

Псевдоглаукомные изменения зрительного нерва и сетчатки у больных с кератоконусом

Подтынных Е.В., врач-офтальмолог¹;
Комаровских Е.Н., д.м.н., профессор².

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

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 350063, Российская Федерация, Краснодар, ул. Седина, 4.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Подтынных Е.В., Комаровских Е.Н. Псевдоглаукомные изменения зрительного нерва и сетчатки у больных с кератоконусом. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(3):15-23.

Резюме

В сообщении приведены данные, выявленные при проведении оптической когерентной томографии (ОКТ) у больных с разными стадиями кератоконуса. Наиболее изучены и подробно описаны морфометрические изменения на глазном дне при первичной открытоугольной глаукоме. Однако абсолютно не использованы возможности ОКТ для исследования головки зрительного нерва (ГЗН) и перипапиллярной сетчатки у больных с кератоконусом, что определяет научную новизну и актуальность настоящего исследования.

ЦЕЛЬ. Изучение морфометрических изменений головки зрительного нерва и перипапиллярной области сетчатой оболочки у больных с кератоконусом с помощью ОКТ.

МЕТОДЫ. Все пациенты с кератоконусом прошли через комплексное стандартное офтальмологическое обследование. Морфометрические параметры ГЗН и толщину нервных волокон сетчатки (СНВС) в перипапиллярной области исследовали с помощью ОКТ. Кроме того, проводилась компьютерная кератотопография, ОКТ роговой оболочки, ультразвуковая биомикроскопия, эндотелиальная (зеркальная) микроскопия и другие методы исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний возраст обследованных больных с кератоконусом составил $28,43 \pm 0,89$ года. Острота зрения без коррекции — $0,39 \pm 0,04$ ($\sigma = 0,33$), с коррекцией повысилась до $0,58 \pm 0,04$. Среднее значение толщины роговой оболочки было $459,19 \pm 4,55$ мкм, что в 1,1-1,2 раза меньше нормальных значений. Истинное внутриглазное давление (ВГД) составило $11,35 \pm 0,07$ мм рт.ст. Толщина СНВС при кератоконусе была более чем в 3 раза меньше, чем у здоровых лиц аналогичного возраста. При всех

стадиях кератоконуса экскавация ГЗН была большой — до 0,73 диаметра ГЗН, что позволило предположить, что кератоконус развивается у лиц, страдающих недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ). Изменения со стороны сердца выявлены у 22 из 31 обследованных с помощью эхокардиографии больных с кератоконусом, что составило 70,9%. При триплексном сканировании артерий экстракраниального отдела брахиоцефальной системы с помощью УЗИ-сканера ACUSON S2000 сосудистые изменения были выявлены у 13 (41,9%) из 31 больных. Выявленные при кератоконусе изменения на глазном дне, похожие на глаукомные, мы расценили как проявления псевдоглаукомной оптической нейроретинопатии, развившейся на фоне системной неполноценности соединительной ткани, что послужило основой для нового понимания патогенеза кератоконуса и изменения диагностической и лечебной тактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. С помощью ОКТ были обнаружены морфометрические изменения головки зрительного нерва, нервных волокон перипапиллярной зоны сетчатой оболочки у больных с разными стадиями кератоконуса, что определяет научную новизну и актуальность настоящего сообщения и меняет представление о кератоконусе как патологии переднего отдела глаза. Полагаем, что изменения корнеосклеральной капсулы глаза при кератоконусе являются только «вершиной айсберга». В патологический процесс вовлекаются глубокие структуры глаза — сетчатая оболочка и зрительный нерв.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кератоконус, морфометрические изменения, головка зрительного нерва, перипапиллярная сетчатка, оптическая когерентная томография.

Для контактов:

Комаровских Елена Николаевна, e-mail: Komarovskih_e.n@mail.ru

ENGLISH

Morphometric changes of optic nerve and retina in keratoconus patients similar to changes in glaucoma

ПОДТЫННЫХ Е.В., M.D.¹;

КОМАРОВСКИХ Е.Н., Med.Sc.D., Professor².

¹Krasnodar branch of Fyodorov Eye Microsurgery Complex, 6 Krasnykh Partisan st., Krasnodar, Russian Federation, 350012;

²Kuban State Medical University, Russian Federation, 4 Sedin Str., Krasnodar, Russian Federation, 350063.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Podtynnyh E.V., Komarovskikh E.N. Morphometric changes of optic nerve and retina in keratoconus patients, related to changes in glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(3):15-23.

Abstract

The article contains optical coherence tomography (OCT) assessment of patients with different stages of keratoconus. OCT method has previously been successfully used for diagnostics and monitoring of the optic nerve head (ONH) and retina condition in glaucoma. The morphometric changes of the eye fundus in primary open-angle glaucoma have been studied and described in detail. However, the potential of OCT assessment of ONH and peripapillary retina in keratoconus patients has not been previously realized, which defines the scientific novelty and relevance of the present study.

PURPOSE: To study morphometric changes of ONH, peripapillary retina and ganglion cells complex (GCC) in keratoconus patients by means of optical coherence tomography.

METHODS: All keratoconus patients underwent standard ophthalmological examination. Morphometric parameters of the ONH and peripapillary thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL) were studied by means of OCT. The complex examination also included computer assisted corneal topography, corneal OCT, ultrasound biomicroscopy, endothelial microscopy and other research methods.

RESULTS: The average age of the surveyed keratoconus patients was 28.43±0.89 years. Non-corrected visual acuity (NCVA) amounted to 0.39±0.04 ($\sigma=0.33$), best corrected visual acuity (BCVA) — 0.58±0.04. The average value of the corneal thickness was 459.19±4.55 μm , which is 1.1-1.2 times less than normal values. The true intraocular pressure equaled 11.35±0.07 mm Hg. RNFL thickness in keratoconus patients

was more than 3 times lower than in healthy individuals of similar age. Keratoconus patients of all stages manifested with optic nerve cup enlargement up to 0.73 which allowed suggesting that keratoconus occurs in people suffering from undifferentiated connective tissue dysplasia. Echocardiography revealed heart indices changes in 70.9% (22 of 31) of surveyed keratoconus patients. Triplex scanning of the extracranial parts of the brachiocephalic arteries (ACUSON S2000 ultrasound scanner) found vascular changes in 41.9% (13 out of 31) of keratoconus patients. Fundus changes similar to those found in glaucoma patients were regarded as manifestations of pseudoglaucomatous optic neuropathy development due to a systemic connective tissue deficiency. These findings led to a new understanding of keratoconus pathogenesis and changes in diagnostic and treatment tactics.

CONCLUSION: OCT helped reveal morphometric changes of the ONH and peripapillary retinal nerve fiber layer in patients with different keratoconus stages, which define the scientific novelty of this research and change the idea of keratoconus as a pathology constrained to the anterior eye segment. We believe that corneoscleral changes in keratoconus eyes are only “the tip of the iceberg”, while the pathological process actually involves deeper structures — retina and the optic nerve.

KEYWORDS: keratoconus, morphometric changes, optic nerve head, peripapillary retina, optical coherence tomography.

Кератоконус является хроническим, дистрофическим, наследственным и двусторонним (в 96% случаев) заболеванием с характерным прогрессирующим истончением, деформацией и конусовидным выпячиванием роговой оболочки. Патологические изменения, возникающие в подростковом и молодом возрасте, приводят к развитию неправильного астигматизма, помутнению роговой оболочки, выраженному снижению остроты зрения и в дальнейшем — к инвалидизации

в трудоспособном возрасте. Поэтому проблема кератоконуса имеет большое медико-социальное значение для мировой офтальмологии в целом и для России в частности [1-3].

По результатам исследования CLEK, частота кератоконуса в мире составляет от 4 до 600 человек на 100 тыс. населения [4], по сообщениям ВОЗ — от 2 до 17%. Кератоконус является самой распространённой формой дистрофии роговицы, по данным Национального Глазного Института США, поражая

одного из 2 000 американцев. Причинами кератоконуса считаются наследственные, эндокринные, обменные, иммунологические, аллергические и другие нарушения, что свидетельствует не только о мультифакторной природе заболевания, но и об отсутствии достаточных научных знаний о его природе. Наиболее признанной является наследственно-метаболическая теория этиопатогенеза кератоконуса [5-8]. Основой патологических изменений роговой оболочки при кератоконусе считается нарушение синтеза и созревания коллагена. Изменения структуры экстрацеллюлярного матрикса, ослабление связей между фибриллами и матриксом, разделение и смещение коллагеновых волокон, ослабление поперечных межколлагеновых связей, деформация и удлинение коллагеновых волокон, происходящие при кератоконусе, приводят к снижению прочности роговой оболочки вдвое. Патологические изменения при кератоконусе происходят и в склере [9]. При этом отсутствуют сведения о состоянии других отделов глазного яблока у больных с кератоконусом. Между тем вовлечение в патологический процесс наружной оболочки глаза не может не отразиться на более глубоких структурах. Возможно, этим объясняются не всегда удовлетворительные функциональные результаты после хирургических вмешательств на роговой оболочке у больных с кератоконусом.

Большая часть твёрдой соединительной ткани является фиброзной и состоит из волокон коллагена и эластина. Нарушения синтеза и созревания коллагена, лежащие в основе изменений роговой оболочки при кератоконусе [10, 11], аналогичны изменениям, происходящим при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Несмотря на то что многие авторы рассматривают ряд глазных заболеваний (миопия, астигматизм, гиперметропия, подвывих и вывих хрусталика, отслойка сетчатки) как глазные проявления НДСТ, и они хорошо изучены, причинно-следственные связи между кератоконусом и несовершенством соединительной ткани до настоящего времени не исследовались, и сведения об этом в доступной офтальмологической литературе практически отсутствуют. Между тем известно, что у 60-67% больных с кератоконусом обнаруживаются сопутствующие заболевания соединительной ткани [11].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) занимает особое место среди новых технологий современной офтальмологии. Сведения по использованию ОКТ в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы и при ее мониторинге достаточно широко представлены в офтальмологической литературе [12, 13]. Однако абсолютно не использованы возможности ОКТ для исследования головки зрительного нерва (ГЗН) и перипапиллярной сетчатки у больных с кератоконусом, что определяет научную новизну и актуальность настоящего

исследования. Для южных регионов России проблема кератоконуса имеет особо важное медико-социальное значение, обусловленное, помимо устойчивых тенденций к увеличению заболеваемости и расширению возрастного диапазона пациентов, признанием избыточного ультрафиолетового излучения одной из причин возникновения кератоконуса.

Материалы и методы

В исследование были включены 72 больных с кератоконусом всех стадий (136 глаз). В группе обследованных были лица от 15 до 50 лет, средний возраст составил $28,43 \pm 0,89$ ($\sigma = 7,45$) года. Преобладали мужчины — 53 (73,6%), 102 глаза; женщин было 19 (26,4%), 34 глаза.

Критерии включения: с учетом критериев исключения из исследования, указанных ниже, обследованы больные с верифицированным диагнозом кератоконуса всех стадий, обоих полов, с достаточно прозрачными средами глаз для проведения исследований с помощью ОКТ; без возрастных ограничений.

Критерии исключения: в исследование не включены пациенты со вторичными кератэктазиями и острым кератоконусом, посттравматическими изменениями роговой оболочки, последствиями перенесенных травм глазного яблока, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глаз, больные глаукомами и с подозрением на нее, со всеми стадиями катаракт (за исключением начальной), больные, ранее подвергавшиеся хирургическим (за исключением кросслинкинга) или лазерным операциям в переднем и/или заднем отделах глазного яблока, пациенты с эндокринными офтальмопатиями, с патологией сетчатой оболочки и зрительного нерва, больные сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, другими клиническими состояниями, могущими повлиять на чистоту проводимого исследования. Диагноз кератоконуса устанавливался после комплексного обследования, включающего традиционные (жалобы; визометрия без коррекции и с переносимой коррекцией; кераторефрактометрия; офтальмомикроскопия переднего и заднего отделов глазного яблока; обследование с помощью Шаймпфлюг-камеры; пневмотонометрия (Ро); офтальмоскопия; компьютерная кератотопография; ОКТ роговой оболочки) и специальные методы (ультразвуковая биомикроскопия; эндотелиальная зеркальная микроскопия; ультразвуковая эхобиометрия; эхоофтальмография; ОКТ заднего отдела глазного яблока). При ОКТ с помощью Cirrus HD-OCT фирмы «Carl Zeiss Meditec» (Германия) оценивали морфометрические параметры ГЗН и перипапиллярной сетчатки (средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС, мкм); симметрия слоя нервных волокон сетчатки на двух глазах (СНВС, %)); площадь ГЗН (мм²); площадь нейроретинального

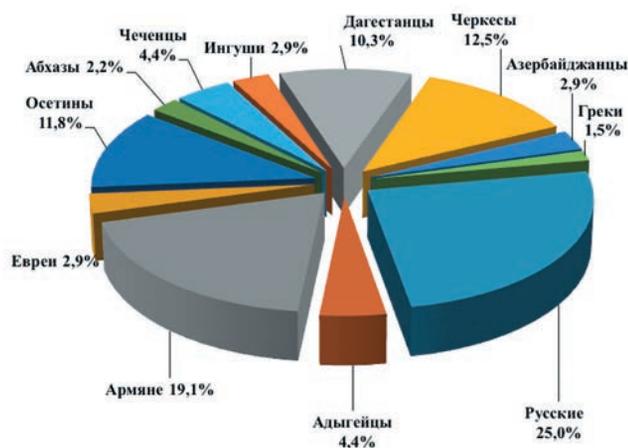


Рис. 1. Распределение пациентов с кератоконусом в зависимости от национальной принадлежности, уд. вес, %

Fig. 1. Ethnic distribution of keratoconus patients, %

пояска (НРП) (мм^2); объем экскавации ГЗН (мм^3); соотношение площади экскавации и площади ГЗН по горизонтали и вертикали (Э/ГЗН). Толщину СНВС измеряли в 4 меридианах — SNIT (superior, nasal, inferior, temporalis) и рассчитывали среднее суммарное и значения по отдельным меридианам.

Для статистической обработки материала использовали персональный компьютер на базе процессора Intel R Core TM 2 Duo CPU E 7400 с тактовой частотой 2,8 GHz, операционная система Windows XP и прикладные программные продукты (Visual Basic for Excel XP) на Microsoft Office 2010. Статистическая обработка результатов исследования проведена с расчетом средних значений и их ошибки ($M \pm m$), σ — стандартного (среднеквадратичного) отклонения, критерия Стьюдента с расчетом уровня достоверности (p). Статистически значимыми приняты различия, соответствовавшие ($p \leq 0,05$), недостоверными — при $p > 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возрастной диапазон пациентов составил 15-50 лет, средний возраст $28,43 \pm 0,89$ года ($\sigma = 7,45$). При проведении мультицентрового исследования кератоконуса в 16 медицинских центрах США (CLEK) с участием 1 209 пациентов при выявлении кератоконуса их средний возраст составил 39 лет [4, 7], что достойно удивления, так как известно, что возникновение кератоконуса приходится на юношеский и молодой возраст. Острота зрения без коррекции составила в среднем $0,39 \pm 0,04$ ($\sigma = 0,33$), с коррекцией повысилась до $0,58 \pm 0,04$ ($\sigma = 0,29$). Внутриглазное давление (P_0) было в пределах «низкой нормы» — $11,35 \pm 0,07$ мм рт.ст. ($\sigma = 2,88$). Средний размер переднезаднего размера глаз составил $24,05 \pm 0,12$ мм ($\sigma = 1,03$). Среднее значение толщины роговой оболочки было $459,19 \pm 4,55$ мкм ($\sigma = 37,27$), что значительно уступает норме.

Некоторыми авторами высказывается мнение, что этнические особенности оказывают влияние на частоту возникновения кератоконуса. Заболеваемость выше в южных и высокогорных районах, а также среди представителей монголоидной расы, мусульман, армян, греков и евреев [14, 15], то есть так называемых старых, или древних народов. Среди обследованных нами больных с кератоконусом абсолютное большинство составили представители Северного Кавказа и Закавказья, греки, армяне, евреи — 54 (75%), славян было значительно меньше — 18 (25%) человек. Брачная структура в популяциях древних народов свидетельствует о сохраняющейся генетической изолированности и высоком уровне близкородственных связей, так как межнациональные браки не распространены, что приводит к накоплению генетических «поломок» и увеличению частоты наследственной патологии. По-видимому, именно этим объясняются нами полученные результаты (рис. 1).

Полученные нами данные свидетельствуют об участии наследственного фактора в патогенезе кератоконуса, который генетически неоднороден, чаще наследуется по аутосомно-доминантному и реже — по аутосомно-рецессивному типу [4, 6, 7]. Однако у подавляющего большинства обследованных пациентов наследственность была не отягощена (92,9%). Родители страдали кератоконусом в 1,4%, братья (сестры) и прочие родственники — в 1,4 и 4,3% соответственно. Кроме того, в южных регионах России действует фактор избыточного УФ-излучения — одна из причин расширения возрастного диапазона и увеличения заболеваемости кератоконусом [5, 9, 11, 14, 15], что требует отдельного изучения.

Имеющиеся особенности глазного дна у больных с кератоконусом послужили основанием для проведения морфометрических исследований ГЗН и перипапиллярной зоны сетчатой оболочки с помощью спектральной ОКТ. В результате были получены средние значения морфометрических характеристик ГЗН и СНВС у 72 больных разными стадиями кератоконуса на 136 глазах, представленные в табл. 1.

Полученные нами средние значения морфометрических данных ГЗН и СНВС сопоставимы с показателями больных первичной открытоугольной глаукомой или глаукомой псевдонормального давления, однако разница в возрасте и характере патологии не позволяет проводить сравнение. К сожалению, данных о морфометрических параметрах ГЗН и перипапиллярной сетчатки условно здоровых молодых людей недостаточно. По сообщению Р.Д. Мухамадеева (2015) [16], полученные им показатели СНВС у испытуемых 19-28 лет могут использоваться в виде справочных величин для сравнения, чем мы и воспользовались. Сравнив полученные нами данные с данными условно

Таблица 1. Средние значения морфометрических показателей головки зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки у больных с кератоконусом (n=136 глаз)

Table 1. The mean values of ONH and RNFL morphometric indices in keratoconus patients (n=136 eyes)

Показатели Indicators	M±m	Макс./мин. Max/min	δ	Mo	Me
Площадь ГЗН, мм ² ONH area, mm ²	1,98±0,05	[4,26; 1,11]	0,45	1,65	1,90
Площадь НРП, мм ² Rim area, mm ²	1,51±0,04	[2,52; 0,79]	0,31	1,37	1,46
Э/ГЗН, абс. знач. cup/disc ratio, abs. value	0,45±0,01	[0,73; 0,07]	0,14	0,46	0,47
Э/ГЗН верт., абс. знач. vertical cup/disc ratio, abs. value	0,58±0,04	[0,71; 0,10]	0,29	0,70	0,55
Объем экскавации, мм ³ cup volume, mm ³	0,12±0,01	[0,70; 0,01]	0,13	0,11	0,10
Средняя толщина СНВС, мкм Average RNFL thickness, μm	92,60±1,18	[118; 63]	9,87	103,0	93,0
Симметрия СНВС, % RNFL symmetry, %	84,7±1,29	[97; 39]	10,83	89,0	89,0

здоровых лиц репрезентативного возраста, приведенными Р.Д. Мухамадеевым [16], Т. Liu et al. [17] и L. Solé González et al. [18], мы убедились, что толщина СНВС у больных с кератоконусом была статистически значимо меньше и составила 92,60±9,87 (M±σ) против 281,66±9,34 мкм (p≤0,05) [16]; 281,3±14,5 (p≤0,05) [17] и 280,33±10,34 мкм (p≤0,05) [18]. Толщина СНВС при кератоконусе была в 3,02-3,04 раза меньше, чем у условно здоровых лиц репрезентативного возраста. На рис. 2 представлены средние, максимальные и минимальные значения толщины СНВС в разных меридианах (SNIT) у больных с кератоконусом без деления по стадиям заболевания.

Все пациенты были разделены на 4 клинические группы в зависимости от стадии процесса: I стадия кератоконуса была на 55 (40,4%) глазах; II — на 36 (26,5%) глазах; III — на 38 (27,9%) глазах и IV стадия — на 7 (5,2%) глазах. Глаз больных с IV стадией кератоконуса было недостаточно, поэтому данные этой группы нельзя считать полностью достоверными. Возраст больных был в пределах 15-50 лет, но статистически значимых различий среди групп в возрастном и гендерном аспекте не было, что позволило нам не приводить эти данные. Морфометрические данные ГЗН при разных стадиях кератоконуса представлены на рис. 3-7. Несмотря на некоторый разброс минимальных, средние значения площади ГЗН во всех клинических группах были примерно одинаковы и статистически значимо не различались (p>0,05) (рис. 3).

Площадь ГЗН во всех группах была примерно одинакова, что позволило проводить дальнейший анализ полученных данных, где представлены

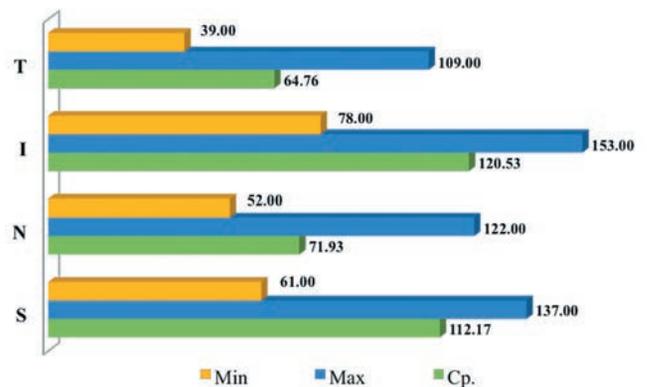


Рис. 2. Средние, максимальные и минимальные значения толщины СНВС по 4 меридианам у больных с кератоконусом всех стадий, мкм

Fig. 2. The average, maximum and minimum values of 4 meridians of RNFL thickness in keratoconus patients of all stages, μm

средние, максимальные и минимальные значения соотношения экскавации и площади ГЗН у больных с разными стадиями кератоконуса (рис. 4). Начиная с I стадии кератоконуса экскавация ГЗН, по данным ОКТ, была в своих максимальных значениях до 0,71. Во II стадии кератоконуса максимальный размер Э/ГЗН составил 0,67, при III стадии Э/ГЗН доходила до 0,73, в IV стадии — до 0,69. Однако статистически значимых различий ее средних значений в зависимости от стадии кератоконуса, выявлено не было (p>0,05) (рис. 4).

На рис. 5 отражены морфометрические данные по размерам экскавации ГЗН по вертикали. Здесь отмечается тренд увеличения максимального

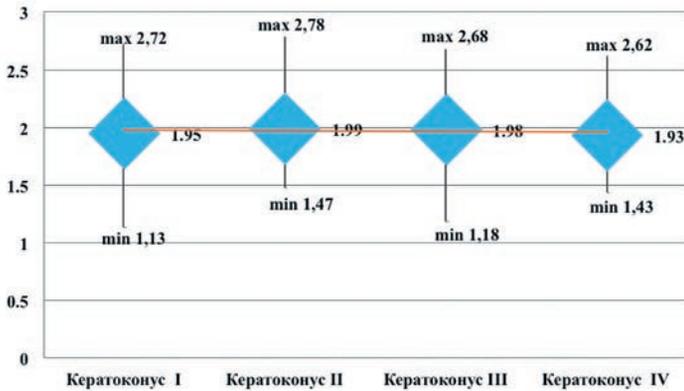


Рис. 3. Средние, максимальные, минимальные значения и линия тренда среднего значения площади головки зрительного нерва у больных с разными стадиями кератоконуса, мм²

Fig. 3. Average, maximum, and minimum values and the trend line of average ONH area in patients with different stages of keratoconus, mm²

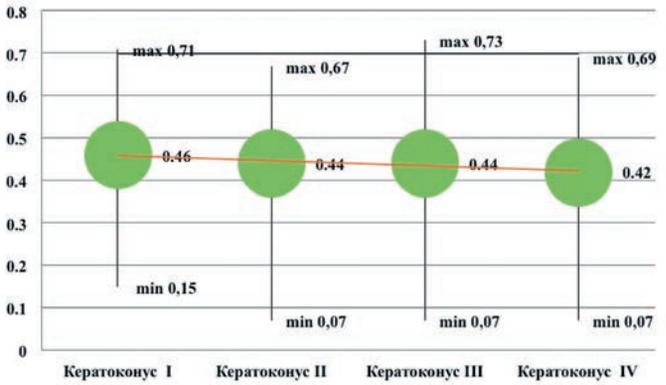


Рис. 4. Средние, максимальные, минимальные значения и линия тренда среднего значения Э/ГЗН у больных с разными стадиями кератоконуса, абс. знач.

Fig. 4. Average, maximum, and minimum values and the trend line of average cup/disc ratio in patients with different stages of keratoconus, abs. values

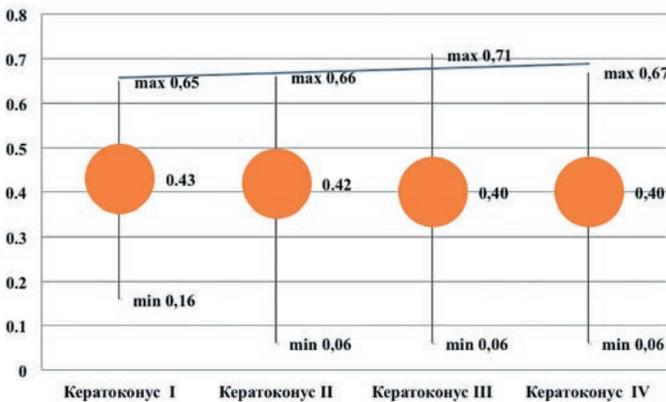


Рис. 5. Средние, максимальные, минимальные значения и линия тренда максимального значения Э/ГЗН по вертикали у больных с разными стадиями кератоконуса, абс. знач.

Fig. 5. Average, maximum, minimum values and trend line for maximum vertical cup/disc ratio in patients with different stages of keratoconus, abs. values

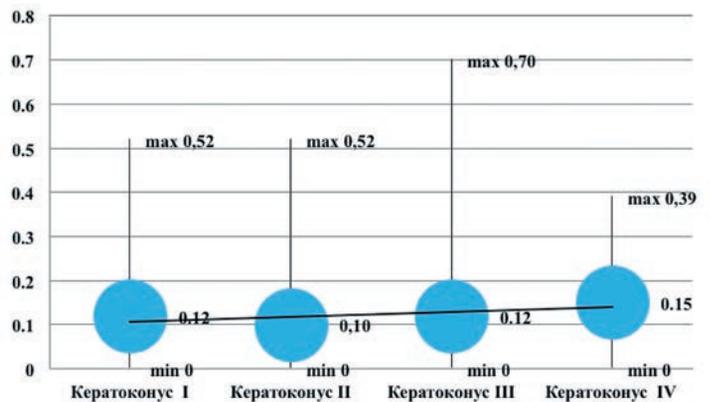


Рис. 6. Средний, максимальный, минимальный объем и линия тренда среднего объема экскавации ГЗН у больных с разными стадиями кератоконуса, мм³

Fig. 6. The average, maximum, minimum and average volume trend line for optic nerve cup in patients with different stages of keratoconus, mm³

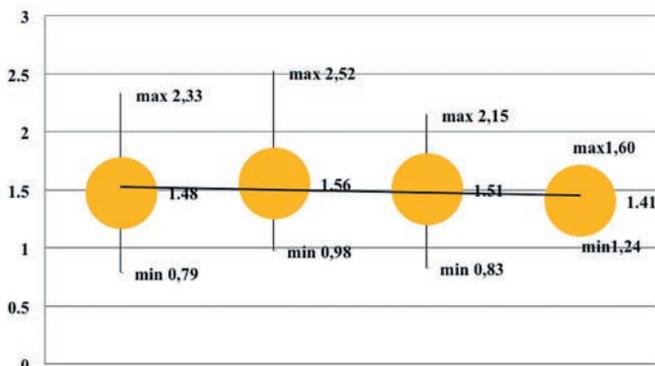


Рис. 7. Средние, максимальные, минимальные значения и линия тренда среднего значения площади НРП у больных с разными стадиями кератоконуса, мм

Fig. 7. The average, maximum, minimum values and trend line for average rim area in patients with different stages of keratoconus, mm

размера экскавации по мере прогрессирования процесса. Данные по IV группе в силу ее малочисленности не представляются нам убедительными, но мы сочли возможным их использование в анализе (так сказать, «с правом совещательного голоса»).

Данные по объему Э/ГЗН при разных стадиях кератоконуса представлены на рис. 6. Зависимости между объемом Э/ГЗН и стадией заболевания не выявлено, при всех стадиях кератоконуса были потери объема ГЗН, что соответствует динамике уменьшения площади нейроретинального пояса (НРП), представленной на рис. 7. Тренд среднего значения площади НРП отрицательный, однако разница в показателях между группами статистически не значима ($p \geq 0,05$).

Таким образом, проводя морфометрические исследования у больных с кератоконусом, мы столкнулись с ситуацией, когда необходимо было найти

объяснение большим размерам экскавации ГЗН. Мы предположили, что, несмотря на нормальный уровень ВГД и молодой возраст пациентов с кератоконусом, большая Э/ГЗН может быть результатом слабости решетчатой пластинки склеры (РПС). Известно, что в основе патологических изменений роговой оболочки при кератоконусе лежат нарушения синтеза и созревания коллагена. Изменения структуры экстрацеллюлярного матрикса, ослабление связей между фибриллами и матриксом, разделение и смещение коллагеновых волокон, ослабление поперечных межколлагеновых связей, деформация и удлинение коллагеновых волокон, происходящие при кератоконусе, приводят к снижению прочности роговой оболочки вдвое. Аналогичные патологические изменения происходят в склере. Тонкая, перфорированная пластинка (мембрана) склеры является ее частью, соединительнотканым образованием, сетью коллагеновых трабекул, через которые проходят пучки нервных волокон сетчатки. По результатам исследований нами было высказано предположение, что кератоконус развивается у лиц, страдающих недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ). И при кератоконусе, и при НДСТ происходят нарушения синтеза и созревания коллагена. Те изменения ГЗН и СНВС, которые мы наблюдаем на глазном дне у больных с кератоконусом, похожи на глаукомные, но не связаны с глаукомой и имеют иной механизм развития, возможно, подобный изменениям при глаукоме псевдонормального давления.

Известны более 200 наследственных коллагенопатий (дисплазий соединительной ткани), обусловленных мутациями, при которых нарушается синтез и распад коллагенов, служащих структурной основой соединительной ткани (СТ). НДСТ является генетически детерминированным нарушением развития СТ в эмбриональном и постнатальном периодах с прогрессирующим течением. Изменения сердечно-сосудистой системы при НДСТ определяют патогенез клапанного, сосудистого и аритмического синдромов. Для клапанного синдрома характерны изолированные и комбинированные пролапсы клапанов сердца. При аритмическом синдроме наблюдаются нарушения сердечного ритма, в том числе экстрасистолии, тахиаритмии, миграции водителя ритма, разные виды блокад и прочие нарушения [19, 20].

Для подтверждения гипотезы о том, что кератоконус может являться еще одним проявлением недифференцированной НДСТ, мы провели больным с кератоконусом дополнительные обследования сердечно-сосудистой системы: двухмерную эхокардиографию (ЭхоКГ) — основной метод диагностики пролапса митрального клапана (ПМК) на сегодняшний день [20], и триплексное сканирование артерий экстракраниального отдела брахиоцефальной системы, которые осуществляли с помощью УЗИ-сканера ACUSON S2000. 31 пациенту с кератоконусом всего

было проведено 51 исследование: ЭхоКГ — 30, сканирование сосудов — 21. Женщин было 4, что составило 12,9% от общего числа, мужчин соответственно 87,1%. Шестерых (19,4%) пациентов можно было отнести к условным «славянам», остальные 80,6% были представителями кавказских народностей и этносов, в том числе древних. Возрастной диапазон обследованных был 16-50 лет.

Изменения со стороны сердца выявлены у 22 больных из 31, что составило 70,9%. Сосудистые изменения диагностированы у 13 (41,9%) пациентов. По данным [19, 20], обнаружение пролапса митрального клапана (ПМК) с частотой в 3-17% считается широкой распространенностью. В нашем исследовании ПМК был выявлен у 15 человек (48,4%), что, несомненно, свидетельствует о наличии системного поражения СТ при кератоконусе. ПМК сопровождался регургитацией 1 степени, створки митрального клапана пролабировали в полость левого предсердия на 3-6 мм. Пролапс трикуспидального клапана был выявлен в 5 случаях, чаще в сочетании с ПМК (в 4 случаях), регургитация 2 степени была в двух случаях. У одного пациента 40-летнего возраста было обнаружено уплотнение аорты, легкое уплотнение створок аортального, митрального и трикуспидального клапанов, с регургитацией на всех клапанах и легочной артерии. У трех пациентов в полости левого желудочка была обнаружена дополнительная хорда. Ширина аорты варьировала от 23 до 33 мм. Таким образом, полученные нами данные соответствовали клапанному синдрому НДСТ.

Был выявлен один случай миграции водителя ритма, относящийся к аритмическому синдрому НДСТ, подтвержденный при дополнительном обследовании больного А., 19 лет, страдающего двусторонним кератоконусом. Пациент — местный житель Кабардино-Балкарии, был проконсультирован кардиологом. При проведении суточного ЭКГ-мониторирования наблюдались эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям во время сна, с вариативностью частоты сердечных сокращений от 56 до 134 уд/мин., выявлена желудочковая экстрасистолия 2 градации по Ryan. Назначено лечение.

У 13 (41,9%) пациентов были выявлены различные проявления сосудистого синдрома НДСТ, которые заключались в гипоплазии позвоночных артерий (ПА), аномальном уровне их вхождения в костный канал, сужении диаметра ПА и значительной асимметрии линейной скорости кровотока с двух сторон, неравномерном ходе ПА в костном канале, самых разных сочетаниях вышеописанных сосудистых аномалий.

Таким образом, при дополнительном обследовании больных с кератоконусом были выявлены клапанный, аритмический и сосудистый синдромы, являющиеся проявлениями НДСТ, что подтвердило наши предположения [20].

Известно, что при кератоконусе наблюдаются процессы апоптоза кератоцитов роговой оболочки, нарушения структуры коллагеновых волокон, порядка и расположения пластин стромы, снижение плотности эндотелиальных клеток, «разряжение» стромы, в результате чего роговая оболочка теряет свою сферичность [5]. Полагаем, апоптоз при кератоконусе затрагивает и склеру как часть фиброзной капсулы, и ее решетчатую пластинку. Потеря устойчивости РПС происходит как вследствие НДСТ, так и вследствие апоптоза, о чем свидетельствует появление экскавации ГЗН и истончение СНВС даже при нормальном офтальмотонусе. Системная неполноценность СТ распространяется на все соединительнотканые структуры глаза, в том числе на сетчатую оболочку и зрительный нерв. Таким образом, все структуры и ткани глазного яблока у больных с НДСТ являются неполноценными по качеству остова. Из этого процесса нельзя исключить коллагеновые образования — хрусталик и стекловидное тело, а также водянистую влагу как один из видов СТ, аналогично тому, как кровь, лимфа, межклеточная, спинномозговая, синовиальная и прочие жидкости организма являются видами СТ [10], но эти аспекты требуют отдельного изучения.

Наличие большой экскавации ГЗН, уменьшение толщины СНВС, низкая острота зрения, зачастую наблюдаемые после успешных рефракционных операций при восстановленной сферичности роговицы и практически эмметропической рефракции глаза — все это «укладывается» в картину псевдоглаукомной оптической нейроретинопатии, выявленной нами уже в начальной стадии кератоконуса. Исходя из этого, на этапе диагностики больным с подозрением на кератоконус мы рекомендуем проведение ОКТ заднего отдела глазного яблока с исследованием морфометрических параметров ГЗН и перипапиллярной сетчатки, проведение двухмерной ЭхоКГ и триплексного сканирования артерий экстракраниального отдела брахиоцефальной системы, консультацию кардиолога. Необходимо принимать во внимание этническую принадлежность пациента.

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. Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б., Шацких А.В., Мерзлов Д.Е., Авраменко С.А. Экспериментальное обоснование эффективности различных методов доставки рибофлавина в строму роговицы как начального этапа выполнения УФ-кросслинкинга. *Офтальмохирургия*. 2014; 1:24-29.
4. Davis L.J. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. Longitudinal changes in visual acuity in keratoconus. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(2):489-500.
5. Севостьянов Е.Н., Горскова Е.Н., Эггардт В.Ф. Кератоконус. Челябинск: УГМАДО; 2005: 18.

В стадии диагностированного кератоконуса при наличии большого размера Э/ГЗН и изменений СНВС, особой этнической принадлежности, наличии кардиологических синдромов (вкуче свидетельствующих о неблагоприятном фоне в виде НДСТ), большой входит в «группу риска», для которой характерны прогрессирование заболевания и недостаточная эффективность хирургического лечения. Поэтому пациентам этой группы показано раннее хирургическое лечение с последующим назначением нейрорепротекции и медикаментозной терапии для стабилизации соединительной ткани. При отсутствииотягощающих факторов больному с кератоконусом рекомендуется «золотой стандарт» лечения.

Заключение

До настоящего времени внимание офтальмологов по отношению к кератоконусу концентрировалось на роговой оболочке и только в последнее время — на склере. Полагаем, что изменения корнеосклеральной оболочки глаза являются только «вершиной айсберга». В патологический процесс вовлекаются и глубокие структуры глаза, изменения которых выявлены при проведении настоящего исследования. Нами впервые выдвинуто предположение о том, что кератоконус является глазным синдромом НДСТ, наряду с такими, как висцеральный, вегетативный, неврологический, аритмический, клапанный, сосудистый, синдром внезапной смерти и пр. Возможно, полученные данные изменяют наши представления о кератоконусе как самостоятельной нозологической единице. Генетически детерминированным является не изменение роговой оболочки, а причина этого изменения — генетически детерминированная неполноценность соединительной ткани. В результате изучения псевдоглаукомных изменений на глазном дне нами также высказаны предположения о наличии неглаукомной оптической нейроретинопатии у больных с кератоконусом, подтверждением чему служат морфометрические изменения ГЗН и СНВС, выявленные с помощью ОКТ.

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. *Vestn oftalmol*. 2011; 3:7-10. (In Russ.).
3. Malyugin B.E., Izmailova S.B., Shatskikh A.V., Merzlov D.E., Avramenko S.A. Experimental substantiation of effectiveness of different methods of delivery of Riboflavin to the corneal stroma as the initial stage of UV-crosslinking. *Ophthalmosurgery*. 2014; 1:24-29. (In Russ.).
4. Davis L.J. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. Longitudinal changes in visual acuity in keratoconus. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(2):489-500.
5. Sevost'yanov E.N., Gorskova E.N., Ekgardt V.F. Keratokonus [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. Kennedy R.H., Bourne W.M., Dyer J.A. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1986; 101(3):267-273. doi: 10.1016/0002-9394(86)90817-2.
8. Galvis V., Tello A., Sherwin T., Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye.* 2015; 29(7):63. doi: 10. 1038.
9. Егорова Г.Б., Рогова А.Я. Кератоконус. Методы диагностики и мониторинга. *Вестник офтальмологии.* 2013; 1: 61-66.
10. Хисматуллина З.Н. Биохимические изменения соединительной ткани при старении и других патологических процессах. *Вестник Казанского технологического университета.* 2012; 8:237-243.
11. 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.
12. Lumbroso B., Rispoli M. Practical Handbook of OCT (Retina, Choroid, Glaucoma). Jaypee Brothers Medical Publishers. 2012; 205. doi: 10.5005/jp/books/11576.
13. Tan O., Li G., Lu A.T., Varma R., Huang D. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology.* 2008; 115:949-956.
14. Кандаян М.А., Егиазарян А.В. К вопросу о заболеваемости кератоконусом и инвалидизации вследствие его среди подростково-призывной молодежи Республики Армении. *Вестник офтальмологии.* 2001; 117(3):42-43.
15. Assiri A.A., Yousuf B.I., Quantock A.J., Murphy P.J. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89:1403-1406. doi: 10.1136/bjo.2005.074955.
16. Мухаммадеев Р.А. Толщина сетчатки в макулярной области в норме в молодом возрасте. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2015; 12:147-150.
17. Liu T., Hu A. Y., Kaines A., Yu F., Schwartz D., Hubschman J.P. A pilot study of normative data for macular thickness and volume measurements using cirrus high-definition optical coherence tomography. *Retina.* 2011; 31(9):1944-1950. doi: 10.1097/iae.0b013e31820d3f13.
18. Solé González L., Abreu Gonzalez R., Alonso Plasencia M., Abreu Reyes P. Normal macular thickness and volume using spectral domain optical coherence tomography in a reference population. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2013; 88(9):352-358. doi: 10.1016/j.oftal.2013.01.005.
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.
6. Rabinowitz Y.S. Major Review Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998; 42(4):297-319. doi: 10.1016/s0039-6257(97)00119-7.
7. Kennedy R.H., Bourne W.M., Dyer J.A. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am. J Ophthalmol.* 1986; 101(3):267-273. doi: 10.1016/0002-9394(86)90817-2.
8. Galvis V., Tello A., Sherwin T., Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye.* 2015; 29(7):63. doi: 10. 1038.
9. Egorova G.B., Rogova A.Ya. Keratoconus. Methods of diagnosis and monitoring. *Vestn oftalmol.* 2013; 1:61-66. (In Russ.).
10. Khismatullina Z.N. Biochemical changes in connective tissue during aging and other pathological processes. *Bulletin of Kazan technological University.* 2012; 8:237-243. (In Russ.).
11. 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.
12. Lumbroso B., Rispoli M. Practical Handbook of OCT (Retina, Choroid, Glaucoma). Jaypee Brothers Medical Publishers. 2012; 205. doi: 10.5005/jp/books/11576.
13. Tan O., Li G., Lu A.T., Varma R., Huang D. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology.* 2008; 115:949-956.
14. Kandayan M.A., Egiazaryan A.V. On the issue of the incidence of keratoconus and its disability among young people of the Republic of Armenia. *Vestn oftalmol.* 2001; 117(3):42-43. (In Russ.).
15. Assiri A.A., Yousuf B.I., Quantock A.J., Murphy P.J. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89:1403-1406. doi: 10.1136/bjo.2005.074955.
16. Mukhamadeev R.A. The thickness of the retina in the macular area is normal at a young age. *Bulletin of Orenburg State University.* 2015; 12:147-150. (In Russ.).
17. Liu T., Hu A. Y., Kaines A., Yu F., Schwartz D., Hubschman J.P. A pilot study of normative data for macular thickness and volume measurements using cirrus high-definition optical coherence tomography. *Retina.* 2011; 31(9):1944-1950. doi: 10.1097/iae.0b013e31820d3f13.
18. Solé González L., Abreu Gonzalez R., Alonso Plasencia M., Abreu Reyes P. Normal macular thickness and volume using spectral domain optical coherence tomography in a reference population. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2013; 88(9):352-358. doi: 10.1016/j.oftal.2013.01.005.
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. *Lechaschiy vrach.* 2014; 6:72-75. (In Russ.).
20. Zemtsovskii E.V., Malev E.G. Malye anomalii serdtsa i displasticheskie fenotipy. [Small anomalies of the heart and dysplastic phenotypes]. Saint-Petersburg Polytext-NordWest Publ.; 2012: 160 p.

Поступила / Received / 07.06.2018