

# Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития кератоконуса и патологических изменений зрительного нерва и сетчатки

Подтынных Е.В., врач-офтальмолог<sup>1</sup>;

Комаровских Е.Н., д.м.н., профессор<sup>2</sup>;

Трегубов В.Г., д.м.н., зав. отд. кардиологии<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Краснодарский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 350012, Российская Федерация, Краснодар, ул. Красных партизан, 6;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, Российская Федерация, Краснодар, ул. Седина, 4;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; 350012, Российская Федерация, Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

**Для цитирования:** Подтынных Е.В., Комаровских Е.Н., Трегубов В.Г. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития кератоконуса и патологических изменений зрительного нерва и сетчатки. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(3):43-53.

## Резюме

В сообщении приведены данные, подтверждающие гипотезу о влиянии недифференцированной дисплазии соединительной ткани организма на риск возникновения кератоконуса и развитие патологических изменений зрительного нерва и сетчатки при этом.

**ЦЕЛЬ.** Сравнительное изучение морфометрических параметров зрительного нерва и сетчатки у пациентов с кератоконусом в зависимости от наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

**МЕТОДЫ.** 186 пациентам с верифицированным диагнозом кератоконуса (186 глаз) была проведена оптическая когерентная томография заднего сегмента глаз. На основании полученных результатов сформированы 3 клинические группы и проведен сравнительный анализ морфометрических параметров зрительного нерва и сетчатки. В 1-ю группу вошли 40 пациентов (40 глаз), имеющих выраженные изменения морфометрических параметров зрительного нерва и сетчатки, во 2-ю группу — 50 пациентов (50 глаз) с незначительными отклонениями от нормы. В группу сравнения вошли 96 пациентов (96 глаз) без каких-либо изменений на глазном дне, по данным оптической когерентной томографии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) была статистически высокодостоверно меньше, чем у пациентов других групп (80,15±1,29 против

91,70±1,09 и 95,50±0,81 мкм соответственно) (1-2  $p \leq 0,0001$ ; 1-3  $p \leq 0,0001$ ; 2-3  $p = 0,003$ ). Толщина СНВС по отдельным сегментам (SNIT) у пациентов 1-й группы также была статистически значимо меньше. Были выявлены достоверные различия в объеме экскавации диска зрительного нерва и площади нейроретинального пояса. Достоверных различий в среднем и вертикальном размерах экскаваций диска зрительного нерва между пациентами разных клинических групп выявлено не было. Пациенты 1-й группы, в отличие от представителей 2-й группы и группы сравнения, имели достоверно меньшие размеры ДЗН (1,712±0,059 мкм против 1,825±0,047 и 1,966±0,036 мкм соответственно) (1-2  $p = 0,04$ ; 1-3  $p = 0,0001$ ; 2-3  $p = 0,01$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Недифференцированная дисплазия соединительной ткани является не учитываемым в настоящее время фактором риска развития кератоконуса и патологических изменений диска зрительного нерва и сетчатки. Пациенты с кератоконусом на фоне соединительнотканной дисплазии нуждаются, помимо «золотого» стандарта лечения, в проведении нейротекторной и коллагенстабилизирующей терапии и диспансерном наблюдении.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кератоконус, морфометрические изменения, диск зрительного нерва, сетчатка, оптическая когерентная томография.

## Для контактов:

Комаровских Елена Николаевна, e-mail: [Komarovskih\\_e.n@mail.ru](mailto:Komarovskih_e.n@mail.ru)

## ENGLISH

## Undifferentiated connective tissue dysplasia as a risk factor of keratoconus development and pathological changes of optic nerve and retina

ПОДТЫННЫХ Е.В., M.D.<sup>1</sup>;

КОМАРОВСКИХ Е.Н., Med.Sc.D., Professor<sup>2</sup>;

ТРЕГУБОВ В.Г., Med.Sc.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Krasnodar branch of the The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 6 Red partisans Str., Krasnodar, Russian Federation, 350012;

<sup>2</sup>Federal State Educational Institution of Higher Education Budget of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kuban State Medical University, Russian Federation, 4 Sedin Str., Krasnodar, Russian Federation, 350063;

<sup>3</sup>State budgetary institution "Regional clinical hospital № 2", Russian Federation, 6 Red partisans Str., Krasnodar, Russian Federation, 350012.

*Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.*

**For citations:** Podtynnyh E.V., Komarovskikh E.N., Tregubov V.G. Undifferentiated connective tissue dysplasia as a risk factor of keratoconus development and pathological changes of optic nerve and retina. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(3):43-53.

### Abstract

The article shows evidence of the undifferentiated connective tissue dysplasia influence on the development of keratoconus and pathological changes of the optic nerve and retina.

**PURPOSE:** Comparative study of morphometric parameters of the optic nerve and retina variations in patients with keratoconus, depending on the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia.

**METHODS:** 186 patients with verified keratoconus diagnosis (186 eyes) underwent optical coherence tomography of the posterior segment of the eye. The results were used to subdivide the patients into 3 clinical groups. A comparative analysis of the morphometric indices of the optic nerve and retina was conducted in all groups. Group 1 included 40 patients (40 eyes) with expressed changes in morphometric parameters of the optic nerve and retina. Group 2 consisted of 50 patients (50 eyes) with insignificant deviations from the average values. The comparison group comprised 96 patients (96 eyes) without any morphological changes of the fundus, according to optical coherence tomography.

**RESULTS:** Group 1 patients showed a statistically significant decrease of the average thickness of retinal nerve fiber layer compared to patients of the other groups (80.15±1.29

vs. 91.70±1.09 and 95.50±0.81, respectively) (1-2  $p \leq 0.0001$ ; 1-3  $p \leq 0.0001$ ; 2-3  $p = 0.003$ ). Retinal nerve fiber layer thickness in separate segments (SNIT) in group 1 patients also significantly thinner. The analysis also identified significant differences in the volume of optic disc cup and rim area. No significant differences in average and vertical cup/disk ratio between patients of different clinical groups have been identified. Group 1 patients on average had a smaller optic disc than Group 2 and comparison group patients, (1.712±0.059  $\mu\text{m}$  against 1.825±0.047 and 1.966±0.036  $\mu\text{m}$ , respectively) (1-2  $p = 0.04$ ; 1-3  $p = 0.0001$ ; 2-3  $p = 0.01$ ).

**CONCLUSIONS:** Currently undifferentiated connective tissue dysplasia presents a widely overlooked risk factor of keratoconus development and pathological changes of optic disc and retina. Patients with keratoconus combined with connective tissue dysplasia, apart from the «gold» standard of treatment, require both neuroprotective and collagen stabilizing therapy as well as a close medical monitoring.

**KEYWORDS:** keratoconus, morphometric changes, optic nerve, retina, optical coherence tomography, connective tissue dysplasia.

Безусловно, проблема кератоконуса стоит остро и по причине высокой распространенности в мире и в России, и вследствие того, что страдают заболеванием молодые, трудоспособные люди, ведущие активный образ жизни. Роговица является структурой соединительной ткани (СТ) организма и основной преломляющей средой глазного яблока, поэтому так важна её био-

механическая стабильность [1-3]. Биомеханические свойства роговицы определяются состоянием волокон коллагена, межколлагеновых связей и их архитектоники. Основой патологических изменений роговицы при кератоконусе является нарушение синтеза и созревания коллагена. При возникновении кератоконуса коллагеновые волокна роговицы изменяют свою ориентацию с перпендикулярного

взаимоположения на косое, тангенциальное или циркулярное [4-6]. При кератоконусе объемная доля всех четырех типов коллагена в роговице снижается в 3,6-6,0 раз в сравнении с контролем [7-11].

Соединительная ткань (СТ) — это единственная ткань, присутствующая в организме в 4-х видах — волокнистом, твёрдом, гелеобразном и жидком. Помимо связок, костей, хрящей, суставов и их сумок, сухожилий, фасций, мышечных влагалищ и пр., СТ — это также и нейроглия, микроглия, сосуды и капилляры, межклеточная жидкость, роговица, склера, радужка, хрусталик и многое другое. Коллагеновые волокна — характерный компонент СТ, на который приходится 25-33% от общего количества белка организма взрослого человека, или 6% массы его тела. Известны 19 типов коллагена, кодирующие их гены локализованы на 14 хромосомах. Эластин, являющийся основной белковой составляющей эластических волокон, отличается от коллагена химическим составом и молекулярной основой. Большую роль играет фибриллин, которого особенно много в межклеточном матриксе роговицы, хрусталике, цинновых связках, сосудистых стенках всех тканей и органов. Неполноценность коллагена, эластина и фибриллина приводит к нарушению структуры тканей и функций органов-мишеней, одним из которых является глаз человека [12-16].

Группа наследственных заболеваний СТ и скелета была впервые выделена американским генетиком Mc Kusick в 1955 году. В настоящее время классифицированы свыше 200 дисплазий соединительной ткани (ДСТ). Актуальность проблемы ДСТ определяется широкой распространенностью признаков нарушения морфогенеза (частота встречаемости варьирует в диапазоне 13-70%), трудностями дифференциальной диагностики и особенностями течения отдельных клинических форм [17, 18]. Около 50% всех коллагеновых белков содержится в тканях скелета, еще 40% белков находятся в коже и 10% — в стромах внутренних органов, что обуславливает полиморфную клиническую картину заболеваний, в том числе и ярко выраженные поражения лёгких, сердца и сосудов, кишечника и почек [19, 20]. Фенотипические признаки ДСТ могут отсутствовать при рождении, однако при неблагоприятных условиях количество диспластических признаков и степень их выраженности прогрессивно нарастают. Дифференцированная ДСТ включает в себя относительно редкие в настоящее время синдромы Элерса - Данлоса, Марфана, Стиклера, несовершенного остеогенеза и др. Недифференцированная ДСТ (НДСТ) — широко распространенные заболевания, не укладывающиеся в структуру наследственных синдромов. Все клиническое многообразие НДСТ трактуется посиндромно, у большинства пациентов присутствуют несколько синдромов, при этом само наличие синдромов и их сочетание позволяют выявить системное нарушение СТ [17-20].

Анализируя данные литературы, мы обратили внимание, что в основе кератоконуса и НДСТ лежат одни и те же процессы нарушения синтеза и созревания коллагена, на основании чего была выдвинута гипотеза о наличии связи между развитием кератоконуса и неполноценностью СТ организма. Настоящим сообщением мы продолжаем развивать тему «близости» кератоконуса и НДСТ.

Цель настоящего исследования — сравнительное изучение морфометрических параметров зрительного нерва и сетчатки у пациентов с кератоконусом в зависимости от наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

## Материалы и методы

Были обследованы 186 пациентов со всеми стадиями кератоконуса (186 глаз). В зависимости от изменений, выявленных на глазном дне при проведении оптической когерентной томографии (ОКТ), сформированы 3 клинические группы. В 1-ю группу вошли 40 пациентов (40 глаз), имеющих выраженные изменения морфометрических параметров, по данным ОКТ. 2-ю группу составили 50 пациентов (50 глаз), имеющих незначительные, близкие к нормальным (паранормальные) значения какого-либо из морфометрических параметров зрительного нерва и/или сетчатки. В группу сравнения вошли 96 пациентов (96 глаз) без изменений на глазном дне, по данным ОКТ. По гендерно-возрастным показателям группы были репрезентативны. В 1-й группе было 32 (80%) мужчины и 8 (20%) женщин, во 2-й группе мужчин было 39 (78%), женщин — 11 (22%), в группе сравнения было 76 (79%) мужчин и 20 (21%) женщин. Средний возраст всех обследованных пациентов с кератоконусом составил  $27,74 \pm 0,68$  года. В 1-й группе средний возраст был  $27,01 \pm 0,64$  года, во 2-й группе —  $28,02 \pm 0,43$  года, в группе сравнения —  $27,27 \pm 0,32$  года, статистически значимо не различаясь ( $p \geq 0,05$ ).

Диагноз кератоконуса устанавливался после комплексного обследования пациентов: визометрия (автоматический фороптер RT-5100, «Nidek Co., Ltd»); автокераторефрактометрия (кераторефрактометр HRK-7000, «Huvitz»); обследование роговицы с помощью WaveLight® Oculyzer™ II «Alcon» (шаймплог-камера); непрямая офтальмоскопия с линзой 78D Volk (США); прямая офтальмоскопия (офтальмоскоп Heine EN 100-12); офтальмобиомикроскопия (XCEL-255, «Reichert», «Carl Zeiss Jena») и пр. При ОКТ заднего сегмента глаз, не входящей в перечень обязательных обследований при кератоконусе, рассчитывали следующие морфометрические параметры: средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), мкм; симметрия СНВС, %; площадь нейроретинального пояса (НРП), мм<sup>2</sup>; площадь диска зрительного нерва (ДЗН), мм<sup>2</sup>; среднее отношение Э/ДЗН, абс. знач.; отношение Э/ДЗН

Таблица 1. Характеристика рефракции и длина переднезадней оси глаз у пациентов с кератоконусом (n=186 глаз)

Table 1. Refraction and the axial length of the eye in keratoconus patients (n=186)

Показатели Parameters	Клинические группы пациентов с кератоконусом Clinical groups of keratoconus patients						p≤0,05
	Группа 1 (n=40 глаз) Group 1 (n=40 eyes)		Группа 2 (n=50 глаз) Group 2 (n=50 eyes)		Группа сравнения (n=96 глаз) Comparison group (n=96 eyes)		
	M±m	δ	M±m	δ	M±m	δ	
Sph	-4,57±0,53 [-0,25; -15,3]	3,29	-3,69±0,55 [-0,25; -11,0]	3,53	-2,69±0,3 [-0,25; -10,25]	2,79	1-2 p=1,99* 1-3 p=1,98* 2-3 p=1,98*
Cyl	-4,65±0,49 [-0,5; -10,5]	3,03	-3,83±0,44 [-0,25; -10,25]	2,92	-3,53±0,27 [-0,25; -11,5]	2,58	1-2 p=1,99* 1-3 p=1,98* 2-3 p=1,98*
ПЗО axial length of the eye	24,62±0,29 [22,37; 28,43]	1,47	24,22±0,39 [22,55; 26,56]	0,97	23,87±0,51 [21,1; 25,94]	1,03	1-2 p=1,99 1-3 p=1,98 2-3 p=1,98

по вертикали, абс. знач., объем экскавации (мм<sup>3</sup>), толщина СНВС по сегментам (SNIT), мкм. Исследования проводили на аппарате Cirrus HD-OCT («Carl Zeiss Meditec», Германия) одним специалистом, в одинаковых условиях. В случаях когда кератоконус был на обоих глазах, в исследование включали только худший глаз.

Статистическая обработка результатов исследования включала расчет средних значений и их ошибки (M±m), σ — стандартного (среднеквадратичного) отклонения, критерия Стьюдента, с расчетом уровня достоверности (P). Статистически значимыми были приняты различия, соответствовавшие p≤0,05. Критерии включения и исключения в исследование подробно отражены в нашей предыдущей статье [21]. Все пациенты дали информированное согласие на проведение исследований и были ознакомлены со своими правами.

Клинические группы пациентов с кератоконусом были репрезентативны также по рефракции и длине переднезадней оси (ПЗО) глаз, что отражено в табл. 1, где представлены статистически не различающиеся средние значения перечисленных характеристик (p≥0,05).

## Результаты и обсуждение

Во время предыдущего исследования мы изучили морфометрические параметры ДЗН и перипапиллярной сетчатки у 74 пациентов на 136 глазах с кератоконусом всех стадий [22-24]. Среднее значение толщины RNFL без деления по стадиям заболевания составило 92,60±1,18 мкм (δ=9,87), минимальное значение было 63 мкм, максимальное — 118 мкм. Средняя экскавация ДЗН была в пределах

0,45±0,01 (δ=0,14), минимальное значение экскавации было равно 0,07, максимальное — 0,73. Экскавация по вертикали была больше -0,58±0,04 (δ=0,29), минимальный размер составил 0,1, максимальный — 0,71. Объем экскавации был в пределах 0,12±0,01 мм<sup>3</sup> (δ=0,13), варьируя от 0,01 до 0,7 мм<sup>3</sup>. Толщина слоя RNFL по отдельным секторам (SNIT) была следующей: в секторе S — 112,17±1,85 мкм (δ=15,49), минимальная толщина — 61, максимальная — 137 мкм; в секторе N толщина RNFL была 71,93±1,66 мкм (δ=13,96), минимальная — 52, максимальная — 122 мкм; в секторе I толщина RNFL была 120,53±1,80 мкм (δ=15,10), минимальная — 78 и максимальная — 153 мкм; в секторе T толщина RNFL была 64,76±1,46 мкм (δ=12,24), минимальная — 39 и максимальная — 109 мкм.

Таким образом, при анализе толщины RNFL по секторам обращают на себя внимание не столько средние значения (так как средние — всегда «средние»), а максимальные и минимальные характеристики, которые значительно уступают «нормальным» значениям, заложенным в оптический когерентный томограф Cirrus HD-OCT («Carl Zeiss Meditec») [25]. В большей степени истончение RNFL наблюдалось в N и T секторах, например, 39 мкм — в темпоральном и 52 мкм — в назальном. Были проанализированы морфометрические параметры ДЗН с расчетом средних, максимальных и минимальных значений экскавации в зависимости от стадии кератоконуса. Уже при I стадии кератоконуса экскавация ДЗН могла быть большой — до 0,71. При всех стадиях кератоконуса максимальные значения были в пределах 0,67-0,73, среднее значение экскавации в I стадии кератоконуса было

Таблица 2. Результаты исследования морфометрических параметров ДЗН и сетчатки у пациентов с кератоконусом в зависимости от наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани (n=186 глаз)

Table 2. Optic nerve and retina morphometric parameters variations in keratoconus patients, depending on the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia (n=186)

Параметры ОКТ OCT	Клинические группы пациентов с кератоконусом Clinical groups of keratoconus patients						p<0,05
	Группа 1 (n=40 глаз) Group 1 (n=40 eyes)		Группа 2 (n=50 глаз) Group 2 (n=50 eyes)		Группа сравнения (n=96 глаз) Comparison group (n=96 eyes)		
	M±m	δ	M±m	δ	M±m	δ	
Средняя толщина СНВС, мкм Average RNFL thickness, μm	80,15±1,29 [63; 100]	8,19	91,70±1,09 [81; 112]	7,7	95,50±0,81 [84; 125]	7,9	1-2 p<0,0001 1-3 p<0,0001 2-3 p=0,003
Симметрия СНВС, % RNFL symmetry, %	84,28±1,44 [63; 96]	9,15	81,68±2,07 [45; 97]	14,6	89,00±0,53 [61; 97]	5,24	1-2 p=0,16 1-3 p=0,0001 2-3 p<0,0001
Площадь НРП, мм <sup>2</sup> Rim area, mm <sup>2</sup>	1,27±0,04 [0,79; 2,1]	0,21	1,42±0,03 [1,00; 1,96]	0,24	1,58±0,03 [1,15; 2,52]	0,25	1-2 p=0,005 1-3 p<0,0001 2-3 p=0,0001
Площадь ДЗН, мм <sup>2</sup> ONH area, mm <sup>2</sup>	1,712±0,059 [1,13; 2,57]	0,378	1,825±0,047 [1,26; 2,57]	0,329	1,966±0,036 [1,26; 2,82]	0,356	1-2 p=0,04 1-3 p=0,0001 2-3 p=0,01
Ср Э/ДЗН, абс. знач. Cup/disc ratio, abs. value	0,444±0,033 [0,07; 0,71]	0,211	0,430±0,021 [0,08; 0,67]	0,154	0,406±0,014 [0,07; 0,66]	0,141	1-2 p=0,36 1-3 p=0,11 2-3 p=0,17
Э/ДЗН верт., абс. знач. Vertical cup/disc ratio, abs. value	0,416±0,034 [0,06; 0,71]	0,214	0,407±0,021 [0,06; 0,64]	0,150	0,381±0,014 [0,06; 0,64]	0,139	1-2 p=0,4 1-3 p=0,12 2-3 p=0,14
Объем экскавации, мм <sup>3</sup> Cup volume, mm <sup>3</sup>	0,165±0,028 [0; 0,531]	0,17	0,108±0,014 [0; 0,363]	0,102	0,085±0,007 [0; 0,326]	0,072	1-2 p=0,03 1-3 p=0,0001 2-3 p=0,05
S	96,65±2,36 [61; 136]	14,94	111,80±2,21 [72; 143]	15,61	120,70±1,20 [100; 155]	11,74	1-2 p<0,0001 1-3 p<0,0001 2-3 p<0,0001
N	62,18±1,84 [36; 84]	11,62	69,76±1,93 [50; 119]	13,66	68,40±1,24 [50; 119]	12,11	1-2 p=0,003 1-3 p=0,003 2-3 p=2,6
I	103,05±2,46 [63; 141]	15,61	119,34±1,95 [95; 161]	13,77	124,10±1,46 [102; 169]	14,33	1-2 p<0,0001 1-3 p<0,0001 2-3 p=0,02
T	59,4±1,76 [39; 93]	11,13	66,70±1,82 [40; 101]	12,84	69,03±1,14 [51; 107]	11,17	1-2 p=0,002 1-3 p<0,0001 2-3 p=0,12

в пределах 0,46. Статистически значимых различий средних значений в зависимости от стадии заболевания не было ( $p \geq 0,05$ ), между тем известно, что экскавация более 0,3 считается патологической.

К сожалению, данных о морфометрических параметрах ДЗН и перипапиллярной сетчатки условно здоровых молодых людей практически нет, а при кератоконусе они исчисляются единицами. А.В. Sankaya et al. (2012) с помощью конфо-

кального сканирующего лазера и ОКТ исследовали ДЗН и толщину RNFL у 46 пациентов с кератоконусом и 74 здоровых испытуемых. Глаза с кератоконусом в сравнении с глазами контрольной группы имели большую площадь ДЗН ( $2,37 \pm 0,50$  против  $2,17 \pm 0,36$  мм<sup>2</sup>) ( $p=0,013$ ), большую площадь cup area ( $0,65 \pm 0,53$  против  $0,49 \pm 0,28$  мм<sup>2</sup>) ( $p=0,035$ ) и cup depth (в среднем  $0,24 \pm 0,09$  против  $0,20 \pm 0,07$  мм) ( $p=0,008$ ) и максимальную cup

depth ( $0,69 \pm 0,27$  против  $0,60 \pm 0,17$  мм) ( $p=0,037$ ) [26]. Сравнение данных малого числа глаз пациентов с кератоконусом с данными непропорционально большого числа глаз здоровых лиц привело к тому, что статистически достоверными оказались лишь различия между средними значениями «cup depth». По данным А.А. Шпака с соавт. (2017), при проведении ОКТ-исследования у здоровых лиц в возрасте  $26,5 \pm 4,1$  года толщина СНВС (RNFL) составила  $96,1 \pm 8,2$  мкм [27]. По сообщению J.C. Mwanza et al. (2011), толщина СНВС в нормативной базе оптического когерентного томографа Cirrus HD-OCT у лиц возрастной категории  $46,1 \pm 16,9$  года составила  $93,09 \pm 9,33$  мкм [25]. S.W. Hong et al. (2010), обследовавшие здоровых лиц в возрасте  $21,3 \pm 1,7$  года в военном госпитале г. Сеула (Южная Корея), сообщали о толщине СНВС в  $98,6 \pm 8,7$  мкм [28]. К сожалению, все вышеперечисленные данные здоровых испытуемых, так же как и данные [29, 30], не годятся для сравнения с полученными нами морфометрическими данными при кератоконусе либо вследствие нерепрезентативности групп по возрасту, либо вследствие принадлежности к монголоидной (азиатской) группе народов, значительно отличающихся от европеоидов.

Не получив желаемой возможности сравнения, мы предложили другое решение — сравнить морфометрические параметры сетчатки и ДЗН пациентов с кератоконусом и изменениями на глазном дне вследствие наличия дисплазии соединительной ткани с параметрами пациентов с кератоконусом без изменений. При анализе данных, полученных при проведении ОКТ, выяснилось, что, помимо группы с явными патологическими изменениями нескольких морфометрических параметров, определилась группа с единичными субнормальными (паранормальными) изменениями, что заставило выделить этих пациентов в отдельную клиническую группу 2. Такие не похожие (субнормальные, паранормальные), но отличающиеся незначительно от основной группы случаи пациентов в математических кругах принято называть «ренегатами». Дабы не вызвать дополнительных возражений, избежим этого. В группу сравнения попали пациенты с верифицированным, как и в других группах, диагнозом кератоконуса, но без каких-либо отклонений на глазном дне по данным ОКТ.

Результаты сравнительного анализа морфометрических параметров структур заднего сегмента глаз у пациентов с кератоконусом представлены в табл. 2.

Средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки была статистически высокодостоверно меньше, чем у пациентов других групп ( $80,15 \pm 1,29$  против  $91,70 \pm 1,09$  и  $95,50 \pm 0,81$  мкм соответственно) ( $1-2 p \leq 0,0001$ ;  $1-3 p \leq 0,0001$ ;  $2-3 p = 0,003$ ). Толщина СНВС по отдельным секторам (SNIT) у пациентов 1-й группы также была статистически значи-

мо меньше. Были выявлены достоверные различия в объеме экскавации ДЗН и площади НРП. Достоверных различий в среднем и вертикальном размерах экскаваций ДЗН между пациентами разных клинических групп выявлено не было. Пациенты 1-й группы, в отличие от представителей 2-й группы и группы сравнения, имели достоверно меньшие размеры ДЗН ( $1,712 \pm 0,059$  мкм против  $1,825 \pm 0,047$  и  $1,966 \pm 0,036$  мкм соответственно) ( $1-2 p = 0,04$ ;  $1-3 p = 0,0001$ ;  $2-3 p = 0,01$ ).

Нами впервые было выдвинуто предположение о том, что кератоконус является отдельным синдромом или частью синдрома патологии органа зрения при НДСТ. В предыдущих сериях исследований у пациентов с кератоконусом с большой частотой нами были обнаружены клапанный, сосудистый и аритмический синдромы дисплазии СТ. Наличие пролапсов митрального и трикуспидального клапанов порознь и в сочетании, а также дополнительных хорд в полости левого желудочка как стигм врожденной системной патологии СТ, патологических изменений артерий и вен, нарушений сердечного ритма, подробно описанных в [21], подтвердило нашу гипотезу о теперь уже явно прослеживаемой связи кератоконуса с системным поражением СТ. Аналогичное мнение о связи кератоконуса с ДСТ высказывают М.М. Бикбов с соавт. (2015) [31].

Для иллюстрации положения, что существуют кератоконус «классический» и кератоконус на фоне или вследствие НДСТ, приводим два клинических примера. Первый пример иллюстрирует кератоконус без НДСТ, второй пример характерен для кератоконуса в сочетании с НДСТ.

**Клинический пример 1.** Пациентка А., 1981 г.р., жительница Краснодарского края, обратившаяся в 2016 году.

Visus OD 0,2 sph -1,5 D = 0,5;  
Visus OS 0,55 cyl -0,5 D ax  $100^\circ = 0,85$ .  
Данные рефрактометрии:  
OD sph -2,25 D cyl -0,25 D ax  $73^\circ$ ;  
OS sph 0,0 cyl -1,0 D ax  $100^\circ$ .

**Биомикроскопия ОУ:** глаза спокойны, роговицы прозрачны, передняя камера средней глубины, зрачки до 3 мм, симметричны, хрусталики прозрачны. При осмотре глазного дна с линзой Гольдмана патологии не выявлено. Результаты исследования роговицы OD на WaveLight® Oculyzer™ II (шаймпфлюг-камера): толщина роговицы в центре 492 мкм, толщина на высоте эктазии 457 мкм; кератометрия K1 46,1; K2 47,1; cyl -0,9 дптр ax  $27,9^\circ$ . По данным скрининга путем анализа эктазии по Белин/Амброзио, кератометрических индексов, выявлена элевация передней поверхности роговицы 39 мкм, элевация задней поверхности роговицы 79 мкм, что соответствует II стадии кератоконуса. OS: толщина роговицы в центре 516 мкм, толщина на высоте эктазии 486 мкм; кератометрия

Д/р: 21.04.1981  
 Пол: Жен.  
 Лаборант: Operator, Cirrus

Время обслед.: 11:35 11:36  
 Серийный номер: 5000-3853 5000-3853  
 Мощность сигнала: 8/10 9/10



**Анализ ONH и RNFL каждого глаза: Optic Disc Cube 200x200** OD ● | ● OS

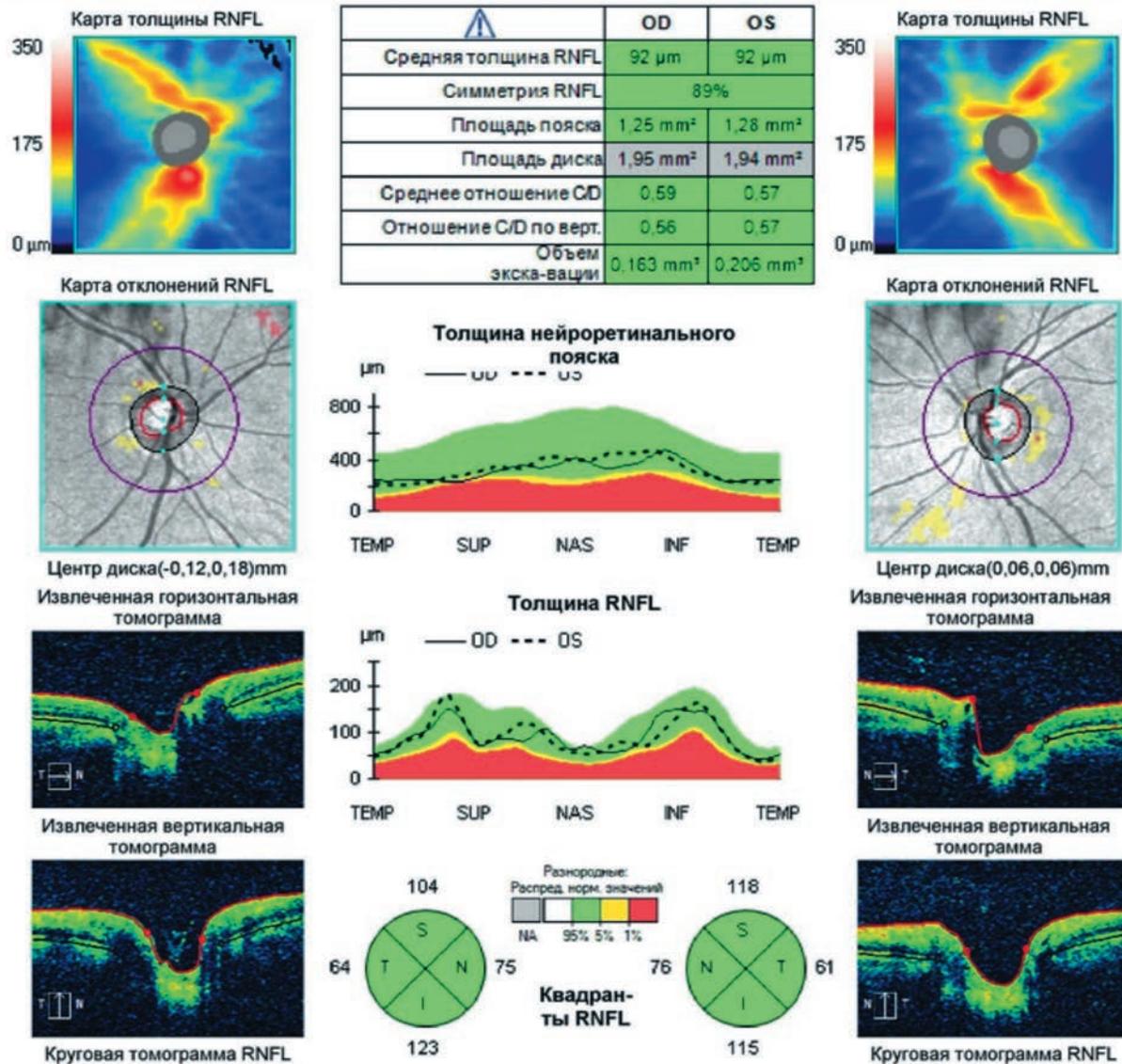


Рис. 1. Пациентка А. Результаты ОКТ-исследования диска зрительного нерва и сетчатки  
 Fig. 1. Patient A. OCT-study of the optic disc and retina

K1 44,3; K2 45,0; cyl -0,7 ax 106,5°. По данным скрининга путем анализа эктазии по Белин/Амброзио, кератометрических индексов, выявлена элевация передней поверхности роговицы 25 мкм, элевация задней поверхности роговицы 62 мкм, что соответствует II стадии кератоконуса.

**Кератометрия:** OD: K1 45,75 ax 59°, K2 48,75 ax 149°, AVE 47,25, cyl -3,0 ax 59°; OS: K1 49,00 ax 109°,

K2 53,50 ax 19°, AVE 51,25, cyl -4,5 ax 109°. ПЗО OD 23,3 мм, ПЗО OS 23,05 мм. Диагноз пациентки А. при обращении «кератоконус II стадии обоих глаз». На рис. 1 представлены данные ОКТ-исследования заднего сегмента глаз пациентки А. На рис. 2 и 3, в подтверждение диагноза кератоконуса обоих глаз, даны результаты обследований роговиц обоих глаз с помощью WaveLight® Oculyzer™ II.

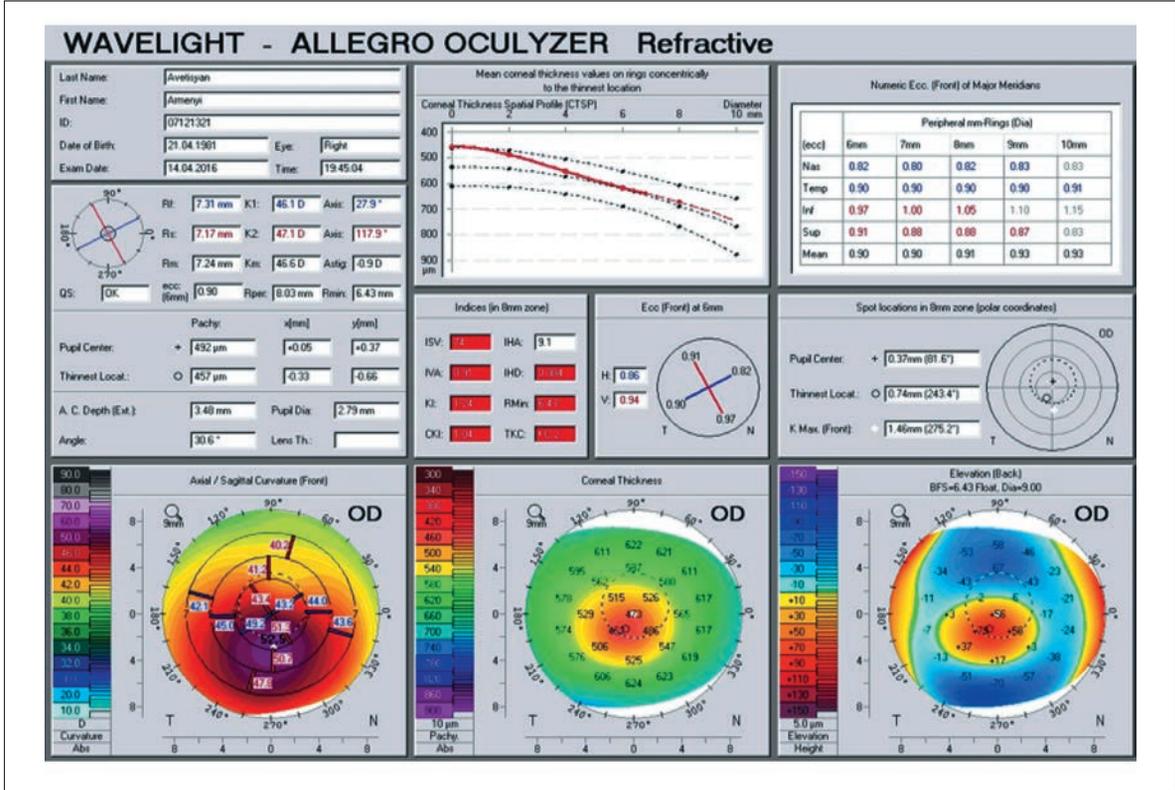


Рис. 2. Пациентка А. Результаты исследования роговицы OD  
 Fig. 2. Patient A. Right cornea keratometry

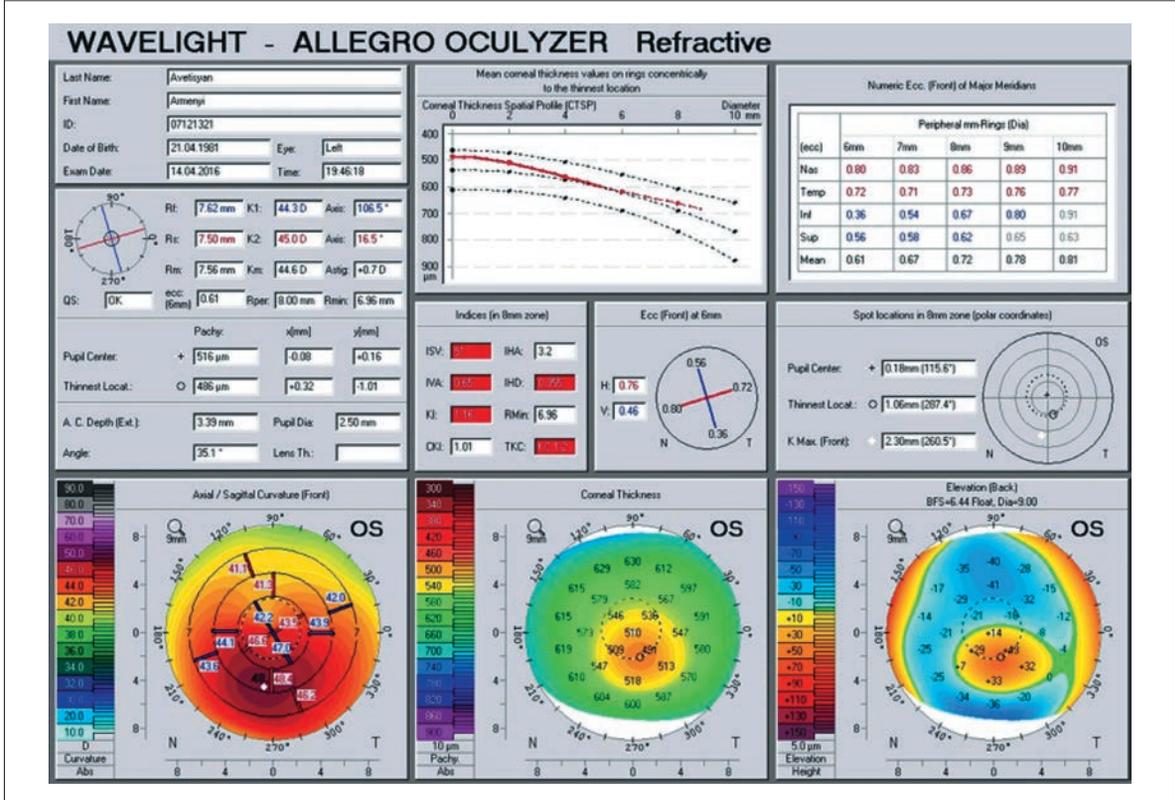


Рис. 3. Пациентка А. Результаты исследования роговицы OS  
 Fig. 3. Patient A. Left cornea keratometry

Д/р: 14.06.1988  
 Пол: Муж  
 Лаборант: Operator, Cirrus

Время обслед.: 13:50 13:52  
 Серийный номер: 5000-3853 5000-3853  
 Мощность сигнала: 5/10 6/10



**Анализ ONH и RNFL каждого глаза: Optic Disc Cube 200x200** OD ● | ● OS

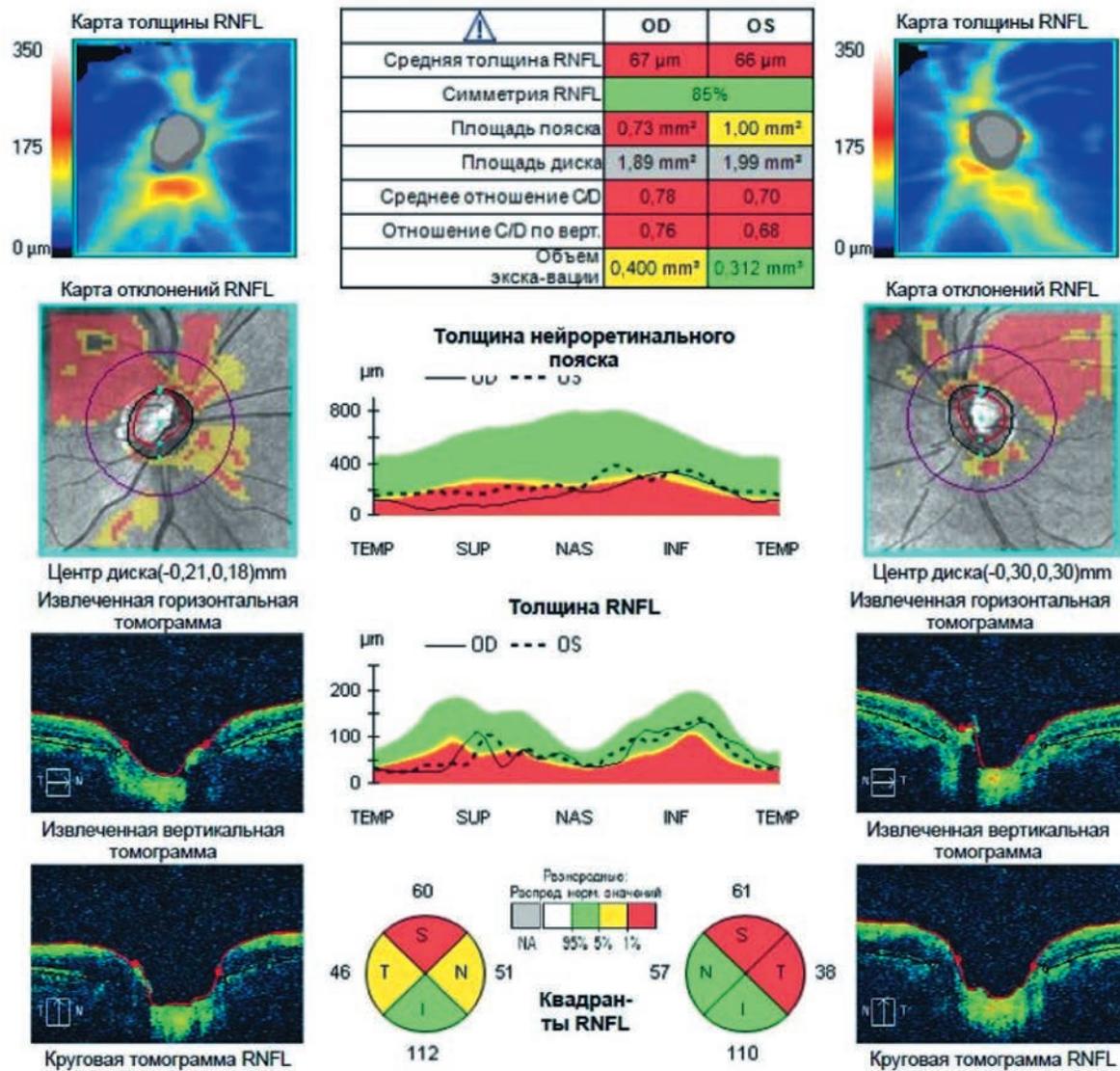


Рис. 4. Пациент Д. Результаты ОКТ-исследования диска зрительного нерва и сетчатки  
 Fig. 4. Patient D. OCT-study of the optic disc and retina

**Клинический пример 2.** Пациент Д., 1988 г.р., житель Ставропольского края, обратился в 2018 году с жалобами на постепенное снижение остроты зрения в течение последних двух лет. Семейный анамнез по кератоконусу не отягощен, страдает детским церебральным параличом, работает.

Объективный статус:

Visus OD = 0,3 н/к;

Visus OS 0,1 sph +2,0 D cyl -3,75 D ax 124° = 0,5.

Данные рефрактометрии:

OD sph +1,25 D cyl -0,5 D ax 16°;

OS sph +3,25 D cyl -3,75 D ax 124°.

**Биомикроскопия ОУ:** глаза спокойны, роговицы прозрачны, передние камеры средней глубины, зрачки симметричны, до 3 мм в диаметре, реакция на свет живая, хрусталики прозрачны. Результаты исследования роговицы OD на WaveLight® Oculyzer™ II: толщина роговицы в центре 447 мкм,

на высоте эктазии 445 мкм, кератометрия K1 40,9; K2 42,2;  $\text{cyl}$  -1,3 D  $\text{ax}$  17,3°; по данным скрининга с анализом эктазии по Белин/Амброзио и с учетом кератометрических индексов, элевация передней поверхности роговицы 3 мкм, элевация задней поверхности 8 мкм. Результаты исследования роговицы OS на WaveLight® Oculyzer™ II: толщина роговицы в центре 447 мкм, на высоте эктазии 433 мкм, кератометрия K1 40,3; K2 43,6;  $\text{cyl}$  +3,3 D  $\text{ax}$  25,7°; по данным скрининга с анализом эктазии по Белин/Амброзио и с учетом кератометрических индексов, элевация передней поверхности роговицы 16 мкм, элевация задней поверхности 34 мкм.

**Данные кератометрии.** OD: K1 44,75  $\text{ax}$  148°, K2 47,50  $\text{ax}$  58°, AVE 46,00,  $\text{cyl}$  -2,75 D  $\text{ax}$  148°. Данные кератометрии OS: K1 40,25  $\text{ax}$  118°, K2 44,25  $\text{ax}$  28°, AVE 42,00,  $\text{cyl}$  -4,0 D  $\text{ax}$  118°. При осмотре глазного дна с линзой Гольдмана патологии не выявлено. ДЗН бледнее, чем в норме, экскавация зрительного нерва OD составила 0,8, OS — 0,7, сосудистый пучок смещен на обоих глазах. Диагноз пациента Д. при обращении «подозрение на кератоконус OD, прогрессирующий кератоконус I стадии OS». Проведен кросслинкинг роговичного коллагена на OS, процесс стабилизирован. На рис. 4 представлены данные ОКТ-исследования заднего сегмента обоих глаз пациента Д.

## Заключение

В итоге такие признаки, как принадлежность к «древнему» народу, наличие клапанного, аритмического и/или сосудистого синдромов, увеличенная

в диаметре и глубокая экскавация ДЗН, уменьшение толщины СНВС в среднем и/или по отдельным секторам SNIT, в настоящее время не ассоциируемые с кератоконусом, являются подтверждениями наличия у пациента недифференцированной дисплазии СТ. Клиническое течение кератоконуса на фоне НДСТ отличается от «классического». Такое сочетание является прогностически неблагоприятным вследствие неполноценности СТ, составляющей основу глазного яблока. Для уточнения диагноза всех пациентов с подозрением на кератоконус необходимо дополнительно обследовать с помощью ОКТ для выявления морфометрических изменений ДЗН и сетчатки. Кроме того, им всем необходима консультация врача-кардиолога. При подтверждении диагноза НДСТ пациенты с кератоконусом, наряду с «золотым» стандартом лечения, нуждаются в диспансерном наблюдении, а также в проведении нейропротекторной и коллагенстабилизирующей терапии. Кроме того, клапанный, сосудистый и аритмический синдромы считаются синдромами-маркерами НДСТ. Вовремя не выявленные кардиологические синдромы чреватые развитием другого синдрома НДСТ — синдрома внезапной смерти, именно той «необъяснимой и внезапной» смерти детей, подростков и молодых людей вследствие острой сердечной недостаточности. Актуальность проблемы ДСТ обусловлена не только частотой нарушений морфогенеза в 13-70%, трудностями диагностики и особенностями течения клинических форм, но и параллельным увеличением частоты кератоконуса, что, несомненно, требует дополнительного изучения.

## Литература

1. Абугова Т.Д. Клиническая классификация первичного кератоконуса. *Современная оптометрия*. 2010; 5:17-20.
2. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Новиков И.А., Антонов А.А. Биометрические параметры фиброзной оболочки и биомеханические показатели. Сообщение 2. Влияние топографических особенностей кератоконуса. *Вестник офтальмологии*. 2011; 3:7-10.
3. Dupps W.J., Wilson S.E. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res*. 2006; 83:709-720. doi:10.1016/j.exer.2006.03.015
4. Егорова Г.Б., Рогова А.Я. Кератоконус. Методы диагностики и мониторинга. *Вестник офтальмологии*. 2013; 1:61-66.
5. Севостьянов Е.Н., Горскова Е.Н., Экгардт В.Ф. Кератоконус. Челябинск: УГМАДО; 2005. 18 с.
6. Rabinowitz Y.S. Major Review Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998; 42(4):297-319. doi:10.1016/s0039-6257(97)00119-7
7. Daxer A., Fratzl P. Collagen fibril orientation in human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997; 38(1): 34-36.
8. Prockop D.J., Kivirikko K.I. Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy. *Annu Rev Biochem*. 1995; 64:403-434.
9. Kenney M.C., Nesburn A.B., Burgeson R.E. et al. Abnormalities of the extracellular matrix in keratoconus corneas. *Cornea*. 1997; 16(3):345-351.
10. Muller L.J., Pels E., Vrensen G.F. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85:437-443.
11. Nelidova D., Sherwin T. Keratoconus Layer by Layer – Pathology and Matrix Metalloproteinases. *Adv Ophthalmol*. 2012; 6:105-118.

## References

1. Abugova T.D. Clinical classification of primary keratoconus. *Modern optometry*. 2010; 5:17-20. (In Russ.).
2. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Novikov I.A., Antonov A.A. Biometric parameters of the fibrous sheath and biomechanical indicators. Message 2. The influence of topographical features of keratoconus. *Herald of Ophthalmology*. 2011; 3:7-10. (In Russ.).
3. Dupps W.J., Wilson S.E. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res*. 2006; 83:709-720. doi:10.1016/j.exer.2006.03.015
4. Egorova G.B., Rogova A.Ya. Keratoconus. Methods of diagnosis and monitoring. *Herald of Ophthalmology*. 2013; 1:61-66. (In Russ.).
5. Sevost'yanov E.N., Gorskova E.N., Ekgardt V.F. Keratoconus [Keratoconus]. Chelyabinsk, UGMADO Publ.; 2005. 18 p. (In Russ.)
6. Rabinowitz Y.S. Major Review Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998; 42(4):297-319. doi:10.1016/s0039-6257(97)00119-7
7. Daxer A., Fratzl P. Collagen fibril orientation in human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997; 38(1): 34-36.
8. Prockop D.J., Kivirikko K.I. Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy. *Annu Rev Biochem*. 1995; 64:403-434.
9. Kenney M.C., Nesburn A.B., Burgeson R.E. et al. Abnormalities of the extracellular matrix in keratoconus corneas. *Cornea*. 1997; 16(3):345-351.
10. Muller L.J., Pels E., Vrensen G.F. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85:437-443.
11. Nelidova D., Sherwin T. Keratoconus Layer by Layer – Pathology and Matrix Metalloproteinases. *Adv Ophthalmol*. 2012; 6:105-118.

12. Tamura K., Fukuda I., Ishizaki M. Abnormalities in elastic fiber sand other connective tissue components of floppy mitral valve. *Am Hearts J.* 1995; 129(6):1149–1158.
13. Scroggs M.W., Proia A.D. Histopathological Variation in Keratoconus. *Cornea.* 1992; 11:553–559.
14. Sherwin T., Brookes N.H. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Exper Ophthalmol.* 2004; 32:211–217.
15. Romero-Jimenez M., Santodomingo-Rubido J., Wolffsohn J.S. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye.* 2010; 4:157–166.
16. Bisceglia L., de Bonis P., Pizzicoli C. et al. Linkage analysis in keratoconus: replication of locus 5q21.2 and identification of other suggestive loci. Investigative. *Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(3):1081–1086.
17. Стяжкина С.Н., Егорова Е. Э. Статистика заболеваемости дисплазией соединительной ткани. *Международный студенческий научный вестник.* 2016; 6. <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=1676432>
18. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани. *Лечащий врач.* 2010; 4:29–31.
19. Друк И.В., Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А., Дрокина О.В. Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста: частота регистрации, факторы формирования. *Лечащий врач.* 2014; 6:72–75.
20. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб.: «Политекст-НордВест»; 2012. 160.
21. Подтынных Е.В., Комаровских Е.Н. Псевдоглаукомные изменения зрительного нерва и сетчатки у больных с кератококусом. *Национальный журнал глаукома.* 2018; 17(3):15–23.
22. Комаровских Е.Н., Подтынных Е.В. Морфометрические особенности головки зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки при кератококус. *Международный журнал MEDICUS.* 2017; 3(15):65–68.
23. Подтынных Е.В., Комаровских Е.Н., Сахнов С.Н. Морфометрическая оценка зрительного нерва и сетчатки у больных с кератококусом. *Современные проблемы науки и образования.* 2017; 6. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=27131>
24. Подтынных Е.В., Измайлова С.Б., Комаровских Е.Н., Зabolotny A.G. Клинические примеры изменений заднего отдела глаз при кератококус. *Современные проблемы науки и образования.* 2019; 2. doi: 10.17513/spno.28603
25. Mwanza J.C., Durbin M.K., Budenz D.L. Cirrus OCT Normative Database Study Group. Interocular symmetry in peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured with the Cirrus HD-OCT in healthy eyes. *Am J Ophthalmol.* 2011; 151(3):514–521.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2010.09.015
26. Cankaya A.B., Beyazyildiz E., Ileri D. et al. Optic disc and retinal nerve fiber layer parameters of eyes with keratoconus. *Ophthalmic Surg Lasers Ima.* 2012; 43(5):401–407. doi:10.3928/15428877-20120531-01
27. Шпак А.А., Коробкова М.В. Оптическая когерентная томография у пациентов с аномалиями рефракции. Сообщение 1: Толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки. *Офтальмохирургия.* 2017; 4:67–72. doi: 10.25276/0235-4160-2017-4-67-72
28. Hong S.W., Ahn M.D., Kang S.H., Im S.K. Analysis of peripapillary retinal nerve fiber distribution in normal young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(7):3515–3523. doi: 10.1167/iovs.09-4888
29. Bafiq R., Mathew R., Pearce E. et al. Age, sex, and ethnic variations in inner and outer retinal and choroidal thickness on spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2015; 5:1034–1043.
30. Lumbroso B., Rispoli M. Practical Handbook of OCT (Retina, Choroid, Glaucoma). *Jaypee Brothers Medical Publishers.* 2012; 205. doi:10.5005/jp/books/11576
31. Бикбов М.М., Суркова В.К., Оганисян К.Х. Кератококус как проявление соединительнотканых дисплазий. *Офтальмология.* 2015; 12(1):4–7.
12. Tamura K., Fukuda I., Ishizaki M. Abnormalities in elastic fiber sand other connective tissue components of floppy mitral valve. *Am Hearts J.* 1995; 129(6):1149–1158.
13. Scroggs M.W., Proia A.D. Histopathological Variation in Keratoconus. *Cornea.* 1992; 11:553–559.
14. Sherwin T., Brookes N.H. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Exper Ophthalmol.* 2004; 32:211–217.
15. Romero-Jimenez M., Santodomingo-Rubido J., Wolffsohn J.S. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye.* 2010; 4:157–166.
16. Bisceglia L., de Bonis P., Pizzicoli C. et al. Linkage analysis in keratoconus: replication of locus 5q21.2 and identification of other suggestive loci. Investigative. *Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(3):1081–1086.
17. Stjzhkina S.N., Egorova E. E. Morbidity Statistics connective tissue dysplasia. *International student scientific bulletin.* 2016; 6. (In Russ.). <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=1676432>
18. Kadurina T.I., Abbakumova L.N. Principles of rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *The attending physician.* 2010; 4:29–31. (In Russ.).
19. Druk I.V., Nechaeva G.I., Lyalyukova E.A., Drokina O.V. Cardiovascular syndrome of connective tissue dysplasia in young people: frequency of registration, formation factors. *Attending physician.* 2014; 6:72–75. (In Russ.).
20. Zemtsovskii E.V., Malev E.G. Malyie anomalii serdtsa i displasticheskie fenotipy [Small anomalies of heart and Dysplastic phenotypes]. St. Petersburg: "A Polytext-Northwest"; 2012. 160. (In Russ.).
21. Podtynyh E.V., Komarovskikh E.N. Morphometric changes of optic nerve and retina in keratoconus patients similar to changes in glaucoma. *National Journal of Glaucoma.* 2018; 17(3):15–23. (In Russ.).
22. Komarovskikh E.N., Podtynyh E.V. Morphometric peculiarities of optic nerve head and peripapillary retinal Keratoconus. *International Journal MEDICUS.* 2017; 3(15):65–68. (In Russ.).
23. Podtynyh E.V., Komarovskikh E.N., Sahnov S.N. Morphometric evaluation of optic nerve and retina in patients with Keratoconus. *Modern problems of science and education.* 2017; 6. (In Russ.). <http://www.science-education.ru/article/view?id=27131>
24. Podtynyh E.V., Izmailova S.B., Komarovskikh E.N., Zabolotny A.G. Clinical examples of changes the rear Division eye Keratoconus. *Modern problems of science and education.* 2019; 2. (In Russ.). doi: 10.17513/spno.28603
25. Mwanza J.C., Durbin M.K., Budenz D.L. Cirrus OCT Normative Database Study Group. Interocular symmetry in peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured with the Cirrus HD-OCT in healthy eyes. *Am J Ophthalmol.* 2011; 151(3):514–521.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2010.09.015
26. Cankaya A.B., Beyazyildiz E., Ileri D. et al. Optic disc and retinal nerve fiber layer parameters of eyes with keratoconus. *Ophthalmic Surg Lasers Ima.* 2012; 43(5):401–407. doi:10.3928/15428877-20120531-01
27. Shpak A.A., Korobkova M.V. Optical coherence tomography in patients with refractive errors. Message 1: The thickness of the peripapillary retinal nerve fiber layer. *Ophthalmosurgery.* 2017; 4:67–72. (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2017-4-67-72
28. Hong S.W., Ahn M.D., Kang S.H., Im S.K. Analysis of peripapillary retinal nerve fiber distribution in normal young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(7):3515–3523. doi: 10.1167/iovs.09-4888
29. Bafiq R., Mathew R., Pearce E. et al. Age, sex, and ethnic variations in inner and outer retinal and choroidal thickness on spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2015; 5:1034–1043.
30. Lumbroso B., Rispoli M. Practical Handbook of OCT (Retina, Choroid, Glaucoma). *Jaypee Brothers Medical Publishers.* 2012; 205. doi:10.5005/jp/books/11576
31. Bikbov M.M., Surkov V.K., Oganisyan K.H. Keratoconus as manifestation of connective-tissue dysplasia. *Ophthalmology.* 2015; 12(1):4–7.

Послупила / Received / 21.06.2019