21. Krafchak CM, Pawar H, Moroi SE, Sugar A, Lichter PR, Mackey DA, Mian S, Nairus T, Elnor V, Schteingart MT, Downs CA, Kijek TG, Johnson JM, Trager EH, Rozsa FW, Mandal MN, Epstein MP, Vollrath D, Ayyagari R, Boehnke M, Richards JE. Mutations in TCF8 cause posterior polymorphous corneal dystrophy and ectopic expression of COL4A3 by corneal endothelial cells. *Am J Hum Genet.* 2005 Nov;77(5): 694–708. doi: 10.1086/497348
22. Williams TM, Montoya G, Wu Y, Eddy RL, Byers MG, Shows TB. The TCF8 gene encoding a zinc finger protein (Nil-2-a) resides on human chromosome 10p11.2. *Genomics.* 1992 Sep;14(1): 194–196. doi: 10.1016/s0888-7543(05)80307-6
23. Can E, Kan E, Akgün Hİ. Clinical features and in vivo confocal microscopic imaging of fleck corneal dystrophy. *Semin Ophthalmol.* 2013;28: 239–241. doi: 10.3109/08820538.2012.760629
24. Buffault J, Zéboulon P, Liang H, Chiche A, Luzu J, Robin M, Rabut G, Labetoulle M, Labbé A, Baudouin C. Assessment of corneal epithelial thickness mapping in epithelial basement membrane dystrophy. *PLoS One.* 2020 Nov 25;15(11): e0239124. doi: 10.1371/journal.pone.0239124
25. Vahedi F, Chung DD, Gee KM, Chuephanich P, Aldave AJ. Epithelial Recurrent Erosion Dystrophy Secondary to COL17A1 c.3156C>T Mutation in a Non-white Family. *Cornea.* 2018 Jul;37(7): 909–911. doi: 10.1097/ICO.0000000000001619
26. Feder RS, Jay M, Yue BY, et al. Subepithelial mucinous corneal dystrophy. Clinical and pathological correlations. *Arch Ophthalmol.* 1993 Aug;111(8): 1106–1114. doi: 10.1001/archoph.1993.01090080102025
27. Kurbanyan K, Sejpal KD, Aldave AJ, et al. In vivo confocal microscopic findings in Lisch corneal dystrophy. *Cornea.* 2012 Apr;31(4): 437–441. doi: 10.1097/ICO.0b013e318239ad37
28. Kannabiran C, Klintworth GK. TGFBI gene mutations in corneal dystrophies. *Hum Mutat.* 2006 Jul;27(7): 615–625. doi: 10.1002/humu.20334
29. Seitz B, Behrens A, Langenbucher A, et al. Morphometric analysis of deposits in granular and lattice corneal dystrophy—histopathologic implications for phototherapeutic keratectomy. *Cornea.* 2004 May;23(4): 380–385. doi: 10.1097/00003226-200405000-00013
30. Banning CS, Kim WC, Randleman JB, et al. Exacerbation of Avellino corneal dystrophy after LASIK in North America. *Cornea.* 2006;25(4): 482–484. doi: 10.1097/01.icc.0000195949.93695.37
31. Liang Q, Pan Z, Sun X, Baudouin C, et al. Reis–Bücklers corneal dystrophy: a reappraisal using in vivo and ex vivo imaging techniques. *Ophthalmic Res.* 2014;51(4): 187–195. doi: 10.1159/000358805
32. Chen YJ, Chen JT, Lu DW, et al. In vivo corneal confocal microscopic findings and gene analysis of three patients with Thiel-Behnke corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol.* 2010 Feb;94(2): 262–264. doi: 10.1136/bjo.2009.165217
33. Aldave AJ, Ann LB, Frausto RF, et al. Classification of posterior polymorphous corneal dystrophy as a corneal ectatic disorder following confirmation of associated significant corneal steepening. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Dec;131(12): 1583–1590. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.5036
34. Aldahmesh MA, Khan AO, Meyer BF, et al. Mutational spectrum of SLC4A11 in autosomal recessive CHED in Saudi Arabia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Sep;50(9): 4142–4145. doi: 10.1167/iovs.08-3006
35. Schmid E, Lisch W, Philipp W, et al. A new, X-linked endothelial corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2006 Mar;141(3): 478–487. doi: 10.1016/j.ajo.2005.10.020.
36. Okumura N, Hayashi R, Koizumi N. Perspective of Future Potent Therapies for Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Open Ophthalmol J.* 2018 Jul;12: 154–163. doi: 10.2174/1874364101812010154
37. Feizi S. Corneal endothelial cell dysfunction: etiologies and management. *Ther Adv Ophthalmol.* 2018 Jan-Dec;7(10): 2515841418815802. doi: 10.1177/2515841418815802
38. Lewis DR, Price MO, Feng MT, Price FW. Recurrence of Granular Corneal Dystrophy Type 1 After Phototherapeutic Keratectomy, Lamellar Keratoplasty, and Penetrating Keratoplasty in a Single Population. *Cornea.* 2017 Oct;36(10): 1227–1232. doi: 10.1097/ICO.0000000000001303
39. Boruchoff SA, Weiner MJ, Albert DM. Recurrence of posterior polymorphous corneal dystrophy after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 1990 Mar;109(3): 323–328. doi: 10.1016/s0002-9394(14)74559-3
40. Rowsey TG, Karamichos D. The role of lipids in corneal diseases and dystrophies: a systematic review. *Clin Transl Med.* 2017 Dec;6(1): 30. doi: 10.1186/s40169-017-0158-1
41. Moshirfar M, Parker L, Birdsong OC, Ronquillo YC, Hofstedt D, Shah TJ, Gomez AT, Hoopes PCS. Use of Rho kinase Inhibitors in Ophthalmology: A Review of the Literature. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2018 Fall;7(3): 101–111.

**Информация об авторах**

**Карине Хачатуровна Титоян**, к.м.н., врач-офтальмолог; oko-ufa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3529-3491>  
**Ренат Ильдарович Хикматуллин**, врач-офтальмолог; naglovinrenat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6288-3724>  
**Эмин Логманович Усубов**, к.м.н., заведующий отделением хирургии роговицы и хрусталика, emines.us@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1008-1516>  
**Искандер Дамирович Валишин**, врач-офтальмолог; iskander0796@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0016-6353>

**Information about the author**

**Karine K. Titoyan**, PhD, ophthalmologist, oko-ufa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3529-3491>  
**Renat I. Khikmatullin**, ophthalmologist, naglovinrenat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6288-3724>  
**Emin L. Usubov**, PhD, Head of Corneal and Cataract Surgery Department, emines.us@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1008-1516>  
**Iskander D. Valishin**, ophthalmologist, iskander0796@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0016-6353>

**Вклад авторов:**

**К.Х. Титоян:** сбор и обработка материала, написание текста.  
**Р.И. Хикматуллин:** сбор и обработка материала.  
**Э.Л. Усубов:** разработка концепции и дизайна исследования, консультирование, редактирование.  
**И.Д. Валишин:** сбор и предоставление фотоматериала, написание текста.

**Author's contribution:**

**K.Kh. Titoyan:** data acquisition, analysis, drafting.  
**R.I. Khikmatullin:** collection and processing of the clinical material.  
**E.L. Usubov:** research concept and design, review, editing.  
**I.D. Valishin:** collection and processing of the clinical material.

**Финансирование:** Авторы не получили финансирование при проведении исследования и написании статьи.

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**Funding:** The authors received no specific funding for this work.

**Conflicts of interest:** None.

**Поступила:** 03.12.2023

**Переработана:** 18.12.2023

**Принята к печати:** 21.12.2023

**Originally received:** 03.12.2023

**Final revision:** 18.12.2023

**Accepted:** 21.12.2023