

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ КЕРАТОПЛАСТИКА ПРИ ВРОЖДЕННОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ: 2 СЛУЧАЯ В ОДНОЙ СЕМЬЕ

Терещенко А.В.¹, Демьянченко С.К.¹, Трифаненкова Я.М.¹

¹Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Калуга, e-mail: nauka@eye-kaluga.com

Клинические примеры: в сообщении представлено описание клинических случаев двух родных братьев с врожденной наследственной эндотелиальной дистрофией роговицы, наблюдавшихся в Калужском филиале МНТК «Микрохирургия глаза». Два брата с диагнозом «CHED-синдром» были прооперированы в различные возрастные периоды и с применением различных технологий. У младшего брата трансплантация десцеметовой мембраны в возрасте 6 лет привела к значительному уменьшению толщины роговицы. Аналогичная операция у старшего брата в возрасте 16 лет также привела к значительному снижению толщины роговицы, однако менее выраженному в сравнении с динамикой резорбции отека. Помимо этого, были выявлены изменения передней поверхности роговицы в виде иррегулярности боуменовской мембраны. У старшего брата задняя послойная кератопластика с ультратонким трансплантатом в возрасте 12 лет привела к менее выраженным изменениям толщины роговицы, но иррегулярности роговицы не отмечалось. Таким образом, трансплантация десцеметовой мембраны со слоем эндотелиальных клеток при CHED-синдроме характеризуется большей резорбцией отека стромы роговицы, чем при UTFS-dsek; трансплантация десцеметовой мембраны, выполняемая на ранних сроках, характеризуется восстановлением физиологической толщины роговицы; трансплантация десцеметовой мембраны, проведенная на поздних сроках, может приводить к развитию иррегулярности на уровне боуменовской мембраны в ранние сроки послеоперационного периода. Требуется дальнейшее подтверждение полученных результатов на большем клиническом материале.

Ключевые слова: эндотелиальная дистрофия роговицы, CHED-синдром, десцеметовая мембрана, послойная кератопластика.

ENDOTHELIAL KERATOPLASTY IN CONNECTED HEREDITARY ENDOTHELIAL DYSTROPHY: 2 CASES IN ONE FAMILY

Tereshchenko A.V.¹, Demyanchenko S.K.¹, Trifanenkova Y.M.¹

¹Kaluga branch The S.Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Ministry of Health of Russia, Kaluga, e-mail: nauka@eye-kaluga.com

Clinical examples: the report presents a clinical case of two brothers with congenital hereditary corneal endothelial dystrophy, having been observed at the Kaluga branch of the Eye Microsurgery MNTK. Two brothers diagnosed with CHED syndrome were operated with help of different technologies and at different age periods. For a younger brother, transplantation of Descemet membrane at the age of 6 was resulted in a significant reduction in corneal thickness. A similar operation for an older brother at the age of 16 also led to a significant decrease in the thickness of the cornea. However, this decrease was less pronounced in comparison with the dynamics of edema resorption, and changes in the anterior surface of the cornea in the form of Bowman membrane irregularity were also revealed. For the older brother, posterior layered keratoplasty with an ultrathin graft at the age of 12 was resulted in less pronounced changes in corneal thickness, but no corneal irregularities were observed. Thus, transplantation of Descemet membrane with a layer of endothelial cells in CHED syndrome is characterized by a greater resorption of corneal stromal edema than in UTFS-dsek; transplantation of Descemet membrane, performed in the early stages, is characterized by the restoration of the physiological thickness of the cornea; transplantation of Descemet membrane, which was performed at a later date, can lead to the development of irregularity at the level of the Bowman membrane in the early stages of the postoperative period. Further verification of the results having been obtained is required on a larger clinical material.

Keywords: endothelial corneal dystrophy, CHED syndrome, Descemet membrane, layered keratoplasty.

CHED-синдром – крайне редкое наследственное двустороннее аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся непрогрессирующим отеком роговицы с рождения. По

данным литературы, встречаемость данного заболевания составляет 3:100 000 новорожденных, в сочетании с врожденной глаукомой – 6:100 000 новорожденных [1].

Ранее CHED-синдром разделялся на две формы: аутосомно-доминантную (CHED-1) и аутосомно-рецессивную (CHED-2). Однако последние данные генетического анализа и обзор клинических данных подтвердили, что ранее называвшаяся аутосомно-доминантной CHED (первоначально CHED-1) является формой задней полиморфной дистрофии роговицы с ранним и тяжелым отеком. На основании обновлений Международной классификации дистрофий роговицы 2015 г. термин «CHED» теперь относится исключительно к аутосомно-рецессивному CHED (первоначально CHED-2) [1–3].

В литературе имеются сообщения взаимосвязи данного заболевания с миссенс-мутацией гена *slc4a11* на хромосоме 20, локусе p15, относящегося к группе генов SLC4 (*Solute carrier 4*), кодирующего 9 мембранных белков, преимущественно участвующих в транспорте бикарбоната (бикарбонатная буферная система). Белки SLC4 играют важную роль во многих режимах кислотно-основного гомеостаза [4, 5].

Мутации данного гена выявляются при врожденной наследственной эндотелиальной дистрофии, синдроме Харбояна и при ранней форме эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса. Молекулярное действие и роль данного гена в здоровой и больной роговице в настоящее время недостаточно изучены [6–8].

Первоначально сообщалось, что SLC4A11 (первоначально названный BTR1) транспортирует борат, связанный с Na⁺. Однако сегодня SLC4A11 считается многофункциональным транспортером, который опосредует поток H⁺, NH₃ [9–11]. Есть предположения, что продукты гена участвуют в регулировании уровней азота в тканях [4, 7, 12].

В зарубежной литературе имеются сообщения о сопутствующей врожденной глаукоме у пациентов с CHED-синдромом. Следует уточнить, что эндотелий роговицы и трабекулярная сеть имеют общее эмбриональное происхождение из нервного гребня концевых отделов нервного желобка [5, 13]. Однако, по данным других авторов, экспрессия SLC4A11 не была продемонстрирована в структурах, формирующих отток внутриглазной жидкости [3, 14].

Клинические примеры. В настоящем сообщении представлены клинические случаи двух родных братьев с врожденной наследственной эндотелиальной дистрофией роговицы, наблюдавшихся в Калужском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России.

Пациент С., 2004 года рождения (старший брат), наблюдается в клинике с возраста 5 месяцев. Причина обращения – помутнение роговиц обоих глаз сразу после рождения. При первичном обращении отмечались выраженный отек роговиц, утолщение оптического среза

роговицы (OD > OS), незначительное увеличение диаметра роговиц, передняя камера средней глубины, влага прозрачная, радужная оболочка структурная, хрусталик прозрачный. По данным пахиметрии толщина роговицы достигала 1006 мкм на правом глазу и 1010 мкм на левом, также выявлялось повышенное внутриглазное давление – 25 мм рт. ст. на правом и 27 мм рт. ст. на левом глазу, увеличенный диаметр роговицы: горизонтальный размер – 11,0 мм, вертикальный размер – 11,5 мм, что превышает возрастную норму. ПЗО: OD – 21,02 мм, OS – 20,98 мм. Кератометрия: OD AX: 5 -> 33,37; AX: 95 -> 37,00; OS AX: 180 -> 41,87; AX: 90 -> 45,62. При проведении УЗ-биомикроскопии определялась мезенхимальная ткань в углу передней камеры – гониодисгенез 1–2-й степени, глубина передней камеры составляла: OD – 3,34 мм, OS – 3,24 мм.

Пациенту был поставлен диагноз «врожденная глаукома, ассоциированная с дистрофией роговицы». В возрасте 7 месяцев была проведена антиглаукоматозная операция в связи с некомпенсированным внутриглазным давлением и клиническими проявлениями врожденной глаукомы. В послеоперационном периоде внутриглазное давление находилось в пределах нормы, данные ПЗО и диаметр роговицы увеличивались в пределах физиологических значений, однако отек и толщина роговиц обоих глаз оставались прежними. На основании двухстороннего симметричного характера процесса предположили наследственное заболевание роговицы, в связи с чем пациент был направлен на генетическое обследование.

Пациент наблюдался в Калужском филиале МНТК до 2-летнего возраста. При обследовании внутриглазное давление колебалось в пределах от 18 до 20 мм рт. ст., сохранялась прежняя толщина роговицы, которая по данным пахиметрии составляла 1050 мкм, сохранялся ее стромальный отек.

В дальнейшем, вплоть до 2014 г., пациент С. не посещал клинику, и очередной визит состоялся уже вместе с маленьким братом, рожденным в 2014 г., у которого выявлялась идентичная клиническая картина. Генетический анализ на тот момент так и не был проведен.

При обследовании в 2014 г. у пациента С. (старшего брата) по-прежнему определялся отек роговиц, более выраженный на правом глазу. Острота зрения с коррекцией правого глаза составляла 0,2, левого глаза – 0,8. По данным ОСТ определялись увеличенная толщина роговицы правого глаза до 1150 мкм, усиление рефлективности и утолщение на уровне боуеновой мембраны. По данным электронной микроскопии отмечались полиморфизм, полимегетизм клеток, преобладающий размер клеток составлял 400 нм. Было принято решение о проведении патогенетически обоснованного хирургического лечения.

В 2016 г. проведена задняя фемтолазерная послойная кератопластика с ультратонким трансплантатом на правом глазу. Через 1 месяц после операции скорректированная острота

зрения правого глаза повысилась до 0,4, толщина роговицы по данным ОСТ уменьшилась до 824 мкм (рис. 1а, 1б), при исследовании плотности эндотелиальных клеток их количество составило 2350 кл/мм². По данным компьютерной периметрии поле зрения правого глаза было в норме, обследование левого глаза затруднено. Субъективно пациент отмечал повышение четкости изображения и увеличение контрастности цветов.

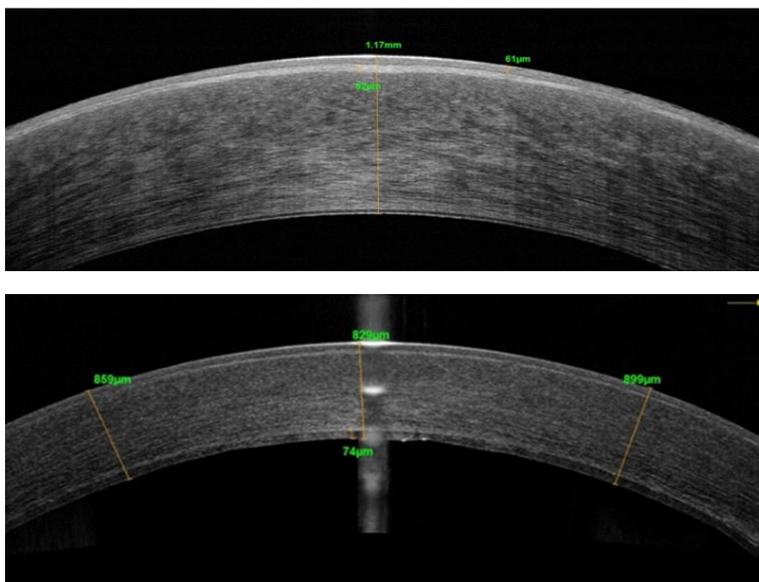


Рис. 1. Пациент С. ОСТ роговицы до (а) и через 1 месяц после (б) задней фемтолазерной послойной кератопластики с ультратонким трансплантатом на правом глазу

Пациент Е., 2014 года рождения, родной младший брат пациента С., поступил в клинику в возрасте 3 месяцев с идентичными жалобами матери на помутнение роговиц с рождения.

Биомикроскопически определялось незначительное увеличение диаметра роговицы, выявлялись стромальный отек, увеличенный оптический срез роговицы. Так же, как у брата, выявлялись клинические признаки врожденной глаукомы – повышенное внутриглазное давление до 25 мм рт. ст., увеличенный диаметр роговицы: горизонтальный размер – 11,5 мм, вертикальный размер – 11,5 мм, что превышает возрастную норму. ПЗО: OD – 20,95 мм, OS – 21,2 мм. При проведении УЗ-биомикроскопии определялась мезенхимальная ткань в углу передней камеры – гониодисгенез 1–2-й степени, глубина передней камеры составляла: OD – 3,34 мм, OS – 3,24 мм. Кератометрия: OD AX: 5 -> 43,5; AX: 95 -> 47,00 OS AX: 161 -> 43,25; AX: 71 -> 47,0. По данным ОСТ толщина роговицы обоих глаз составляла 1050 мкм. Пациенту был поставлен диагноз «эндотелиальная дистрофия роговицы, ассоциированная врожденная глаукома». В возрасте 6 месяцев проведена антиглаукоматозная операция на левом глазу в связи с отсутствием компенсации ВГД на фоне медикаментозной терапии.

В очередной раз оба брата появились в клинике уже в 2019 г. Выяснилось, что пациенты обращались в немецкую клинику, где был проведен молекулярно-генетический анализ гена SLC4A11, по результатам которого выявлены гетерозиготные мутации в экзоне 10 с.1237G>A, p.(Gly413Arg) и с.1361T>C, p.(Leu454Pro) в экзоне 11-го гена SLC4A11. Полученные данные позволили утвердиться в диагнозе «CHED-синдром».

В 2020 г. у пациента С. появились жалобы на ухудшение зрения левого глаза. При обследовании биомикроскопически отмечалось увеличение отека роговицы левого глаза; скорректированная острота зрения правого глаза составляла 0,5, левого глаза снизилась на 2 строчки и составила 0,6. По данным OCT роговицы толщина роговицы правого глаза составляла 824 мкм (толщина трансплантата 76 мкм), левого глаза – 1140 мкм.

Было принято решение о трансплантации десцеметовой мембраны со слоем эндотелиальных клеток. Через 1 месяц после операции острота зрения левого глаза повысилась на 1 строчку и составила 0,3 с коррекцией, субъективно пациент отмечал увеличение контрастности и яркости цветов. По данным OCT роговицы наблюдались значительное снижение ее толщины (до 643 мкм (рис. 2а, 2б)), фиброплазия боуеновой мембраны и усиление рефлексивности передних слоев стромы, также обращала на себя внимание выраженная иррегулярность боуеновой мембраны в виде ее складчатости, однако степень иррегулярности постепенно уменьшалась к сроку наблюдения 3 и 6 месяцев. Такую иррегулярность мы связываем с резкой резорбцией отека и невозможностью боуеновой мембраны к сокращению.

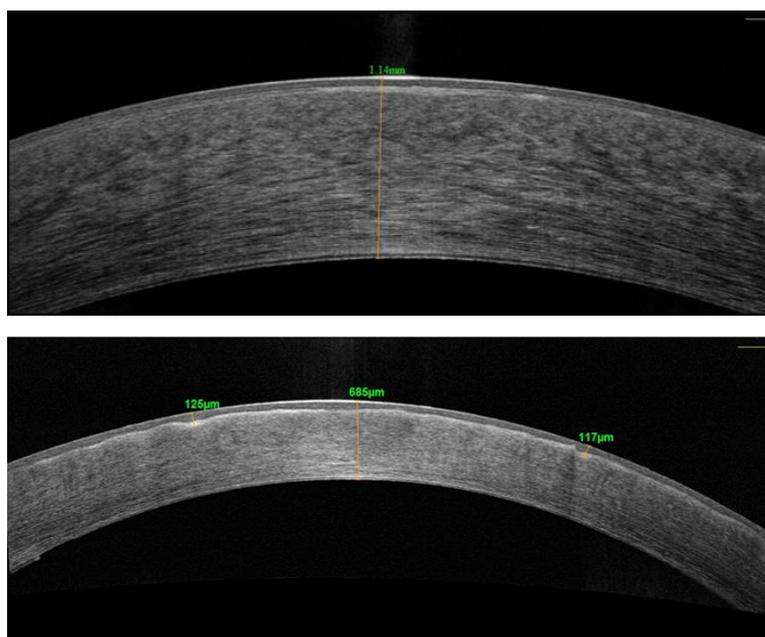


Рис. 2. Пациент С. OCT роговицы до (а) и через 1 месяц после (б) трансплантации десцеметовой мембраны со слоем эндотелиальных клеток

У пациента Е. (младшего брата) в 2020 г. в возрасте 6 лет отмечалось ухудшение зрения правого глаза, что сопровождалось увеличением степени отека роговицы. Было принято решение о проведении трансплантации десцеметовой мембраны. После операции толщина роговицы уменьшилась до 816 мкм, роговица стала оптически прозрачна. В послеоперационном периоде через 1 (рис. 3а, 3б) и через 3 месяца сохранялись утолщение и усиление рефлексивности на уровне боуеновой мембраны, однако ее иррегулярности, как у старшего брата, не выявлялось.

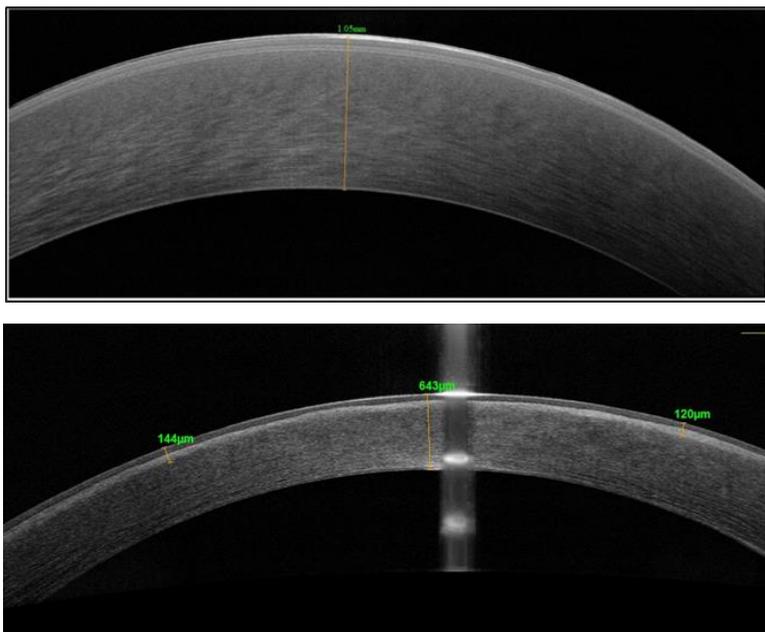


Рис. 3. Пациент Е. ОСТ роговицы до (а) и через 1 месяц после (б) трансплантации десцеметовой мембраны со слоем эндотелиальных клеток

В итоге два брата с диагнозом «CHED-синдром» были прооперированы в различные возрастные периоды и с применением различных технологий.

У младшего брата трансплантация десцеметовой мембраны в возрасте 6 лет привела к значительному уменьшению толщины роговицы. Аналогичная операция у старшего брата в возрасте 16 лет также привела к значительному снижению толщины роговицы, однако менее выраженному в сравнении с динамикой резорбции отека у младшего брата, а также выявлены изменения передней поверхности роговицы в виде иррегулярности боуеновой мембраны.

У старшего брата задняя послойная кератопластика с ультратонким трансплантатом в возрасте 12 лет привела к менее выраженным изменениям толщины роговицы, но иррегулярности роговицы не отмечалось.

Заключение. Таким образом, на основании анализа двух клинических случаев ведения пациентов с CHED-синдромом можно предположить, что:

- трансплантация десцеметовой мембраны со слоем эндотелиальных клеток при CHED-синдроме характеризуется большей резорбцией отека стромы роговицы, чем при UTFS-dsek;

- трансплантация десцеметовой мембраны, выполняемая на ранних сроках, характеризуется восстановлением физиологической толщины роговицы;

- трансплантация десцеметовой мембраны, проведенная на поздних сроках, может приводить к развитию иррегулярности на уровне боуменовой мембраны в ранние сроки послеоперационного периода.

Требуется дальнейшее подтверждение полученных результатов на большем клиническом материале.

Список литературы

1. Gee M.T., Kurtz I., Pannabecke T.L. Expression of SLC4A11 protein in mouse and rat medulla: a candidate transporter involved in outer medullary ammonia recycling. *Physiol. Rep.* 2019. no. 7 (10). e14089.1 DOI: 10.14814/phy2.14089.
2. Lopez I.A., Rosenblatt M.I., Kim C., Galbraith G.C., Jones S.M., Kao L., Newman D., Liu W., Yeh S., Pushkin A., Abuladze N., Kurtz I. Slc4a11 gene disruption in mice: cellular targets of sensorineuronal abnormalities. *J. Biol. Chem.* 2009. vol. 284. P. 26882-26896. DOI: 10.1074/jbc.M109.008102.
3. Babu L.K., Ranjan G., Arundhati S., Seema S., Shikha G., Radhika T. Delayed onset of congenital hereditary endothelial dystrophy due to compound heterozygous SLC4A11 mutations. *Indian J Ophthalmol.* 2016. no. 64 (7). P. 492-495. DOI: 10.4103/0301-4738.190100.
4. Parker M.D., Ourmozdi E.P., Tanner M.J. Human BTR1, a new bicarbonate transporter superfamily member and human AE4 from kidney. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001. vol. 282. P. 1103-1109. DOI: 10.1006/bbrc.2001.4692.
5. Patel S.P., Parker M.D. SLC4A11 and the Pathophysiology of Congenital Hereditary Endothelial Dystrophy. *Biomed Res Int.* 2015. vol. 475392. DOI: 10.1155/2015/475392.
6. Loganathan S.K., Schneider H.P., Morgan P.E., Deitmer J.W., Casey J.R. Functional assessment of SLC4A11, an integral membrane protein mutated in corneal dystrophies. *Am J. Physiol Cell Physiol.* 2016 vol. 1. no. 311 (5). P. 735-748. DOI: 10.1152/ajpcell.00078.2016.
7. Siddiqui S., Zenteno J.C., Rice A., Chacón-Camacho O., Naylor S.G., Rivera-de la Parra D., Spokes D.M., James N., Toomes C., Inglehearn C.F., Ali M. Congenital Hereditary Endothelial Dystrophy Caused by SLC4A11 Mutations Progresses to Harboyan Syndrome. *Cornea.* 2014. no. 33(3). P. 247-251. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000041.

8. Малюгин Б.Э., Борзенко С.А., Хлебникова О.В., Шурыгина М.Ф., Арбуханова П.М., Логинова А.Н., Полянская Е.Г., Антонова О.П. К вопросу о медико-генетическом консультировании при различных формах врожденной и наследственной офтальмопатологии // Офтальмохирургия. 2016. № 1. С. 63-67.
9. Vilas G.L., Loganathan S.K., Liu J., Riau A.K., Young J.D., Mehta J.S., Vithana E.N., Casey J.R. Transmembrane water-flux through SLC4A11: a route defective in genetic corneal diseases. *Hum Mol Genet.* 2013. vol. 15. no. 22 (22). P.4579-4590. DOI: 10.1093/hmg/ddt307.
10. Zhang W., Ogando D.G., Bonanno J.A., Obukhov A.G. Human SLC4A11 Is a Novel NH₃/H⁺ Co-transporter. *J. Biol Chem.* 2015. vol. 3. no. 290 (27). P.16894-16905. DOI: 10.1074/jbc.M114.627455.
11. Jalimarada S.S., Ogando D.G., Vithana E.N., Bonanno J.A. Ion Transport Function of SLC4A11 in Corneal Endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013. no. 54 (6). P.4330-4340. DOI: 10.1167/iovs.13-11929.
12. Park M., Li Q., Shcheynikov N., Zeng W., Muallem S. NaBC1 is a ubiquitous electrogenic Na⁺-coupled borate transporter essential for cellular boron homeostasis and cell growth and proliferation. *Mol. Cell.* 2004. vol. 16. P.331-341. DOI: 10.1016/j.molcel.2004.09.030.
13. Panahi-Bazaz M., Sharifipour F., Malekahmadi M. Modified Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty for Congenital Hereditary Endothelial Dystrophy. *J. Ophthalmic Vis Res.* 2014. no. 9 (4). P.522-525. DOI: 10.4103/2008-322X.150836 8.
14. Lenhart P.D., Evans C.T., Beck A.D., Lee W.B. Visual outcome after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty in an 8-month-old with congenital hereditary endothelial dystrophy. *J. AAPOS.* 2013. no. 17 (6). P. 637-639. DOI: 10.1016/j.jaapos.2013.08.005.