



КОРДАРОНОВАЯ КЕРАТОПАТИЯ И БОЛЕЗНЬ ФАБРИ. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

© Н. В. Ткаченко, С. Ю. Астахов, С. С. Папанян

ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

✧ Кордароновая кератопатия — лекарственно индуцированные изменения роговицы, развивающиеся со временем у большинства больных на фоне системной терапии кордароном (амиодароном). Состояние не угрожает существенным снижением зрительных функций и не требует отмены препарата. Схожие по виду внутриэпителиальные включения роговицы встречаются при приёме ряда других препаратов, а также при болезни Фабри, о чем следует помнить, проводя дифференциальную диагностику.

✧ *Ключевые слова:* кордароновая кератопатия; болезнь Фабри; вихревидная кератопатия; cornea verticillata; конфокальная томография.

CORDARONE KERATOPATHY AND FABRY DISEASE. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, TREATMENT

© N. V. Tkachenko, S. Yu. Astakhov, S. S. Papanyan

Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg

✧ Cordarone keratopathy corresponds to medically induced corneal changes developing with time in a majority of patients against the background of systemic cordarone (amiodarone) therapy. This condition does not threaten by substantial visual function decrease and does not demand medication withdrawal. Similar intraepithelial corneal inclusions may be found in treatment by several other medications, as well as in Fabry disease. This is to be reminded when considering differential diagnosis.

✧ *Key words:* cordarone keratopathy; Fabry disease; vortex keratopathy; cornea verticillata; confocal tomography.

Кордароновой (амиодароновой) кератопатией называют изменения роговицы, развивающиеся со временем на фоне системной терапии кордароном [1, 8]. Впервые очень похожее состояние было описано Флейшером в 1910 году [13]. Амиодарон (кордарон) был синтезирован позднее, в начале 60-х годов XX века. Данное заболевание не ведет к серьёзным последствиям в отношении зрительных функций, но может вызывать жалобы на светобоязнь, затуманивание зрения (в 10 % случаев), радужные круги вокруг источников света и ощущение инородного тела в течение дня. Считается, что через 6 месяцев лечения кордароном в дозировке более 200 мг в день изменения роговицы можно встретить у 70–100 % пациентов. А

чем выше его суточная доза, тем больше их выраженность и тем раньше их появление [1, 10].

Кордарон (амиодарон) относится к группе антиаритмических препаратов (III класс, ингибитор реполяризации). Несмотря на давнюю известность и сравнительно большое число побочных эффектов, он, по-прежнему, используется при ряде кардиопатологических состояний, поскольку по сей день не имеет полноценных аналогов. Препарат имеет уникальный механизм антиаритмического действия: наряду с блокадой калиевых каналов, обладает эффектами антиаритмиков I класса (блокада натриевых каналов), антиаритмиков IV класса (блокада кальциевых каналов) и неконкурентным бета-адреноблолирующим вли-

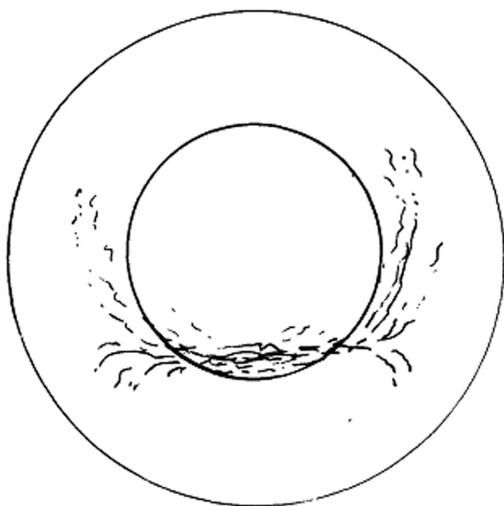


Рис. 1. Схематическое изображение локализации роговичных изменений при ККП

янием. Кроме того, кордарон оказывает антиангинальное действие, расширяя коронарные сосуды. По своей структуре он подобен тиреоидным гормонам. Содержание йода составляет около 37 % его молекулярной массы, это и обуславливает пигментированный характер индуцированных им отложений.

Нередко препарат назначают пожизненно. Со временем он склонен накапливаться внутриклеточно в составе лизосом в различных тканях и органах, включая глазное яблоко, что и обуславливает появление неврологических, желудочно-кишечных, кожных, сердечно-сосудистых расстройств.

Со стороны органа зрения преимущественно страдает роговица, но также описаны изменения хрусталика (субэпителиальные помутнения под передней капсулой у половины больных), макулярной зоны (хориоидальная неоваскуляризация) и даже диска зрительного нерва (отёк, папиллит, нейрооптикопатия) [33]. В последнем случае это может угрожать безвозвратной утратой зрительных функций. К счастью, подобные состояния

редки, встречаются с частотой 1,3–1,8 % и коррелируют с высокой дозировкой препарата (более 1000 мг/сут). При отмене кордарона внутриэпителиальные включения роговицы исчезают в течение 3–20 месяцев, но состояние зрительного нерва не всегда возвращается к норме.

При кордароновой кератопатии (ККП) могут поражаться все слои роговицы, вплоть до эндотелия, хотя в первую очередь, безусловно, страдает эпителий [11]. В ходе биомикроскопии у таких больных можно заметить типичные внутриэпителиальные мелкодисперсные депозиты жёлто-коричневого цвета с сероватым оттенком, формирующие в нижних отделах роговицы своеобразный рисунок. В самом начале это могут быть одиночные почти горизонтальные линии, проходящие между средней и нижней третью роговицы (где верхний край нижнего века контактирует с ней). В дальнейшем, при прогрессировании изменений, количество линий увеличивается, они приобретают зернистую структуру, разветвляются веерообразно от центральной точки в проекции открытой глазной щели и могут доходить до лимба (рис. 1). Поражение, как правило, билатеральные, но степень его выраженности может различаться. В зарубежной литературе встречаются следующие термины, характеризующие этот паттерн: *vortex keratopathy* (вихревидная кератопатия) и *cornea verticillata*. И действительно, отложения по виду могут напоминать вихревой поток, завиток морской раковины, кошачьи усы, верхушку или лист пальмы и т. п. (рис. 2, 3).

Считается, что появление внутриэпителиальных депозитов при ККП возникает вторично: из слёзных желез, аккумулирующих продукты метаболизма амиодарона, они попадают в слезу и прероговичную плёнку, а оттуда уже абсорбируются роговичным эпителием, где и задерживаются в составе липидосодержащих гранул лизосом.

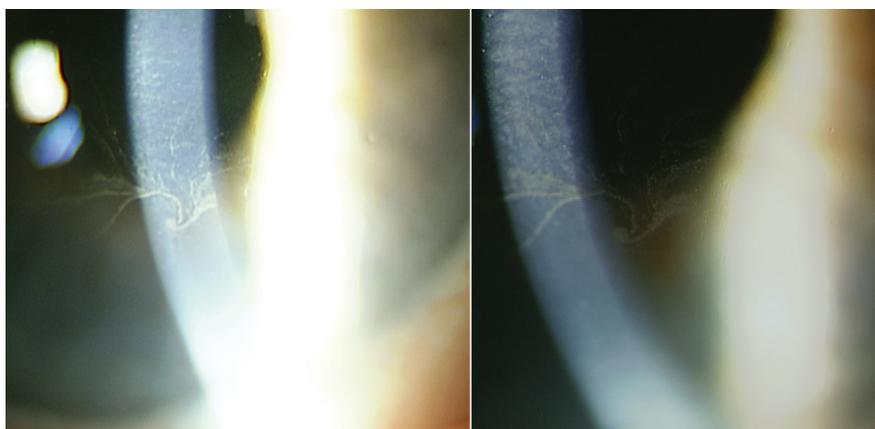


Рис. 2. Кордароновая кератопатия, II стадия

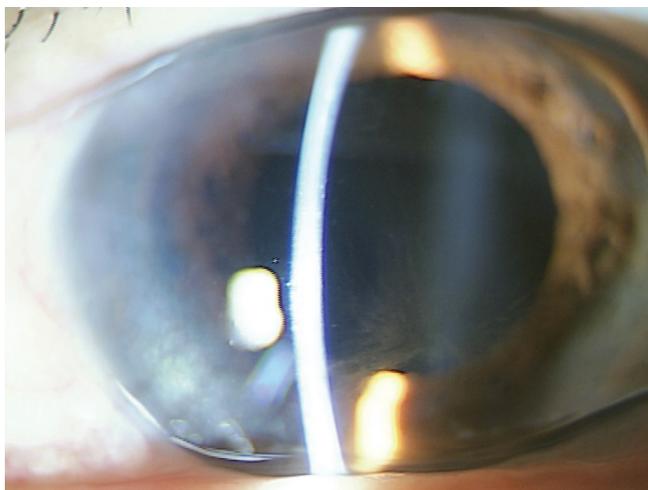


Рис. 3. Кордароновая кератопатия

Аналогичные изменения роговицы описаны не только вследствие приёма кордарона, но также при длительном лечении некоторыми другими препаратами, в частности хлорохином (делагил), напроксеном, ибупрофеном, индометацином, тамоксифеном, фенотиразином, сурамином и др. [2, 4, 31, 32, 36, 42]. Об этом следует помнить, собирая анамнез. Интенсивность патологических изменений роговицы при таких состояниях имеет дозозависимый эффект и может отражать потенциальный риск в отношении развития поражения сетчатки.

При электронной микроскопии внутриклеточные липидосодержащие депозиты обнаружены в базальном слое роговичного эпителия, конъюнктиве (эпителии и стенке сосудов) и хрусталике. При этом биомикроскопических изменений конъюнктивы не определяется, а на гистологическом уровне их всегда можно выявить, порой даже раньше, чем станут заметны первые признаки кератопатии. В ряде случаев это служит поводом для проведения диагностической биопсии конъюнктивы.

Патогенез развития лекарственно индуцированных внутриклеточных отложений в эпителиоцитах до конца не ясен. Полагают, что положительно заряженные метаболиты лекарственных средств свободно проходят через мембрану лизосом, но затем претерпевают ряд изменений, связываясь с белками и полярными липидами, что в дальнейшем не позволяет им выйти за пределы лизосомальной стенки и подвергнуться деградации.

В зависимости от степени выраженности патологических изменений Н. А. Miller в 1969 году предложил разделять ККП на три стадии [21]:

1. стадия — начальная: в нижней половине роговицы видны единичные нерезкие внутриэпителиальные линии;
2. стадия характеризуется увеличением числа линий с формированием типичного рисунка (по типу «кошачьих усов», «вихря» и пр.), но область роговицы в проекции зрачка они не затрагивают;
3. стадия: многочисленные внутриэпителиальные и интрастромальные отложения затрагивают область в проекции зрачка.

В тяжёлых случаях, при высоких дозах амиодарона (более 1000 мг/сут), отложения местами могут приобретать диффузный характер, вызывая участки помутнения передней стромы. Некоторые авторы относят эти изменения к четвертой стадии ККП.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В типичной ситуации не составляет труда, поскольку в ходе сбора анамнеза можно легко установить факт приёма одного из вышеперечисленных препаратов. Между тем, ранние проявления ККП следует отличать от одиночных линейных отложений жёлто-коричневых гранул пигмента, возникающих на топографически неоднородных

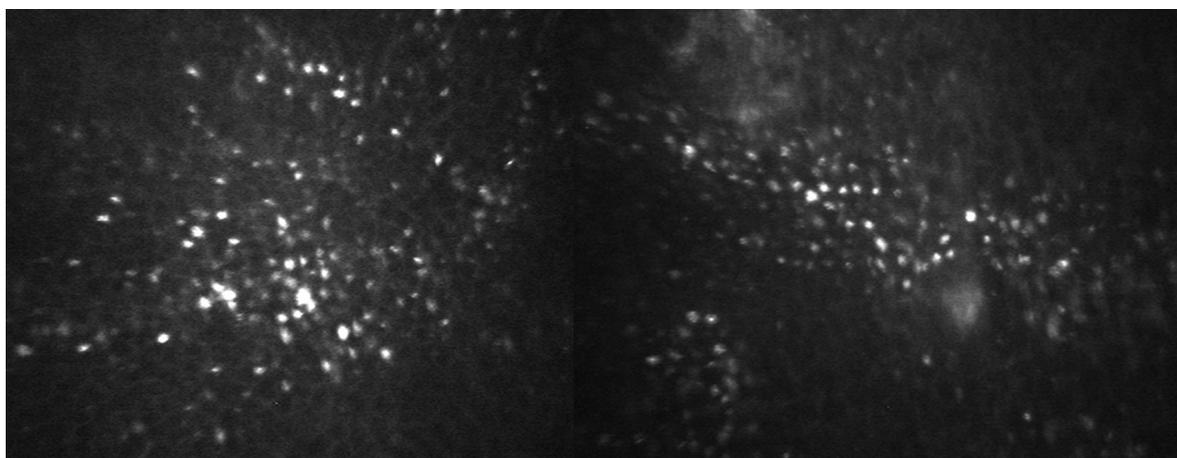


Рис. 4. Кордароновая кератопатия при конфокальной томографии на уровне базального эпителия видны неоднородно расположенные высокорекфлексивные разнокалиберные включения (Confoskan 4, NIPEK)

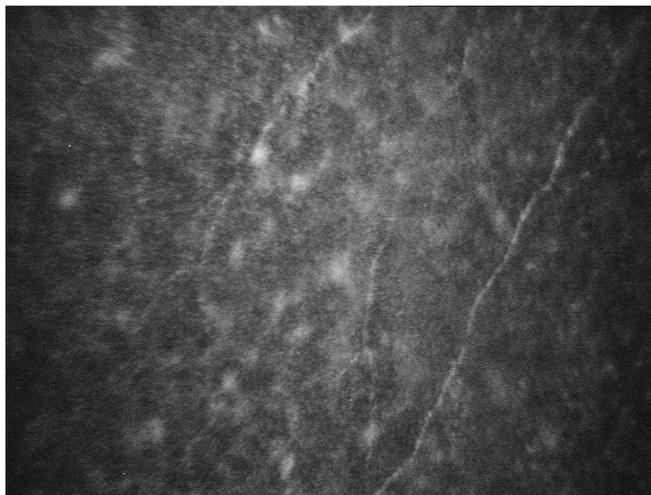


Рис. 5. Истончение субэпителиальных нервных волокон у больного с кордароновой кератопатией (Confoscan 4, NIDEK)



Рис. 6. Конфокальная томография роговицы: внутриклеточные однородные включения умеренной рефлексивности, расположенные диффузно на уровне базального эпителия у больного 35 лет с болезнью Фабри

участках роговицы. Такие отложения являются накоплением железа из слёзной жидкости и могут располагаться в проекции открытой глазной щели (линии Hudson-Stahli), вдоль вершины птеригиума (Stocker), в основании кератоконуса (кольцо Fleischer'a), кпереди от зоны шва у больных после кератопластики (Mannis), в области кераторефракционных вмешательств и пр. [3]

В случае необходимости возможно проведение конфокальной томографии роговицы, при которой хорошо визуализируются характерные гранулоподобные высокорекфлексивные включения, преимущественно расположенные на уровне базального эпителия, нередко встречается снижение прозрачности передней стромы, уменьшение плотности кератоцитов и некоторое обеднение субэпителиального нервного сплетения с повышением извитости нервных волокон (рис. 4, 5) [12].

Однако важно помнить о системном липидозе, который нередко дебютирует в молодом возрасте и сопровождается появлением *cornea verticillata* без анамнеза системной терапии одним из вышеуказанных препаратов. Речь идёт о болезни Андерсена-Фабри, которая обычно упоминается как болезнь Фабри и является редким (1:40000–117000), наследственным жизнеугрожающим заболеванием, сцепленным с X-хромосомой (Xq22). Как правило, данная патология своевременно не диагностируется, и первым проявлением становятся такие её последствия, как гипертрофия левого желудочка, кардиомиопатия, почечная недостаточность и ранние инсульты.

Болезнь Фабри является результатом генетической поломки (описано около 600 мутаций) и

дефицита лизосомального фермента, гидралазы, альфагалактозидазы А, вследствие чего происходит прогрессирующее внутриклеточное накопление гликофинголипидов в различных органах и тканях [25]. Этот процесс, среди прочего, затрагивает эндотелиальный слой сосудистой стенки, приводя в итоге к широкому спектру клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы, урогенитального тракта, нервной системы, костно-мышечного аппарата и кожи. Изменения сосудистой стенки с постепенным сужением её просвета и приводят в дальнейшем к ранним сердечно-сосудистым и цереброваскулярным кризам, включая окклюзию центральной артерии сетчатки [17, 26]. Электронная микроскопия позволяет визуализировать концентрично организованные патологические включения в составе лизосом, которые могут быть обнаружены в эпителиальных клетках конъюнктивы, роговицы, капсуле хрусталика, цилиарной мышце, сфинктере зрачка и фибробластах соединительнотканых структур [14]. Среди офтальмологических симптомов заболевания самыми частыми являются изменения роговицы (90 % случаев), также характерна патологическая извитость с расширением сосудов конъюнктивы и сетчатки (55–60 %), в половине случаев встречается заднекапсулярная катаракта с типичным рисунком в виде радиально расходящихся от центра спиц [30]. При болезни Фабри могут также встречаться нежные помутнения кремового цвета под передней капсулой хрусталика.

Самым ранним клиническим проявлением болезни Фабри является *cornea verticillata*, которая

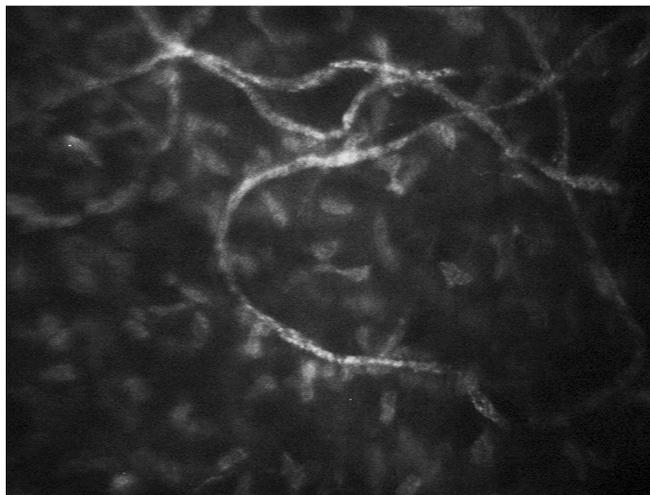


Рис. 7. Изменение толщины и ориентации нервных окончаний в поверхностных слоях стромы у больного с болезнью Фабри (Confoscan 4, NIDEK)

может быть обнаружена ещё в детском возрасте и является следствием внутриэпителиального отложения сфинголипидов. Эти изменения можно наблюдать у 95 % больных мужчин и 88 % женщин-носительниц дефектного гена. Данный признак описан Weicksel'ом в 1925 году как симптом болезни Андерсона — Фабри и подтвержден Franceschetti в 1968 году [15].

Выделяют классический и неклассический типы заболевания. Основными симптомами классического варианта, типичного для больных мужского пола, являются *cornea verticillata*, фебрильные кризы с выраженным болевым синдромом (периферическая нейропатия) и ангиokerатомы кожи [18]. Наряду с этим у больных зачастую имеется также тяжёлая сердечно-сосудистая патология, почечная недостаточность и неврологические расстройства. Поскольку заболевание наследуется по рецессивному типу, у женщин, как правило, системные проявления болезни развиваются позднее и имеют не такое тяжёлое течение. Тем не менее, при тщательном обследовании у них можно обнаружить периферическую нейропатию со снижением вибрационной чувствительности, нарушение функции почек с протеинурией, плохую переносимость физических нагрузок и типичные внутриклеточные изменения на уровне лизосом [37, 40].

Являясь наследственным заболеванием, болезнь Фабри проявляет себя в детском возрасте, но её симптомы своевременно не диагностируются, особенно у девочек [16, 24].

Диагноз болезни Фабри устанавливается при обнаружении резко сниженной активности альфа-галактозидазы А в плазме крови. Однако у

гетерозиготных пациенток может потребоваться генное типирование для выявления характерных мутаций. Это единственный надёжный метод верификации диагноза у таких больных, поскольку показатели активности фермента у них могут сильно варьировать. Окончательным подтверждением диагноза в сложных клинических случаях (хроническая почечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка у молодых пациентов при отсутствии других причин) может быть биопсия [28, 35]. В работе S.Nakao с соавторами болезнь Фабри была подтверждена у 1,2% больных, проходящих гемодиализ по поводу тяжёлой почечной недостаточности [23].

В лечении болезни Фабри используется симптоматическая и фермент-заместительная терапия, которая позволяет снизить болевой синдром и стабилизировать функцию сердца и почек [4, 22]. В соответствии с современными подходами фермент-заместительная терапия показана не только больным мужчинам с клиническими проявлениями заболевания, но также женщинам-носительницам и детям на доклинической стадии, поскольку она способна предотвратить развитие поражения внутренних органов [20]. Это единственный эффективный и доступный метод лечения на сегодняшний день [9]. Чем раньше установлен диагноз и начато лечение, тем лучше прогноз в отношении развития тяжёлой сердечной и почечной недостаточности. По показаниям таким пациентам проводится трансплантация почки, но донорский орган может быть также со временем поражён. Поэтому в наши дни ведётся поиск других методов фармакологического воздействия в лечение этого заболевания [27, 41].

С помощью конфокальной томографии можно дифференцировать проявления болезни Фабри от лекарственно индуцированной кератопатии [19, 38]. В обоих случаях определяются высокорефлективные внутриклеточные депозиты на уровне базального эпителия роговицы [12]. На томограммах роговицы при ККП внутриэпителиальные включения располагаются ближе к базальному слою, более неоднородны по размерам, рефлективность их выше (рис. 4, 5, 6).

ЛЕЧЕНИЕ КОРДАРОНОВОЙ КЕРАТОПАТИИ

В типичном случае ККП специфической терапии не требуется, возможно назначение кератопротекторов и препаратов «искусственной слезы». Противопоказаний к хирургическому лечению катаракты нет. Отмена амиодарона не

показана, однако при присоединении поражения диска зрительного нерва это становится необходимым во избежание безвозвратной потери зрительных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кордароновая кератопатия является одним из примеров обратимых лекарственно индуцированных состояний [5], может проявляться преходящим затуманиванием зрения и не требует отмены препарата. Наличие cornea verticillata при отсутствии специфической системной терапии требует исключения болезни Фабри.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дактаравичене Е. Ю., Лукошявичюте А. И., Вашкелене И. И. и соавт. Амидароновая кератопатия: Метод. Рекомендации. Каунас, 1985; 1–10.
2. Ahn J., Wee W. R., Lee J. H., et al. Vortex keratopathy in a patient receiving vandetanib for non-small cell lung cancer. *Korean J Ophthalmol.* 2011;25 (5): P.355–7.
3. Barraquer-Somers E., Chan C. C., Green W. R. Corneal epithelial iron deposition. *Ophthalmology.* 1983;90 (6): P.729–34.
4. Beck M. Agalsidase alfa for the treatment of Fabry disease: new data on clinical efficacy and safety. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9 (2): P.255–61.
5. Chew E., Ghosh M., McCulloch C. Amiodarone-induced cornea verticillata. *Can J Ophthalmol.* 1982;17 (3): P.96–9.
6. Chong E. M., Campbell R. J., Bourne W. M. Vortex keratopathy in a patient with multiple myeloma. *Cornea.* 1997;16 (5): P.592–4.
7. Ciancaglini M., Carpineto P., Zuppari E., et al. In vivo confocal microscopy of patients with amiodarone-induced keratopathy. *Cornea.* 2001;20 (4): P.368–73.
8. D'Amico D. J., Kenyon K. R., Ruskin J. N. Amiodarone keratopathy: drug-induced lipid storage disease. *Arch Ophthalmol.* 1981;99 (2): P.257–61.
9. Desnick R. J., Brady R., Barranger J. et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003;138 (4): P.338–46.
10. Dovie J. M., Gurwood A. S. Acute onset of halos and glare: bilateral corneal epithelial edema with cystic eruptions — atypical presentation of amiodarone keratopathy. *Optometry.* 2006;77 (2): P.76–81.
11. Erdurmus M., Selcoki Y., Yagci R., et al. Amiodarone-induced keratopathy: full-thickness corneal involvement. *Eye Contact Lens.* 2008;34 (2): P.131–2.
12. Falke K., Büttner A., Schittkowski M. et al. The microstructure of cornea verticillata in Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy: a confocal laser-scanning microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009; 247 (4): P.523–34.
13. Fleischer B. Über eine eigenartige bisher nicht bekannte Hornhauttrübung Albrecht Von. *Graefes Arch Ophthalmol.* 1910;77: P.136–140.
14. Font R. L., Fine B. S. Ocular pathology in fabry's disease. Histochemical and electron microscopic observations. *Am J Ophthalmol.* 1972;73 (3): P.419–30.
15. Franceschetti A. T. Cornea verticillata (Gruber) and its relation to Fabry's disease (angiokeratoma corporis diffusum). *Ophthalmologica.* 1968;156 (3): P.232–8.
16. Hopkin R. J., Bissler J., Banikazemi M. et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 2008;64 (5): P.550–5.
17. Hughes D. A., Mehta A. B. Vascular complications of Fabry disease: enzyme replacement and other therapies. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94 (447):28–33; discussion 9–10.
18. Massi D., Martinelli F., Battini M. L. et al. Angiokeratoma corporis diffusum (Anderson-Fabry's disease): a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14 (2): P.127–30.
19. Mastropasqua L., Nubile M., Lanzini M. et al. Corneal and conjunctival manifestations in Fabry disease: in vivo confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol.* 2006;141 (4): P.709–18.
20. Mehta A., Ricci R., Widmer U. Et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004;34 (3):236–42.
21. Miller H. A. Keratopatie consecutive au traitement par cordarone. *Bull Soc ophthalmol.* 1969;69: P.1059–1060.
22. Morel C. F., Clarke J. T. The use of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in the treatment of Fabry disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9 (5): P.631–9.
23. Nakao S., Kodama C., Takenaka T. et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int.* 2003;64 (3):801–7.
24. Ramaswami U., Whybra C., Parini R. et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006;95 (1):86–92.
25. Samiy N. Ocular features of Fabry disease: diagnosis of a treatable life-threatening disorder. *Surv Ophthalmol.* 2008 Jul-Aug;53 (4): P.416–23.
26. Sher N. A., Letson R. D., Desnick R. J. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol.* 1979;97 (4): P.671–6.
27. Shin S. H., Murray G. J., Kluepfel-Stahl S. et al. Screening for pharmacological chaperones in Fabry disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;359 (1): P.168–73.
28. Smid B. E., van der Tol L., Cecchi F. et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol.* 2014;177 (2): P.400–8.
29. Sodi A., Ioannidis A. S., Mehta A. et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91 (2): P.210–214.
30. Sodi A., Bini A., Mignani R. et al. Subfoveal choroidal neovascularization in a patient with Fabry's disease. *Int Ophthalmol.* 2009;29 (5): P.435–7.

31. Szmyd L. Jr, Perry H. D. Keratopathy associated with the use of naproxen. *Am J Ophthalmol.* 1985;99 (5): P.598.
32. Teich S. A., Handwerger S., Mathur-Wagh U. et al. Toxic keratopathy associated with suramin therapy. *N Engl J Med.* 1986; 29;314 (22): P.1455–6.
33. Turdumambetova G., Bredehorn T., Duncker G. I. Ocular side-effects associated with amiodarone therapy. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2005;222 (6): P.485–92.
34. van der Tol L., Cassiman D., Houge G., et al. Uncertain diagnosis of fabry disease in patients with neuropathic pain, angiokeratoma or cornea verticillata: consensus on the approach to diagnosis and follow-up. *JIMD Rep.* 2014;17: P.83–90.
35. van der Tol L., Svarstad E., Ortiz A. et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2015;114 (2): P.242–7.
36. Wälinder P. E., Gip L., Stempa M. Corneal changes in patients treated with clofazimine. *Br J Ophthalmol.* 1976;60 (7): P.526–8.
37. Wang R. Y., Lelis A., Mirocha J. et al. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med.* 2007;9 (1): P.34–45.
38. Wasielica-Poslednik J., Pfeiffer N., Reinke J., et al. Confocal laser-scanning microscopy allows differentiation between Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249 (11): P.1689–96.
39. Wijburg F. A., Bénichou B., Bichet D. G. et al. Characterization of early disease status in treatment-naïve male paediatric patients with fabry disease enrolled in a randomized clinical trial. *PLoS One.* 2015;10 (5): e0124987.
40. Wilcox W. R., Oliveira J. P., Hopkin R. J. et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008;93 (2): P.112–28.
41. Yam G. H., Bosshard N., Zuber C. et al. Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006;290 (4): C1076–82.
42. Yeh S., Fine H. A., Smith J. A. Corneal verticillata after dual anti-epidermal growth factor receptor and anti-vascular endothelial growth factor receptor 2 therapy (vandetanib) for anaplastic astrocytoma. *Cornea.* 2009;28 (6): P.699–702.
5. Chew E., Ghosh M., McCulloch C. Amiodarone-induced cornea verticillata. *Can J Ophthalmol.* 1982;17 (3): P.96–9.
6. Chong E. M., Campbell R. J., Bourne W. M. Vortex keratopathy in a patient with multiple myeloma. *Cornea.* 1997;16 (5): P.592–4.
7. Ciancaglini M., Carpineto P., Zuppari E., et al. In vivo confocal microscopy of patients with amiodarone-induced keratopathy. *Cornea.* 2001;20 (4): P.368–73.
8. D'Amico D. J., Kenyon K. R., Ruskin J. N. Amiodarone keratopathy: drug-induced lipid storage disease. *Arch Ophthalmol.* 1981;99 (2): P.257–61.
9. Desnick R. J., Brady R., Barranger J. et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003;138 (4): P.338–46.
10. Dovie J. M., Gurwood A. S. Acute onset of halos and glare: bilateral corneal epithelial edema with cystic eruptions — atypical presentation of amiodarone keratopathy. *Optometry.* 2006; 77 (2): P.76–81.
11. Erdurmus M., Selcoki Y., Yagci R., et al. Amiodarone-induced keratopathy: full-thickness corneal involvement. *Eye Contact Lens.* 2008;34 (2): P.131–2.
12. Falke K., Büttner A., Schittkowski M. et al. The microstructure of cornea verticillata in Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy: a confocal laser-scanning microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009; 247 (4): P.523–34.
13. Fleischer B. Über eine eigenartige bisher nicht bekannte Hornhauttrübung Albrecht Von. *Graefes Arch Ophthalmol.* 1910;77: P.136–140.
14. Font R. L., Fine B. S. Ocular pathology in fabry's disease. Histochemical and electron microscopic observations. *Am J Ophthalmol.* 1972;73 (3): P.419–30.
15. Franceschetti A. T. Cornea verticillata (Gruber) and its relation to Fabry's disease (angiokeratoma corporis diffusum). *Ophthalmologica.* 1968;156 (3): P.232–8.
16. Hopkin R. J., Bissler J., Banikazemi M. et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 2008;64 (5): P.550–5.
17. Hughes D. A., Mehta A. B. Vascular complications of Fabry disease: enzyme replacement and other therapies. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94 (447):28–33; discussion 9–10.
18. Massi D., Martinelli F., Battini M. L. et al. Angiokeratoma corporis diffusum (Anderson-Fabry's disease): a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14 (2): P.127–30.
19. Mastropasqua L., Nubile M., Lanzini M. et al. Corneal and conjunctival manifestations in Fabry disease: in vivo confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol.* 2006;141 (4): P.709–18.
20. Mehta A., Ricci R., Widmer U. et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004;34 (3):236–42.
21. Miller H. A. Keratopatie consecutive au traitement par cordarone. *Bull Soc ophthalmol.* 1969;69: P.1059–1060.
22. Morel C. F., Clarke J. T. The use of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in the treatment of Fabry disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9 (5): P.631–9.

REFERENCES

1. Daktaravichene E. Yu., Lukoshyavichyute A. I., Vashkelene I. I. i soavt. Amiodaronovaya keratopatiya: Metod. Rekomendatsii [Amiodaronese keratopathy: Method. Recommendations]. Kaunas, 1985; 1–10.
2. Ahn J., Wee W. R., Lee J. H., et al. Vortex keratopathy in a patient receiving vandetanib for non-small cell lung cancer. *Korean J Ophthalmol.* 2011;25 (5): P.355–7.
3. Barraquer-Somers E., Chan C. C., Green W. R. Corneal epithelial iron deposition. *Ophthalmology.* 1983;90 (6): P.729–34.
4. Beck M. Agalsidase alfa for the treatment of Fabry disease: new data on clinical efficacy and safety. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9 (2): P.255–61.

23. Nakao S., Kodama C., Takenaka T. et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int.* 2003;64 (3):801–7.
24. Ramaswami U., Whybra C., Parini R. et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006;95 (1):86–92.
25. Samiy N. Ocular features of Fabry disease: diagnosis of a treatable life-threatening disorder. *Surv Ophthalmol.* 2008 Jul-Aug;53 (4): P.416–23.
26. Sher N.A., Letson R.D., Desnick R.J. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol.* 1979;97 (4): P.671–6.
27. Shin S.H., Murray G.J., Kluepfel-Stahl S. et al. Screening for pharmacological chaperones in Fabry disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;359 (1): P.168–73.
28. Smid B.E., van der Tol L., Cecchi F. et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol.* 2014; 177 (2): P. 400–8.
29. Sodi A., Ioannidis A.S., Mehta A. et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91 (2): P.210–214.
30. Sodi A., Bini A., Mignani R. et al. Subfoveal choroidal neovascularization in a patient with Fabry's disease. *Int Ophthalmol.* 2009;29 (5): P.435–7.
31. Szymyd L. Jr, Perry H.D. Keratopathy associated with the use of naproxen. *Am J Ophthalmol.* 1985;99 (5): P.598.
32. Teich S.A., Handwerger S., Mathur-Wagh U. et al. Toxic keratopathy associated with suramin therapy. *N Engl J Med.* 1986; 29; 314 (22): P.1455–6.
33. Turdumambetova G., Bredehorn T., Duncker G.I. Ocular side-effects associated with amiodarone therapy. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2005; 222 (6): P. 485–92.
34. van der Tol L., Cassiman D., Houge G., et al. Uncertain diagnosis of fabry disease in patients with neuropathic pain, angiokeratoma or cornea verticillata: consensus on the approach to diagnosis and follow-up. *JIMD Rep.* 2014; 17: P.83–90.
35. van der Tol L., Svarstad E., Ortiz A. et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2015; 114 (2): P. 242–7.
36. Wälinder P.E., Gip L., Stempa M. Corneal changes in patients treated with clofazimine. *Br J Ophthalmol.* 1976;60 (7): P.526–8.
37. Wang R. Y., Lelis A., Mirocha J. et al. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med.* 2007; 9 (1): P.34–45.
38. Wasielica-Poslednik J., Pfeiffer N., Reinke J., et al. Confocal laser-scanning microscopy allows differentiation between Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249 (11): P. 1689–96.
39. Wijburg F.A., Bénichou B., Bichet D.G. et al. Characterization of early disease status in treatment-naïve male paediatric patients with fabry disease enrolled in a randomized clinical trial. *PLoS One.* 2015;10 (5): e0124987.
40. Wilcox W.R., Oliveira J.P., Hopkin R.J. et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008; 93 (2): P. 112–28.
41. Yam G.H., Bosshard N., Zuber C. et al. Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006;290 (4): C1076–82.
42. Yeh S., Fine H.A., Smith J.A. Corneal verticillata after dual anti-epidermal growth factor receptor and anti-vascular endothelial growth factor receptor 2 therapy (vandetanib) for anaplastic astrocytoma. *Cornea.* 2009; 28 (6): P. 699–702.

Сведения об авторах:

Астахов Сергей Юрьевич — д. м. н., профессор, зав. каф. офтальмологии с клиникой. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Ткаченко Наталья Викторовна — к. м. н., ассистент кафедры офтальмологии с клиникой. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: natalyatkachenko@yandex.ru.

Папаян Санасар Сурикович — кл. ординатор. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8.

Astakhov Sergey Yur'yevich — MD, PhD, professor. Ophthalmology Department. Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg.

197022, Saint Petersburg, Lva Tolstogo St., 6–8.
E-mail: astakhov73@mail.ru.

Tkachenko Natal'ya Viktorovna — MD, PhD, assistant professor. Ophthalmology Department. Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg.

197022, Saint Petersburg, Lva Tolstogo St., 6–8.
E-mail: natalyatkachenko@yandex.ru.

Papanyan Sanasar Surikovich — ophthalmologist. Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg. 197022, Saint Petersburg, Lva Tolstogo St., 6–8.