

DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-4-9

Синдром «голубых склер» и его сочетание с глаукомой (обзор литературы и клиническое наблюдение)

Т.А. Белецкая^{1,2}, Е.В. Козина¹, Д.В. Дмитренко¹, Ю.И. Гаврилова²¹ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия²КГБУЗ «ККОКБ им. профессора П.Г. Макарова», Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре описаны основные факторы риска и клинические проявления синдрома «голубых склер», включающего большую группу заболеваний различного происхождения. Обычно развитие данного синдрома генетически обусловлено и является постоянным фенотипическим признаком несовершенного остеогенеза. Помимо классической триады, состоящей из синих склер, ломкости костей и тугоухости, ряд исследователей указывают на глаукому как на одно из глазных проявлений болезни «хрустального человека» наряду с тонкой роговицей и низкой корнеосклеральной ригидностью. Предполагается, что сочетание несовершенного остеогенеза 1-го типа с первичной открытоугольной глаукомой является новой фенотипической ассоциацией. Наиболее эффективным методом компенсации внутриглазного давления при данной патологии считается хирургическое вмешательство. Представлено клиническое наблюдение ассоциации глаукомного процесса с синдромальным поражением соединительной ткани, проявившимся через 15 лет после первичного обращения к офтальмологу по поводу периодически возникающей офтальмогипертензии. Проведение селективной лазерной трабекулопластики в сочетании с инстилляциями оригинальной фиксированной комбинации биматопроста 0,3% и тимолола 0,5% позволило достичь нормальных значений внутриглазного давления. Наличие ультратонких роговиц, системной гипотонии не исключают необходимости последующего хирургического вмешательства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: голубые склеры, синие склеры, глаукома, несовершенный остеогенез, толщина роговицы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Белецкая Т.А., Козина Е.В., Дмитренко Д.В., Гаврилова Ю.И. Синдром «голубых склер» и его сочетание с глаукомой (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Клиническая офтальмология*. 2023;23(4):225–230. DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-4-9.

Blue sclerae and their association with glaucoma (a review and case report)

Т.А. Beletskaya^{1,2}, E.V. Kozina¹, D.V. Dmitrenko¹, Yu.I. Gavrilova²¹Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation²Prof. P.G. Makarov Krasnoyarsk Regional Ophthalmological Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

This paper reviews the key risk factors and clinical manifestations of blue sclerae, which include a large group of diseases of various origins. Generally, this syndrome is genetically determined and is a constant phenotypic sign of osteogenesis imperfecta. In addition to the classic triad of blue sclera, brittle bones, and hearing loss, many authors refer glaucoma to as an ocular manifestation of brittle bone disease in addition to thin cornea and low corneoscleral rigidity. The combination of osteogenesis imperfecta type 1 and primary open-angle glaucoma is a novel phenotypic association. The most effective way of controlling intraocular pressure (IOP) in this condition is surgical intervention. Case report of a combination of glaucoma and syndromic connective tissue disease that appeared 15 years after the first visit to an ophthalmologist for recurrent ocular hypertension is presented. Selective laser trabeculoplasty and a fixed-dose combination of 0.3% bimatoprost and 0.5% timolol provided normal IOP levels. Ultrathin corneas and systemic hypotension do not rule out the need for further surgery.

KEYWORDS: blue sclera, glaucoma, osteogenesis imperfecta, corneal thickness.

FOR CITATION: Beletskaya T.A., Kozina E.V., Dmitrenko D.V., Gavrilova Yu.I. Blue sclerae and their association with glaucoma (a review and case report). *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2023;23(4):225–230 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-4-9.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что под синдромом «голубых склер» подразумевают большую группу состояний с различными механизмами возникновения. Согласно данным англоязычной литературы в настоящее время описано не менее 66 генетически

обусловленных синдромов, 8 системных расстройств негенетической природы и 4 медикаментозно индуцированных пигментаций [1]. Многообразие вариантов данной патологии, одновременность появления ее основных симптомов, сочетания с различными системными изменениями зача-

стую способны затруднить своевременную диагностику заболевания, принять правильное решение о тактике ведения пациентов.

Причины, факторы риска и основные клинические проявления синдрома «голубых склер»

Голубое окрашивание склер возможно в результате применения высоких доз антибиотика группы тетрациклина — миноциклина. Обычно подобная пигментация склеры сопровождается обесцвечиванием ногтей и приобретением ими серо-синего оттенка, иногда изменением цвета кожи, слизистой оболочки полости рта и пр. [2, 3]. Имеются отдельные сообщения о появлении синих склер после приема противосудорожного средства эзогабина/ретигабина, цитостатика митоксантрона и глюкокортикоида преднизона [4–6]. Однако установление причинно-следственной связи при подозрении на фармакологически индуцированную пигментацию склеры для большинства практикующих врачей бывает достаточно затруднительным [1].

Среди генетически независимой системной патологии голубизна наружной оболочки глаза чаще всего встречается при железодефицитной анемии [7, 8]. По данным L. Kalra et al. [9] и M. Beghetti et al. [10], среди небольших групп госпитализированных пациентов частота возникновения голубых склер колебалась от 56,3 до 85,1%.

Наличие данного симптома было отмечено и при другой патологии, например при приобретенном синдроме ROEMS (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-протеин, кожные изменения) [7], аргирии [11], синдроме Каплана [12], гипергомоцистеинемии [13], миастении гравис [14], невусе Ота [15].

Вместе с тем подавляющее большинство вариантов синдрома «голубых склер» обусловлено генетически. Наиболее распространенный тип наследования данных синдромов — аутосомно-рецессивный (47%) [16]. На наследование по аутосомно-доминантному, X-сцепленному либо неустановленному типам приходится 30,3% клинических случаев [1].

Изменение цвета склеры связывают с первичными дефектами склерального коллагена вследствие нарушения биосинтеза или деградации волокнистых структур соединительной ткани (СТ). Генетически измененный фибриллогенез внеклеточного матрикса обуславливает нарушение развития СТ в эмбриональном и постнатальном периодах. Морфологическое несовершенство склеры ведет к истончению наружной оболочки глаза и просвечиванию подлежащей сосудистой оболочки, что обуславливает появление склеральной голубизны, которая более интенсивна, чем у здоровых новорожденных, и не исчезает к 5–6 мес. жизни, как обычно. При этом размеры глаз не изменены.

Единственным из всех идентифицированных состояний, при которых синяя склера считается постоянным фенотипическим признаком, является несовершенный остеогенез (НО) 1-го типа [17, 18]. Это преимущественно аутосомно-доминантное заболевание, приводящее к снижению общей выработки коллагена I типа примерно на 50% [19]. Несмотря на то, что НО прежде всего характеризуется хрупкостью костей, он потенциально поражает все органы с высоким содержанием коллагена, включая органы зрения, слуха, зубочелюстной системы [1, 20, 21]. Ломкость костей (болезнь «хрустального человека») на разных сро-

ках течения процесса отмечают почти у 2/3 пациентов. Часто нарушение оссификации сочетается со слабостью связочного аппарата и суставов, что обуславливает формирование различного рода вывихов и подвывихов. Истончение барабанной перепонки, наблюдаемое у 90% больных, связано с прогрессирующей тугоухостью. Кроме «голубой» барабанной перепонки у данных пациентов определяют вывихи и неправильное развитие слуховых косточек.

Помимо голубых склер при НО выявляют кератоглобус, кератоконус, эмбриотоксон, зонулярную или кортикальную катаракту, эктопию хрусталика, пятнистую дегенерацию роговицы и пр. A. Scott et al. [22] дополнили перечень изменений высокой частотой миопии и астигматизма, U. Pedersen et al. [23] — истончением роговицы по сравнению с ее толщиной у здоровых людей. В большинстве случаев патологию выявляют в детском возрасте.

Изучая несkeletalные проявления НО среди 85 пациентов (средний возраст $44,9 \pm 15,9$ года), J.D. Hald et al. [20] установили, что наименьшая толщина роговицы характерна для пациентов с НО 1-го типа — 461 ± 32 мкм против контрольного значения в 550 ± 30 мкм. У пациентов с НО 3-го и 4-го типов толщина роговицы в ее центральной зоне (ЦТР) составляла 510 ± 29 и 500 ± 40 мкм соответственно ($p < 0,001$). Однако статистически значимого различия в величине этого показателя у пациентов с НО с синими и белыми склерами авторами не выявлено — 470 ± 32 мкм против 497 ± 46 мкм соответственно ($p = 0,69$). Этими же исследователями у одного из 58 пациентов с НО 1-го типа была диагностирована первичная глаукома, 2 пациента были направлены под динамическое наблюдение по поводу вторичной глаукомы [20].

Синдром «голубых склер» и глаукома

Несмотря на имеющиеся сведения об ассоциации НО с глаукомой, убедительных доказательств такой связи до настоящего времени не представлено. Более 50 лет назад W.A. Manschot [24] описал результаты посмертного гистологического исследования глаз недоношенного ребенка с предполагаемым НО 2-го типа, с синей, истонченной до 1/3 от нормальной толщины склерой, тонкой роговицей, открытым углом передней камеры и аномально глубокой экскавацией диска зрительного нерва (ДЗН), которые, по мнению авторов, обусловлены недостаточным развитием склеральной решетчатой пластинки. Однако связь выявленных изменений с уровнем внутриглазного давления (ВГД) не рассматривалась [24, 25].

L. Berggren et al. [26] описали 5 случаев НО с голубыми склерами, нормальными показателями ее ригидности, с ВГД в диапазоне 10–14 мм рт. ст., высокими значениями показателя легкости оттока внутриглазной жидкости. Ни у одного из пациентов не было обнаружено глаукоматозных изменений ДЗН и периферического зрения. В 1989 г. A. Superti-Furga et al. [27] представили семью с НО (гипотетически 4-го типа) с патогенным вариантом в гене *COL1A2*, в которой у одного члена семьи диагностирована монолатеральная глаукома, но никаких дополнительных подробностей офтальмологического анамнеза, результатов дискоскопии или периметрии предоставлено не было.

Результаты продолжающейся дискуссии о генетически обусловленной тонкой роговице как факторе риска первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и в целом, и при НО также неоднозначны.

Несовершенный остеогенез 1, 2, 3 и 4-го типов вызван мутациями в генах, кодирующих α -коллагены I типа (*COL1A1* или *COL1A2*) у 90% пациентов [28]. D.P. Dimasi et al. [29], измерив ЦТР у 28 пациентов с НО 1-го типа, обнаружили более низкие значения показателя по сравнению с контролем. Авторы также сообщили, что носительство общих однонуклеотидных вариантов в генах *COL1A1* и *COL1A2* связано с вариацией ЦТР среди здорового населения. При этом однонуклеотидные варианты rs2696297 и rs1046329, расположенные рядом с геном *COL1A1*, обуславливают истончение роговицы [29, 30].

Идентифицировав 2 новые мутации в гене *COL1A1* (с.540_541insC и с.2452–2A>) у членов двух семей, страдающих НО 1-го типа в сочетании с ПОУГ, D.J. Wallace et al. [25] высказались о связи этих двух заболеваний как о новой фенотипической ассоциации. Доказательством послужили результаты секвенирования гена *MYOC*, ассоциированного с развитием глаукомы с высоким ВГД, которые продемонстрировали отсутствие каких-либо изменений нуклеотидной последовательности или патогенных вариантов у всех обследованных пациентов.

Е. Doolan et al. [31], обследовав 8 членов семьи из двух поколений, выявили НО 1-го типа у 6 человек. При этом двое из них страдали ПОУГ. Изучив свойства роговицы больных НО и здоровых членов семьи, авторы сделали заключение об «аномальном коллагене» как факторе риска развития ПОУГ, реализующемся через изменение биомеханических характеристик тканей глаза, в частности через снижение показателей корнеальной толщины и корнеального гистерезиса.

При этом для европеоидной и азиатской популяций при ПОУГ наиболее вероятными изменениями, потенциально связанными с истончением роговицы, являются патогенные миссенс-варианты в генах *COL8A1* и/или *COL8A2* [30, 32, 33] и *COL5A1* [25]. Эксперимент с целевой инактивацией генов *COL8A1* и *COL8A2* или точечной мутацией в *COL8A2* продемонстрировал сниженную толщину роговицы в экспериментальной модели [34, 35]. T. Desronvil et al. [32] обнаружили миссенс-вариант в гене *COL8A2* у пациентов с «запущенной» ПОУГ и тонкими роговицами. По данным S.E.I. Williams et al. [36], носительство патогенных вариантов в гене *COL8A2* или его инактивация могут участвовать в снижении ЦТР при ПОУГ у чернокожих пациентов [30, 36].

Приведенные данные позволяют сделать вывод о необходимости и целесообразности дальнейшего изучения роли носительства вариантов генов коллагена при ПОУГ.

Систематизируя синдромальные глазные изменения, D.A. Balikov et al. [37] указывают на глаукому как на одно из глазных проявлений НО наряду с голубыми склерами, тонкой роговицей, низкой корнеосклеральной ригидностью, «короткими глазами», отслойкой сетчатки. Последняя чаще встречается при НО 3-го типа [38].

Исследователи полагают, что при НО измененная биомеханика фиброзной капсулы глаза обуславливает псевдонормальные результаты тонометрии и в ряде случаев позволяет глаукомному процессу остаться незамеченным в любой из возрастных групп [19, 39–41]. Офтальмогипертензию же чаще связывают с гониотрабекулодисгенезом, формирующим субоптимальный анатомо-функциональный эффект работы трабекулярной сети [41].

Другим генетически обусловленным синдромом «голубых склер», для которого характерно развитие глаукомы,

является *Osteoporosis pseudoglioma* (синдром «остеопороз-псевдоглиома») — редкое заболевание, дебютирующее в младенчестве, характеризующееся, помимо хрупкости костей, витреоретинальной дисплазией, микрофтальмом, микрокорнеа, фтизисом глазного яблока, врожденной или младенческой слепотой. Глаукома при этом заболевании является вторичной [1].

В отечественной литературе триаду, включающую синие склеры, повышенную ломкость костей и различной степени тяжести снижение слуха, описывают в составе синдромов Эддовса, Ван дер Хове, Ван дер Хове — Клейна (Адаир — Дайгтона), Лобштейна, Фролика, Лобштейна — Ван дер Хове, болезни Порака — Дуранта. Клинические проявления, как правило, носят двусторонний характер, в единичных случаях процесс может быть монологическим [42].

У многих пациентов с дисплазией СТ выявляют неврологические проявления в виде астенического синдрома (98%), тревоги (95%), вегетативной дисфункции (82%), а также когнитивных нарушений (47%) [43]. Данные неспецифические изменения нередко присутствуют и при другой патологии, в том числе при глаукоме [44–47].

Учитывая относительную редкость, многообразие клинических разновидностей и вариантов течения обсуждаемого синдрома, неоднозначность мнений о его сочетании с глаукомным процессом, приводим следующее клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Л., 1967 г. р., впервые обратилась в КГБУЗ «ККОКБ им. профессора П.Г. Макарова» (далее ККОКБ) в 2002 г. в связи с периодическими подъемами ВГД в течение 2 лет.

При обращении жалобы отсутствовали. Наследственный анамнез по глаукоме сомнителен (не исключает использование старшими родственниками антиглаукомных капель). На момент первичного обследования острота зрения правого глаза (OD) составляла 0,5 с $\text{cyl} (-)1,0^{\Delta}$ $\text{ax } 90^{\circ}=1,0$; левого глаза (OS) — 1,0. При биомикроскопии на обоих глазах определены атрофия радужки 1-й степени, частичное разрушение зрачковой пигментной каймы. Иных изменений переднего отдела глаз не обнаружено. На глазном дне правого глаза ДЗН бледно-розового цвета с сероватым оттенком, глубокая экскавация до 0,7 диаметра диска (ДД), границы четкие; на глазном дне левого глаза ДЗН бледно-розового цвета, умеренный сдвиг сосудистого пучка в назальную сторону.

Гониоскопия: на обоих глазах угол передней камеры широкий, умеренная экзогенная пигментация образований корнеосклеральной трабекулы. Ультразвуковое исследование структур органа зрения патологии не выявило. Длина передне-задней оси правого глаза — 25,93 мм, левого глаза — 25,49 мм.

Внутриглазное давление правого глаза — 33 мм рт. ст., левого глаза — 26 мм рт. ст. Толерантное ВГД — 15–20 мм рт. ст. (артериальное давление — 90/70 мм рт. ст.). Гидродинамический баланс нарушен вследствие затруднения оттока внутриглазной жидкости (см. таблицу).

Согласно результатам кинетической периметрии границы периферического зрения обоих глаз в пределах нормы. По данным компьютерной статической периметрии

Таблица. Показатели гидродинамики по результатам электронографии (2002–2022 гг.)**Table.** Parameters of hydrodynamics based on electrotonography (2002–2022)

Год Year	Глаз Eye	Тонографические показатели / Tonographic parameters			
		$P_{\text{ср}}$, мм рт. ст. $P_{\text{ср}}$, mm Hg	C , мм ³ /мин на 1 мм рт. ст. C , mm ³ /min per 1 mm Hg	F , мм ³ /мин F , mm ³ /min	Коэффициент Беккера Becker coefficient
2002	Правый / Right	29,0	0,05	0,95	580,0
	Левый / Left	22,0	0,13	0,60	196,2
2011	Правый / Right	33,0	0,08	1,84	412,0
	Левый / Left	31,0	0,07	1,47	443,0
2017	Правый / Right	23,0	0,07	1,15	328,6
	Левый / Left	24,0	0,06	1,24	400,0
2022	Правый / Right	14,0	0,12	1,25	117,0
	Левый / Left	15,0	0,13	1,32	115,4

в верхне-назальном квадранте поля зрения правого глаза относительная скотома больших размеров; в поле зрения левого глаза патологических изменений не выявлено.

На основании результатов обследования диагностирована открытоугольная 2С глаукома, простой миопический астигматизм правого глаза; открытоугольная 1А глаукома левого глаза. Рекомендовано оперативное лечение глаукомы правого глаза.

Второй визит в ККОКБ был в 2011 г. (на ранее рекомендованную операцию пациентка не явилась, у окулиста регулярно не наблюдалась, периодически использовала глазные капли тимолола малеата 0,5%). При осмотре жалоб не предъявляла, локальный статус и состояние остроты зрения прежние. Согласно данным компьютерной статической периметрии произошло увеличение степени дефекта в поле зрения правого глаза, появились относительные дефекты в поле зрения левого глаза. Сохранялись низкие значения коэффициента легкости оттока внутриглазной жидкости и повышенные значения коэффициента Беккера. При этом на левом глазу нарушение гидродинамики стало более выраженным (см. таблицу.). От повторно предложенного хирургического лечения пациентка отказалась. К лечению добавлены инстилляци латанопроста 0,005%. На следующий назначенный прием пациентка не пришла.

Третий визит к офтальмологу ККОКБ состоялся в 2017 г. Жалоб не предъявляла, сообщила, что лечится эпизодически, не наблюдается. В ходе беседы обращало на себя внимание снижение слуха, а также состояние эйфории, неадекватное отношение к своему состоянию — отрицание болезни, что не исключало наличие психоневрологической симптоматики.

Острота зрения OD 0,2 не корр., острота зрения OS 0,4 не корр., сужение границ поля зрения обоих глаз в верхне-носовых квадрантах, суммарно на 50–60°, ВГД обоих глаз на уровне 25–27 мм рт. ст., сохранялись гидродинамические изменения (см. таблицу).

При осмотре: склеры обоих глаз голубого цвета, определяется двусторонний иридо- и факодонез, остальные изменения прежние. На глазном дне обоих глаз ДЗН с четкими границами, серый, экскавация до 0,8 ДД. По данным гониоскопии определялось усиление пигментации зоны корнеосклеральной трабекулы. ЦТР на обоих глазах

401 мкм. Передне-задний размер правого глазного яблока — 26,32 мм, левого глазного яблока — 25,87 мм.

На вопрос о наличии переломов в детстве ответила положительно: 6 случаев переломов костей нижних конечностей в возрасте до 10 лет. Отмечала множественные переломы и тугоухость у 3 членов семьи из 3 поколений.

Изложенное позволило заподозрить наличие наследственной патологии СТ, в связи с чем рекомендовано обследование костной системы, молекулярно-генетическое тестирование, консультации сурдолога, невролога, а также гипотензивное хирургическое лечение правого глаза, от которых пациентка категорически отказалась.

В последующие 2 года наблюдения местная гипотензивная терапия оригинальной фиксированной комбинацией (ФК) биматопроста 0,3% и тимолола 0,5% позволяла сохранять целевой уровень ВГД, после чего развилась его стойкая субкомпенсация, в связи с чем была проведена двусторонняя селективная лазерная трабекулопластика.

В настоящее время на фоне использования ФК биматопроста 0,3% и тимолола 0,5% значения тонометрического ВГД на обоих глазах не превышают 17–18 мм рт. ст. Отмечается расширение экскавации ДЗН на обоих глазах до 0,9. По данным статической компьютерной периметрии в 2019 г. среднее отклонение суммарной световой чувствительности (MD) правого глаза -7,26 dB, левого глаза — -7,45 dB, в 2022 г. — -7,93 dB и -5,45 dB соответственно. Индексы PSD правого/левого глаза — 6,87 dB и 7,72 dB в 2019 г., 7,27 dB и 6,19 dB в 2022 г.

Вместе с тем, по данным литературы, при этой патологии наиболее целесообразно проведение хирургических гипотензивных вмешательств. D. Laroche et al. [49] сообщают о 57-летней пациентке с НО и ПОУГ, инстиллировавшей с гипотензивной целью 6 препаратов. Недостаточно сниженное ВГД (26 мм рт. ст.) побудило авторов к проведению комбинированной гониотомии с лезвием Кахука и формированию хирургического пути оттока внутриглазной жидкости из задней камеры в супрахориоидальное пространство, что привело к снижению ВГД до 13 мм рт. ст. через полгода наблюдения, а количество инстиллируемых средств уменьшилось с 6 до 3. По мнению ряда исследователей, при данной патологии оперативное вмешательство помимо гониотомии может включать трабекулотомия,

трабекулэктомию или имплантацию трубных шунтов [37, 49, 50]. С учетом наличия у пациентки ультратонких роговиц, системной гипотонии, обуславливающей низкие значения целевого ВГД, неоднократных отказов от гипотензивной операции на настоящем этапе наблюдения к лечению добавлены инстилляцией селективного α_2 -адреномиметика бримонидина 0,15%, что в дальнейшем не исключает проведения хирургического лечения, так как даже интенсивная местная гипотензивная терапия при рассматриваемой патологии может быть неэффективной [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что клиническая картина наследственных системных поражений СТ, в том числе синдрома «голубых склер», достаточно хорошо описана в литературе, врач-офтальмолог, встретившись в своей клинической практике с редкими симптомами, малознакомыми понятиями, может потерять неоправданно много времени на установление диагноза. Затруднять диагностику может выявление новых синдромальных глазных проявлений и заболеваний, развивающихся на фоне диспластических процессов, распознавание ведущих клинических признаков болезни во взрослом состоянии ввиду их позднего манифестирования.

Надеемся, что представленная информация расширит представление о синдроме «голубых склер», поможет своевременной диагностике и выбору адекватной тактики ведения пациентов с данной наследственной патологией СТ, в том числе с привлечением врачей других специальностей.

Литература / References

- Brooks J.K. A review of syndromes associated with blue sclera, with inclusion of malformations of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;126(3):252–263. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.05.012.
- Reese S., Grundfast K. Minocycline-induced hyperpigmentation of tympanic membrane, sclera, teeth, and pinna. *Laryngoscope.* 2015;125(11):2601–2603. DOI: 10.1002/lary.25365.
- Eisen D., Hakim M.D. Minocycline-induced pigmentation. Incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 1998;18(6):431–440. DOI: 10.2165/00002018-199818060-00004.
- Clark S., Antell A., Kaufman K. New antiepileptic medication linked to blue discoloration of the skin and eyes. *Ther Adv Drug Saf.* 2015;6(1):15–19. DOI: 10.1177/2042098614560736.
- Leyden M.J., Sullivan J.R., Cheng Z.M. et al. Unusual side effect of mitoxantrone. *Med J Aust.* 1983;2(10):514. DOI: 10.5694/j.1326-5377.1983.tb122624.x.
- Henderson R.P., Lander R. Scleral discoloration associated with long-term prednisone administration. *Cutis.* 1984;34(1):76–77.
- Limvorapitak W., Villa D. Acquired blue sclerae in POEMS syndrome. *Br J Haematol.* 2017;177(4):508. DOI: 10.1111/bjh.14646.
- Лаптева Л.В. Железодефицитные состояния и инфекция *Helicobacter pylori* у детей. Сибирское медицинское обозрение. 2015;94(4):24–29. [Lapteva L.V. The iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in children. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye.* 2015;94(4):24–29 (in Russ.).]
- Kalra L., Hamlyn A.N., Jones B.J. Blue sclerae: a common sign of iron deficiency? *Lancet.* 1986;2(8518):1267–1269. DOI: 10.1016/s0140-6736(86)92688-7.
- Beghetti M., Mermillod B., Halperin D.S. Blue sclerae: a sign of iron deficiency anemia in children? *Pediatrics.* 1993;91(6):1195–1196.
- Lee S.M., Lee S.H. Generalized argyria after habitual use of AgNO₃. *J Dermatol.* 1994;21(1):50–53. DOI: 10.1111/j.1346-8138.1994.tb01410.x.
- Goette A., Huth C., Behrens-Baumann W., Evert M. Severe mitral regurgitation in a patient with a bluish right sclera: an 'extension' of Caplan's syndrome to the heart and eye. *Eur J Intern Med.* 2009;20(1):e1–e2. DOI: 10.1016/j.ejim.2007.06.027.
- Rathi A., Takkar B., Azad S. Ectopia lentis and blue sclera in hyperhomocysteinemia. *Natl Med J India.* 2017;30(3):176.
- Wiernik P.H. Blue sclerae. *Lancet.* 1972;2(7788):1199. DOI: 10.1016/s0140-6736(72)92624-4.
- Shegal V.N., Syed N.H., Aggarwal A. et al. Nevus of Ota/oculodermal melanocytosis: a rare report of an oral mucosal lesion involving the hard palate. *Cutis.* 2015;96(4):E10–E12.
- Genetic and pediatric diseases. In: Robbins Basic Pathology. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C., eds. 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.
- Sillence D.O., Senn A., Danks D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979;16(2):101–116. DOI: 10.1136/jmg.16.2.101.
- Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Печенкина В.А. и др. Несовершенный остеогенез: обзор литературы и клинический случай перинатально-летального типа заболевания. Медицинский совет. 2021;17:226–234. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-17-226-234.
- [Klimov L.Y., Vdovina T.M., Pechenkina V.A. et al. Osteogenesis imperfecta: a literature review and a clinical case of a perinatal-lethal type of disease. *Meditsinskiy sovet.* 2021;17:226–234 (in Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2021-17-226-234.
- Treurniet S., Burger P., Ghyczy E.A.E. et al. Ocular characteristics and complications in patients with osteogenesis imperfecta: A systematic review. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(1):e16–e28. DOI: 10.1111/aos.14882.
- Hald J.D., Folkestad L., Swan C.Z. et al. Osteogenesis imperfecta and the teeth, eyes, and ears—a study of non-skeletal phenotypes in adults. *Osteoporos Int.* 2018;29(12):2781–2789. DOI: 10.1007/s00198-018-4663-x.
- Subramanian S., Viswanathan V.K. Osteogenesis Imperfecta. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Scott A., Kashani S., Towler H.M. Progressive myopia due to posterior staphyloma in type I osteogenesis imperfecta. *Int Ophthalmol.* 2005;26(4-5):167–169. DOI: 10.1007/s10792-006-9012-y.
- Pedersen U., Bramsen T. Central corneal thickness in osteogenesis imperfecta and otosclerosis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1984;46(1):38–41. DOI: 10.1159/000275682.
- Manschot W.A. Ocular Anomalies in osteogenesis imperfecta. *Ophthalmologica.* 1965;149:241–245. DOI: 10.1159/000304777.
- Wallace D.J., Chau F.Y., Santiago-Turla C. et al. Osteogenesis imperfecta and primary open angle glaucoma: genotypic analysis of a new phenotypic association. *Mol Vis.* 2014;(20):1174–1181.
- Berggren L., Wessler E., Wennerström J. Intraocular pressure and excretion of mucopolysaccharides in osteogenesis imperfecta. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1969;47(1):122–128. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1969.tb05616.x.
- Superti-Furga A., Pistone F., Romano C., Steinmann B. Clinical variability of osteogenesis imperfecta linked to COL1A2 and associated with a structural defect in the type I collagen molecule. *J Med Genet.* 1989;26(6):358–362. DOI: 10.1136/jmg.26.6.358.
- Sykes B., Ogilvie D., Wordsworth P. et al. Consistent linkage of dominantly inherited osteogenesis imperfecta to the type I collagen loci: COL1A1 and COL1A2. *Am J Hum Genet.* 1990;46(2):293–307.
- Dimasi D.P., Chen J.Y., Hewitt A.W. et al. Novel quantitative trait loci for central corneal thickness identified by candidate gene analysis of osteogenesis imperfecta genes. *Hum Genet.* 2010;127(1):33–44. DOI: 10.1007/s00439-009-0729-3.
- Swierkowska J., Gajeczka M. Genetic factors influencing the reduction of central corneal thickness in disorders affecting the eye. *Ophthalmic Genet.* 2017;38(6):501–510. DOI: 10.1080/13816810.2017.1313993.
- Doolan E., O'Brien C. Abnormal corneal properties in osteogenesis imperfecta and glaucoma: a case series. *BMJ Open Ophthalmol.* 2021;6(1):e000684. DOI: 10.1136/bmjophth-2020-000684.
- Desronvil T., Logan-Wyatt D., Abdrabou W. et al. Distribution of COL8A2 and COL8A1 gene variants in Caucasian primary open angle glaucoma patients with thin central corneal thickness. *Mol Vis.* 2010;16:2185–2191.
- Vithana E.N., Aung T., Khor C.C. et al. Collagen-related genes influence the glaucoma risk factor, central corneal thickness. *Hum Mol Genet.* 2011;20(4):649–658. DOI: 10.1093/hmg/ddq511.
- Hopfer U., Fukai N., Hopfer H. et al. Targeted disruption of Col8a1 and Col8a2 genes in mice leads to anterior segment abnormalities in the eye. *Faseb J.* 2005;19(10):1232–1244. DOI: 10.1096/fj.04-3019.com.
- Puk O., Dalke C., Calzada-Wack J. et al. Reduced corneal thickness and enlarged anterior chamber in a novel ColVIIIa2G257D mutant mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(12):5653–5661. DOI: 10.1167/iov.09-3550.
- Williams S.E.I., Carmichael T.R., Allingham R.R. et al. The genetics of POAG in black South Africans: a candidate gene association study. *Sci Rep.* 2015;5:8378. DOI: 10.1038/srep08378.
- Balikov D.A., Jacobson A., Prasov L. Glaucoma Syndromes: Insights into Glaucoma Genetics and Pathogenesis from Monogenic Syndromic Disorders. *Genes (Basel).* 2021;12(9):1403. DOI: 10.3390/genes12091403.
- Fleissig E., Barak A. Surgical Management of Retinal Detachment in Osteogenesis Imperfecta: Case Report and Review of the Literature. *Retin Cases Brief Rep.* 2019;13(1):43–46. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000527.
- Wenstrup R.J., Willing M.C., Starman B.J., Byers P.H. Distinct biochemical phenotypes predict clinical severity in nonlethal variants of osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 1990;46(5):975–982.
- Mauri L., Uebe S., Sticht H. et al. Expanding the clinical spectrum of COL1A1 mutations in different forms of glaucoma. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):108. DOI: 10.1186/s13023-016-0495-y.
- Bohnsack B.L. Infantile-onset glaucoma and anterior megalophthalmos in osteogenesis imperfecta. *J AAPOS.* 2016;20(2):170–172. DOI: 10.1016/j.jaapos.2015.11.005.
- Биран В.П. Редкие офтальмологические заболевания, синдромы и симптомы. Минск: Беларусь; 1974.
- [Biran V.P. Rare ophthalmic diseases, syndromes and symptoms. Minsk: Belarus'; 1974 (in Russ.).]
- Дума С.Н., Лисиченко О.В., Лукьянова Г.В. Психовегетативные, астенические и когнитивные нарушения при дисплазии соединительной ткани: выбор оптимальной терапии. Фарматека. 2012;7:131–135.

[Duma S.N., Lisichenko O.V., Luk'yanova G.V. Psychovegetative, asthenic and cognitive disorders in connective tissue dysplasia: the choice of optimal therapy. *Farmateka*. 2012;7:131–135 (in Russ.).]

44. Алексеев В.Н., Лысенко О.И. Особенности состояния нервной системы больных глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(3):103–112.

[Aleksseev V.N., Lysenko O.I. Specifics of the nervous system condition in glaucoma patients. *National Journal glaucoma*. 2017;16(3):103–112 (in Russ.).]

45. Рокутов С.В. Невротические расстройства у лиц с нейросенсорной тугоухостью (клиника, механизмы формирования). *Украинский вестник психоневрологии*. 2007;15(2):104–107.

[Rokutov S.V. Neurotic Disorders in Persons with Neurosensory Hypoacusis (clinic, forming mechanisms). *Ukrainskiy vestnik psikhonevrologii*. 2007;15(2):104–107 (in Russ.).]

46. Козина Е.В. Психологическая характеристика больных первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии*. 2002;118(3):38–41.

[Kozina E.V. Psychological characteristics of patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftalmologii*. 2002;118(3):38–41 (in Russ.).]

47. Калын Я.Б., Пономарева Е.В. Психические нарушения у лиц позднего возраста, перенесших перелом шейки бедра или бедренной кости. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012;3:9–12.

[Kalyun Y.B., Ponomareva E.V. Mental disorders in old persons who have suffered a fracture of the femoral neck or femur. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. 2012;3:9–12 (in Russ.).]

48. Нагорнова З.М., Куроедов А.В., Селезнев А.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности применения фиксированных комбинаций и их отдельных компонентов в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2019;19(1):13–19. DOI: 10.21689/2311-7729-2019-19-1-13-19.

[Nagornova Z.M., Kuroyedov A.V., Seleznev A.V. Comparative analysis of the efficacy and safety of fixed-dose combinations versus their individual components for open-angle glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019;19(1):13–19 (in Russ.). DOI: 10.21689/2311-7729-2019-19-1-13-19.

49. Laroche D., Nkrumah G. Combined microinvasive glaucoma surgery in osteogenesis imperfecta patient with refractory open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;5:18:100617. DOI: 10.1016/j.ajoc.2020.100617.

50. Rosbach J., Vossmerbaumer U., Renieri G. et al. Osteogenesis imperfecta und Glaukom. Eine Fallbeschreibung. *Ophthalmologie*. 2012;109(5):479–482. DOI: 10.1007/s00347-011-2455-1.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белецкая Татьяна Анатольевна — к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии им. проф. М.А. Дмитриева с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-офтальмолог КГБУЗ «ККОКБ им. профессора П.Г. Макарова»; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Никитина, д. 1в; ORCID iD 0000-0002-9007-5086.

Козина Елена Владимировна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой офтальмологии им. проф. М.А. Дмитриева с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0001-9002-0969.

Дмитренко Диана Викторовна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.

В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4639-6365.

Гаврилова Юлия Игоревна — врач-офтальмолог КГБУЗ «ККОКБ им. профессора П.Г. Макарова»; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Никитина, д. 1в; ORCID iD 0000-0003-2111-347X.

Контактная информация: Гаврилова Юлия Игоревна, e-mail: j.gavrilova@bk.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 13.02.2022.

Поступила после рецензирования 11.03.2022.

Принята в печать 05.04.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Tat'yana A. Beletskaya — C. Sc. (Med.), assistant of the Prof. M.A. Dmitriev Department of Ophthalmology with the Course of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; Prof. P.G. Makarov Krasnoyarsk Regional Ophthalmological Clinical Hospital; 1V, Nikitin str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9007-5086.

Elena V. Kozina — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Prof. M.A. Dmitriev Department of Ophthalmology with the Course of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9002-0969.

Diana V. Dmitrenko — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of the Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4639-6365.

Yuliya I. Gavrilova — ophthalmologist, Prof. P.G. Makarov Krasnoyarsk Regional Ophthalmological Clinical Hospital; 1V, Nikitin str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2111-347X.

Contact information: Yuliya I. Gavrilova, e-mail: j.gavrilova@bk.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 13.02.2022.

Revised 11.03.2022.

Accepted 05.04.2022.