



Этиология, патогенез, клиника и диагностика кератоконуса (обзор литературы)

¹Л. А. Столярова, ²Т. А. Имшенецкая, ³Д. Е. Абельский

¹10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

²ИПК и ПКЗ УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Беларусь

³ООО «МедВайз» — Центр михрохирургии глаза VOKA, Минск, Беларусь

Кератоконус — прогрессирующее двухстороннее асимметричное, генетически детерминированное дегенеративно-дистрофическое заболевание роговицы, которое приводит к истончению и снижению локальной биомеханической прочности роговицы. Изменение формы роговицы приводит к нарушению рефракции и иррегулярному астигматизму, выраженному снижению зрения и невозможности коррекции очками или мягкими контактными линзами. Происходит ухудшение качества жизни пациента, его социальная дезадаптация и ограничение в профессиональной деятельности.

Традиционно это состояние описывалось как невоспалительное заболевание, однако в последнее время все чаще в этиологию развития кератоконуса включают воспалительный фактор. Кератоконус обычно развивается во втором и третьем десятилетиях жизни и прогрессирует до четвертого десятилетия. Это заболевание затрагивает представителей всех национальностей и обоих полов. По оценкам, распространенность и заболеваемость кератоконусом на 100 000 человек в год составляют от 0,2 до 4790 и 1,5 и 25 случаев соответственно, при этом самые высокие показатели обычно наблюдаются у людей в возрасте от 20 до 30 лет. Факторами риска развития заболевания являются семейный анамнез кератоконуса, трение глаз, экзема, астма и аллергия. Обнаружение кератоконуса на самых ранних стадиях остается сложной задачей. Кератотопография и пахиметрия роговицы, выполненные на Шаймпфлюг-камере, являются основным диагностическим инструментом для выявления кератоконуса. Однако в начальных стадиях использование одного критерия для диагностики кератоконуса недостаточно, и в дополнение к кератотопографии роговицы в настоящее время обычно осуществляют оптическую когерентную томографию роговицы, исследования биомеханики и применяют данные aberromетрии.

В статье представлен обзор литературы.

Ключевые слова: кератоконус, кросслинкинг роговицы, диагностика, кератотопография.

Keratoconus is a bilateral, progressive, asymmetric, genetically determined, degenerative-dystrophic disease of the cornea, which leads to thinning and a decrease in the local biomechanical strength of the cornea. Changes in the shape of the cornea lead to refractive errors and irregular astigmatism, a pronounced decrease in vision and the impossibility of selecting correction with glasses or soft contact lenses. There is a deterioration in the patient's quality of life, his social maladjustment and limitation in professional activity.

Traditionally, the condition has been described as a non-inflammatory disorder; however, inflammatory factors have increasingly been implicated in the etiology of keratoconus. Keratoconus typically develops in the second and third decades of life and progresses into the fourth decade. The condition affects all ethnicities and both sexes. The prevalence and incidence of keratoconus are estimated to be between 0.2 and 4790 per 100,000 persons and 1.5 and 25 cases per 100,000 persons per year, respectively, with the highest rates typically occurring in people aged 20 to 30 years. Risk factors for the development of keratoconus include a family history of keratoconus, eye rubbing, eczema, asthma, and allergies. Detection of keratoconus in its earliest stages remains challenging. Corneal keratotopography and pachymetry performed on a Scheimpflug camera are the main diagnostic tools for detecting keratoconus. However, in the early stages, using a single criterion to diagnose keratoconus is insufficient, and corneal keratotopography is now commonly supplemented by corneal OCT, biomechanical studies, and aberrometry data.

This article provides a literature review.

Key words: keratoconus, corneal crosslinking, diagnostics, keratopography.

HEALTHCARE. 2025; 6: 29—49

ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE AND DIAGNOSIS OF KERATOCONUS (literature review)

L. Stolyarova, T. Imshanetskaya, D. Abelski

Первое описание кератоконуса (КК) принадлежит немецкому врачу, профессору Бурхарду Маухарту, которое он сделал в 1748 г., описав это состояние как *Staphyloma Diaphanum* (лат.) — «прозрачная стафилома» [1]. В 1854 г. британский врач J. Nottingham первым назвал роговицу с КК конической и сделал наиболее подробное описание данного состояния [2]. Сам же термин «кератоконус» ввел в медицинскую практику швейцарский доктор Джон Хорнер в 1869 г.

В современной офтальмологии КК определяют как прогрессирующее хроническое двухстороннее асимметричное, генетически детерминированное дегенеративно-дистрофическое заболевание роговицы, которое приводит к истончению и снижению локальной биомеханической прочности роговицы, что на начальном этапе вызывает развитие ее конусовидного выпячивания, а в терминальной стадии может приводить к рубцеванию или развитию острого отека роговицы и перфорации. Изменение формы роговицы приводит к нарушению рефракции и иррегулярному астигматизму, выраженному снижению зрения и невозможности коррекции очками или мягкими контактными линзами. Происходят ухудшение качества жизни пациента, его социальная дезадаптация и ограничение в профессиональной деятельности [3].

Нужно отметить, что ранее в определении понятия КК делался упор на его невоспалительную природу [4; 5], однако во многих исследованиях последних десятилетий авторы доказали наличие дисбаланса уровня цитокинов с увеличением содержания провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17), повышение уровня металлопротеиназ, С-реактивного белка, альфа-2-макроглобулина и других медиаторов воспаления в слезной жидкости у пациентов как с уже установленным диагнозом КК, так и на субклиническом этапе, что является подтверждением воспалительной составляющей в развитии КК [6; 7].

Эпидемиология

Кератоконус может возникать у представителей всех национальностей и обоих полов. Сложным вопросом остается определение точных значений уровня распространенности и заболеваемости.

Эпидемиологические исследования распространенности и заболеваемости КК указывают на существенные глобальные различия данных на 100 000 человек в год: соответственно от 0,2 до 4790 и от 1,5 до 25, при этом самые высокие показатели распространенности и заболеваемости обычно наблюдаются у людей в возрасте от 20 до 30 лет [8; 9]. Такой широкий диапазон значений обусловлен прежде всего разными подходами к постановке диагноза, отсутствием единой классификации, разнообразием используемых приборов для диагностики, а также различным уровнем доступности медицинского обследования для пациентов.

Метаанализ 29 исследований, проведенных до июня 2018 г. в 15 странах с участием более 50 млн человек, показал глобальную распространенность — 140 человек на 100 000 [10]. Показатели распространенности и заболеваемости значительно варьируют в зависимости от

региона: если у представителей европеоидной расы эти показатели обычно ниже на 100 000 человек в год (распространенность — 1000, заболеваемость — от 2 до 4) [10; 11], то в исследованиях, проведенных на Ближнем Востоке, а также в Азии эти показатели значительно выше (распространенность — от 1500 до 5000, заболеваемость — примерно 20 на 100 000 человек в год) [9; 12].

Детское население имеет более высокий зарегистрированный уровень распространенности: он колеблется на 1000 человек от 5,2 в Новой Зеландии до 47,9 в Саудовской Аравии [13; 14].

В последнее время исследователи все чаще сходятся во мнении, что КК поражает и мужчин, и женщин в равной степени [10]. Как в азиатских, так и в западных исследованиях установлено, что начало заболевания у мужчин, как правило, наступает раньше, а прогрессирует быстрее, чем у женщин [12; 15].

В большинстве исследований средний возраст постановки диагноза находится в интервале от 20,0 ($\pm 6,4$) до 24,05 ($\pm 8,97$), а средний возраст пациентов составляет 39 лет; приблизительно 65 % находятся в возрастной группе от 30 до 49 лет; 20 % — моложе 30 лет; 15 % — старше 50 лет [3; 10]. Стоит отметить, что патологический процесс начинает свое развитие, как правило, в возрасте от 15 до 23 лет, а недавние сообщения о КК и проведении кросслинкинга роговицы у детей демонстрируют еще более раннее начало развития заболевания — в возрасте около 10 лет [16].

Прогрессирование КК чаще наблюдается до 30—40 лет, однако как прогрессирование, так и стабилизация патологического процесса может происходить в любом возрасте [4]. Чем в более раннем возрасте установлен диагноз КК, тем более быстрое отмечается прогрессирование процесса, которое требует более агрессивной лечебной тактики [10]. Развитие заболевания в молодом, активном возрасте приводит к ограничению в выборе профессии, нарушению в социальной адаптации и психологическом становлении индивидуума, снижению качества жизни, что говорит о высокой социальной значимости заболевания.

Этиопатогенез

Изучение этиологии и патогенеза КК, включая поиск непосредственных причин его развития, является весьма сложной задачей. Это обусловлено рядом ограничений: отсутствием возможности создания экспериментальной модели заболевания, невозможностью проведения прижизненной биопсии роговицы на ранних стадиях патологии. Единственным материалом для морфологического и биохимического анализа изменений при КК остается роговичная ткань, удаленная в ходе кератопластики. Однако такие образцы отражают уже тяжелую стадию поражения, что затрудняет изучение начальных этапов болезни.

Чаще всего КК рассматривают как заболевание с многофакторной этиологией в виде сложного процесса динамического взаимодействия внутренних и внешних факторов. Наиболее популярным является мнение о том, что КК развивается у генетически предрасположенных лиц, имеющих триггерное воздействие внешних факторов риска [17]. Так, в системном метаанализе 2020 г., который включал обзор 3996 статей (7 158 241 участников из 15 стран), выявили, что наиболее значимыми факторами риска были наличие атопии (OR = 2,95; 95 % ДИ (1,30—4,59)), хроническое трение глаз (OR = 3,09; 95 % ДИ (2,17—4,00)), и максимальную вероятность развития заболевания имели люди

с семейным анамнезом КК (ОР = 6,42; 95 % ДИ (2,59—10,24)) [10]. Рассмотрим отдельно влияние каждого фактора риска.

Внутренние факторы риска

Генетическая предрасположенность. Генетическая теория подтверждается прежде всего ассоциацией КК с различными генетическими заболеваниями и синдромами, такими как болезнь Дауна, конгенитальный амавроз Лебера и пигментная абийотрофия сетчатки, гранулярная дистрофия роговицы, синдром Марфана, болезнь Элерса — Данлоса, синдром Крузона, болезнь голубых склер, синдром Тернера, гемофилия, синдром дисплазии соединительной ткани, коллагенозы, несовершенный остеогенез и др. [18; 19].

Генетическая теория доказывается также в семейных исследованиях и в исследованиях однояйцевых близнецов. Установлено, что КК может наследоваться всеми типами наследования: по аутосомно-рецессивному, аутосомно-доминантному типу и по типу, сцепленному с полом [4; 19].

Риск развития КК у родственников пациента с подтвержденным КК в 15 раз, а по некоторым данным до 67 раз превышает подобный риск у человека, не имеющего семейного анамнеза [20].

Также у родственников пациентов с КК выявляются такие изменения роговицы, как асимметричное увеличение ее кривизны в центральных и нижних отделах на обоих глазах [21], что оценивается как неполная вариабельность экспрессии генов, предрасполагающих к развитию КК. В связи с этим принято полагать, что КК является наследственным заболеванием, фенотипическое проявление которого находится под влиянием множества факторов окружающей среды [17].

Генетиками не найдено ни одного причинного гена, поломка в котором будет достоверно приводить к развитию КК, однако установлено, что имеется более 50 генов (*FOXO1, FND3B, FOXO1, MIR184, LOX, DOCK9, GALNT14, COL6A1cDNA, KC6, VSX1, TGFBI, DOCK9, STK24, IPO5* и др.) и идентифицировано около 200 локусов с полиморфизмом, так или иначе связанных с развитием КК и ассоциированных со степенью кривизны роговицы и ее толщины [17; 19; 22].

Согласно генетической теории, механизм деформации роговицы обуславливается генетически запрограммированной гибелью (апоптозом) кератоцитов, что приводит к снижению синтеза коллагена, уменьшению биомеханической прочности роговицы, влечет за собой истончение всех ее слоев, а также растяжение и конусовидное выпячивание, что клинически проявляется в прогрессирующем снижении остроты зрения.

Иммуновоспалительные нарушения. Определены особенные черты иммунного статуса пациентов с КК: снижение относительного содержания Т-лимфоцитов, дисбаланс субпопуляций лимфоцитов, увеличение активности фагоцитарных клеток, увеличение IgM, компонентов системы комплемента C3, C4, усиление дефективности Т-супрессоров и увеличение IgG, приводящее к срыву аутоотолерантности к антигенам роговицы [23].

Изменения роговичной ткани при КК происходят также вследствие нарушения и дефектов в белково-ферментативной системе, на сегодняшний день в патофизиологии КК участвуют 117 различных белков и их классов [24]. Доказано снижение активности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, что приводит к торможению синтеза глутатиона и вызывает увеличение уровня перекисей липидов, которые взаимодействуют с белка-

ми, клеточными мембранами и ферментами. Это приводит к высвобождению лизосомальных гидролитических ферментов и, как следствие, лизису внутриклеточных структур с развитием атрофических процессов и истончением роговицы. При этом характер перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной защиты существенно различается при различных типах течения КК, что подтверждает роль оксидативного стресса в развитии заболевания [25]. Также снижается антиоксидантная активность ферментов, которые должны инактивировать свободные радикалы, образующиеся в результате роговичного метаболизма, выявлено повышение активности катепсинов В и G, желатиназы, увеличение активности коллагеназ, происходит усиление активности разрушающих коллаген протеаз, а также снижение экспрессии их ингибиторов [25; 26].

Установлена взаимосвязь типа течения КК с антигенами главного комплекса гистосовместимости HLA I (A, B, C) и II (DR) классов [27].

Выявлена связь между развитием КК и нарушениями со стороны гормональной системы (нарушения гипоталамико-гипофизарно-диэнцефальной системы, адипозогенитальная недостаточность, гипер- или гипотиреозидизм, сниженный уровень 17-кетостероидов) [28].

Одним из самых значимых внутренних факторов риска развития КК является атопия — реакция гиперчувствительности, которая включает аллергию, астму и экзему. Имеются сообщения, подтверждающие как положительную корреляцию развития КК и атопии, так и не имеющие статистически значимой взаимосвязи [29].

По результатам ряда исследований примерно у трети пациентов с КК встречается аллергия на полевые травы, пыльцу растений, пыль, антибиотики, шерсть животных, что значительно выше по сравнению с общей популяцией [30; 31].

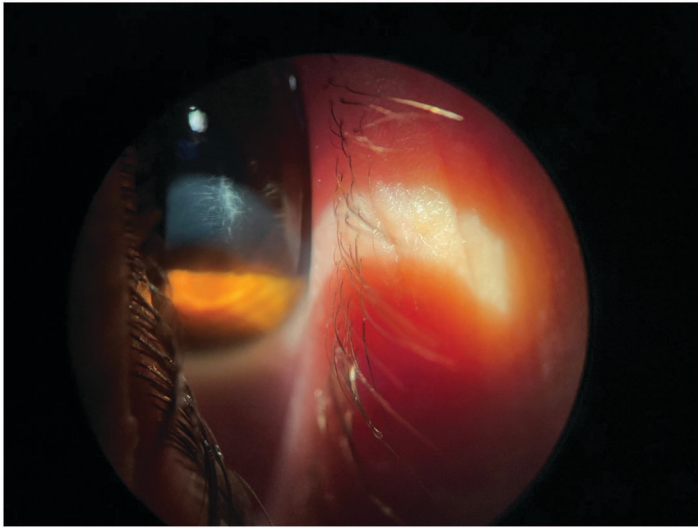
В 2020 г. были опубликованы данные о связи между атопическим кератоконъюнктивитом и риском развития КК, где под наблюдением было 186 202 пациента с впервые диагностированным атопическим кератоконъюнктивитом и такое же количество пациентов в контрольной группе без атопического кератоконъюнктивита. Исследование выполняли в течение 9 лет, и за этот период у 62 пациентов с атопическим кератоконъюнктивитом и у 26 пациентов из контрольной группы развился КК. Таким образом, заболеваемость КК была в 2,49 раза выше у пациентов с атопическим кератоконъюнктивитом, чем в контрольной группе [32].

В исследовании 2023 г., в котором определяли частоту КК у пациентов моложе 18 лет, атопия была единственным статистически значимым фактором риска, присутствующим у 85 % лиц [33].

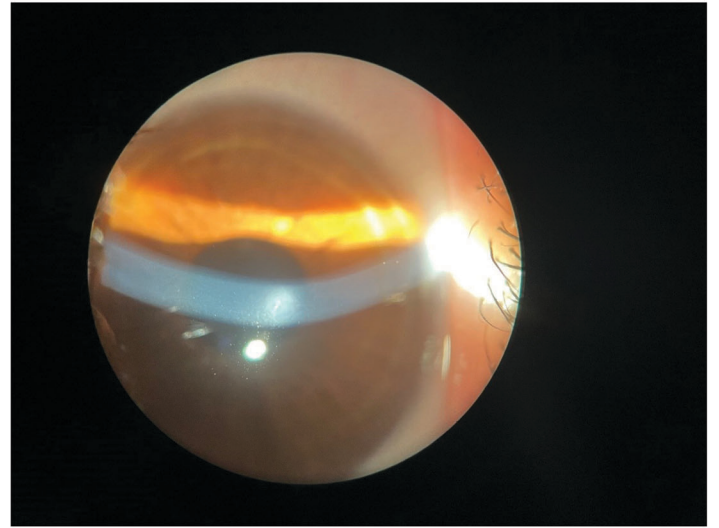
Таким образом, атопические заболевания могут занимать значимое место в развитии и прогрессировании КК наряду с другими факторами риска.

Внешние факторы риска

Трение глаз. Постоянное трение глаз является наиболее достоверным и давно доказанным фактором риска развития и возникновения КК [30; 31; 34]. По сообщениям большинства авторов, около половины пациентов с КК постоянно трут глаза. Обычная продолжительность трения глаз у пациентов с КК — от 10 до 180 с, что намного больше, чем время трения глаз при аллергических или инфекционных заболеваниях глаз (обычно менее 15 с), и тем более значительно больше продолжительности трения глаз у людей без каких-либо заболеваний глаз (в среднем 5 с) [35]. Подтверждением этой гипотезы являются случаи асимметричного КК: более тяжелое поражение КК было на том глазу, который подвергался более частому трению [36].



a



b

Рис 1. Рубцовое изменение (*a*) и помутнение (*б*) роговицы

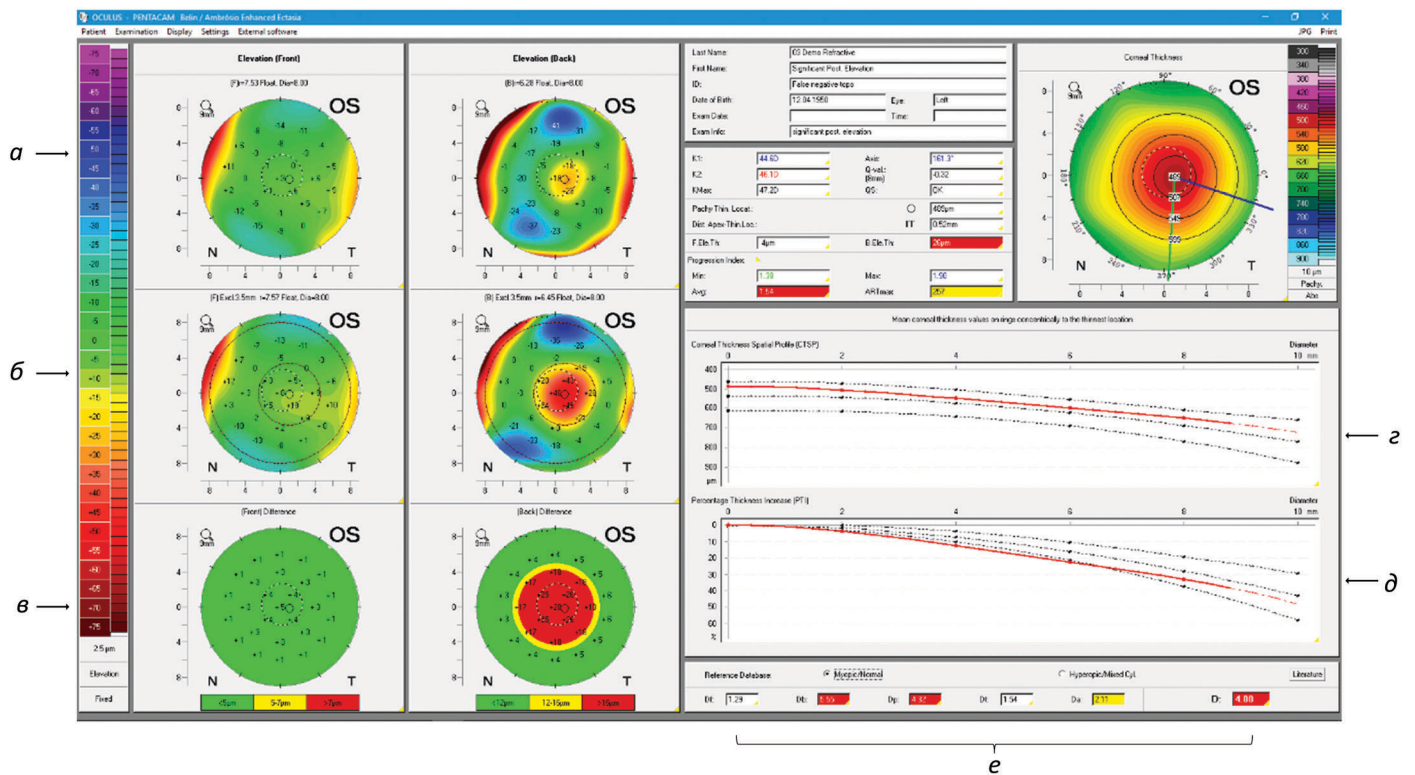


Рис. 2. Стандартный протокол скрининга эктазии Белина/Амброзио: *a* — стандартные карты высоты исследуемой роговицы, передняя и задняя поверхности; *б* — адаптированные карты; *в* — дифференциальные карты; *г* — пространственный профиль толщины роговицы; *д* — процентное увеличение толщины от центра к периферии; *е* — стандартное отклонение пяти ключевых параметров от нормы

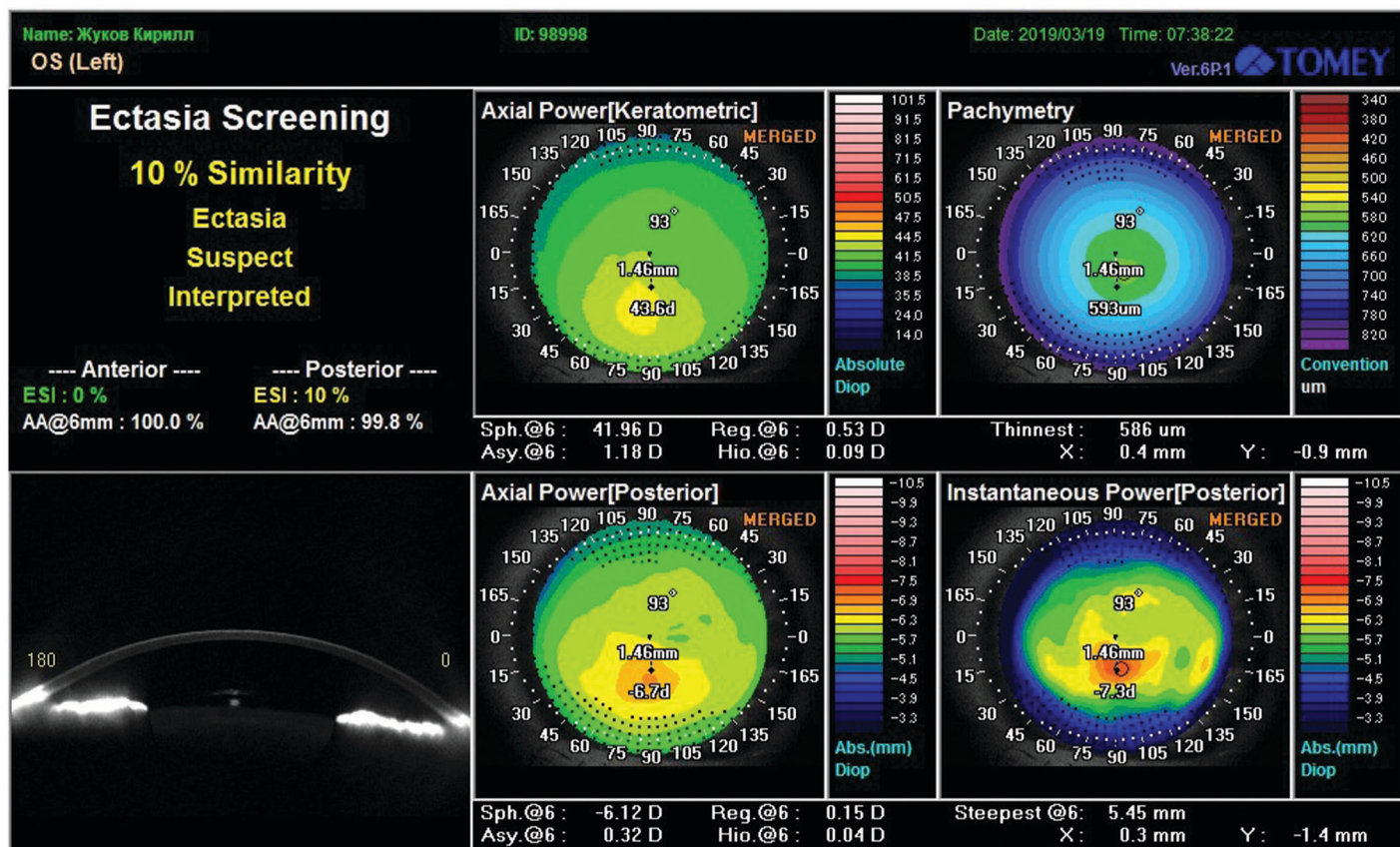


Рис. 3. Стандартный протокол скрининга эктазии Tomey TMS-5

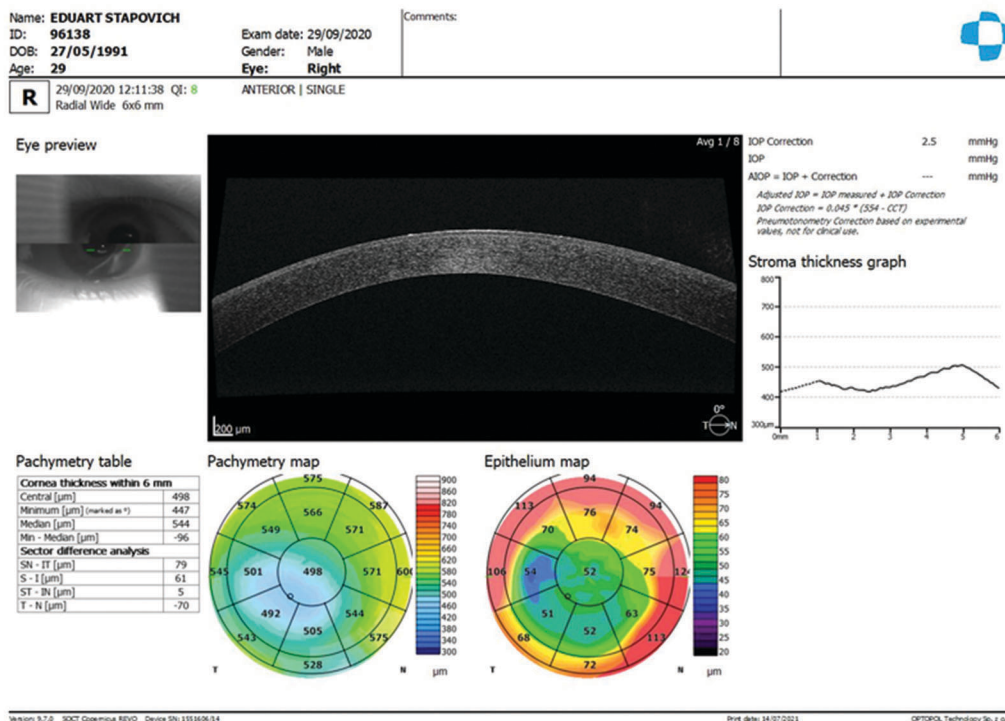


Рис. 4. Стандартный протокол оптической когерентной томографии роговицы с пахиметрической и эпителиальной картами

Безусловно, трение глаз является причиной и возможным пусковым механизмом развития КК [31; 34], однако стоит отметить, что КК развивается и у лиц, не имеющих истории длительного патологического трения. Также трение глаз является ответной реакцией на уже имеющийся КК, когда появляются первые признаки ухудшения зрения и при некоторых формах КК у генетически предрасположенных людей [37; 38].

Выделяют несколько возможных механизмов развития КК вследствие трения глаз [34; 37]. Почти всегда главным фактором является травматизация эпителия роговицы.

В результате трения и механического травмирования клетки эпителия разрушаются, что вызывает повышение уровня матриксных металлопротеиназ MMP-1 и MMP-13 и медиаторов воспаления, включая IL-6 и TNF- α [38; 39], которые секретируются эпителиальными и стромальными клетками. Высвобождение этих веществ является частью процесса, который включает апоптоз кератоцитов, что приводит к дисбалансу между апоптозом и пролиферацией кератоцитов с последующей потерей объема стромы и, как следствие, к развитию и прогрессированию КК.

Прямое экспериментальное свидетельство связи трения глаз и повышения уровня провоспалительных молекул было продемонстрировано в группе добровольцев без заболевания глаз и без истории ношения контактных линз, которые должны были тереть глаза в течение 60 с. Слезу собирали до и после трения глаза, в результате было обнаружено, что уровни MMP-13, IL-6 и TNF- α были значительно повышены после трения [40]. Авторы пришли к выводу, что стойкое трение глаз, распространенное у пациентов с КК, может способствовать прогрессированию заболевания за счет постоянного повышения уровня провоспалительных ферментов и медиаторов воспаления.

Ношение мягких контактных линз. Информации по поводу взаимосвязи между КК и ношением мягких контактных линз (МКЛ) мало. Пока что невозможно точно сказать, действуют ли МКЛ на развитие или течение КК, но некоторые исследования показали, что ношение контактных линз действует на плотность кератоцитов [41]. Через 1 год ношения МКЛ средняя плотность кератоцитов передней и задней стромы была значительно меньше по сравнению с группой, которая не носила линзы. Средняя площадь клеток передних и задних стромальных кератоцитов также значительно отличалась от пациентов без линз. После ношения МКЛ наблюдаются также изменения эндотелия, такие как полимегатизм и плеоморфизм [42]. Таким образом, взаимосвязь между ношением контактных линз и КК точно не ясна и нуждается в дальнейших исследованиях.

Воздействие солнца. Воздействие ультрафиолетового света на течение КК до конца не изучено, а гипотеза о причинно-следственной связи основана на эпидемиологии КК с большим процентом распространенности и заболеваемости в местах с повышенной инсоляцией, например в Израиле, Саудовской Аравии, Индии [43—45], в отличие от Финляндии и Дании [46; 47]. Ультрафиолетовое излучение является источником активных форм кислорода, а чрезмерное воздействие солнечного света приводит к окислительному стрессу и повреждению роговицы, при которых уменьшается количество ферментов, включая альдегиддегидрогеназу класса 3 и супероксиддисмутазу, необходимые для удаления активных форм кислорода в роговицах с КК [48].

Дополнительные подтверждающие данные получены в экспериментах на животных, у которых под воздействием ультрафиолетового света в ткани роговицы наблюда-

лись дегенерация стромального коллагена и истончение стромы с заметной потерей кератоцитов [49].

Патоморфология и патогенез

При КК морфологические изменения в роговице наиболее выражены в эпителии, эпителиальной базальной мембране, боуменовом слое и строме. В роговице при КК имеется градиент повреждения между центром конуса (где наблюдается наибольший уровень повреждения) и периферией [50]. Структурные изменения при КК включают истончение эпителия, вакуольную дистрофию и некробиоз отдельных его клеток, в боуеновой мембране наблюдается неоднородность структуры, возможно и ее полное отсутствие в зоне наибольшей эктазии, что приводит к прямому контакту эпителия и стромы роговицы [51]. На клеточном уровне в данной зоне наблюдается патологическое проникновение тонких отростков кератоцитов в базальную мембрану эпителия через боуенову мембрану в участках, где в норме проходят нервные волокна, обычно в сочетании с локализованным углублением базального эпителия [50]. В этих стромальных кератоцитах и в разрушенных областях были выявлены повышенные уровни лизосомальных ферментов (катепсина В и G), которые, предположительно, являются движущей силой структурного повреждения боуеновой мембраны и подлежащей стромы [52]. В строме ввиду смещения равновесия между пролиферацией и апоптозом в сторону апоптоза количество кератоцитов уменьшается, и, как следствие, снижается выработка ими коллагена [51]. Грубые изменения происходят и в структуре экстрацеллюлярного матрикса: ослабление связей между фибриллами и протеогликанами основного вещества, как следствие, нарушение плотной, стабильной укладки коллагеновых волокон и пластин и их смещение. Коллагеновые волокна меняют свою ориентацию с перпендикулярной на косую, волокна могут ориентироваться тангенциально и циркулярно. Дегенерация протеогликанов вокруг стромальных коллагеновых фибрилл приводит к разрыву и дегенерации микрофибрилл внутри коллагеновых фибрилл [53]. В свою очередь, пластины коллагена, которые состоят из таких биомеханически слабых, уменьшенных в диаметре и склонных к дезорганизации фибрилл, также уменьшаются в размере, теряют свою правильную ориентацию относительно друг друга [53]. Объемная доля коллагена снижается от 3 до 6 раз, а основного вещества — на половину от нормы [54].

Наиболее часто патогенез развития КК в современной офтальмологии рассматривают как многокомпонентную замкнутую цепочку патологических процессов, пусковым механизмом которых является триггерное воздействие внешних (трение глаз, УФ-излучение и т. п.) и внутренних (атопия, нарушение иммунной и ферментативной систем) факторов у генетически предрасположенных людей [17; 55].

Генетически запрограммированная гибель кератоцитов плюс внешнее воздействие в виде хронического повреждения эпителия, разрушение клеток и прямой контакт с боуеновой мембраной и стромой роговицы потенцируют окислительный стресс и усиление перекисного окисления липидов, накопление продуктов распада и активных форм кислорода, что приводит к увеличению уровня дегидратирующих ферментов (лизосомальных, протеолитических, а также фосфатазы, каталазы, супероксиддисмутаза, коллагеназы). При этом снижается активность ингибиторов протеаз и антиоксидантных ферментов, повышается выработка провоспалительных и воспалительных факторов на

поверхности глаза, которые еще больше нарушают барьерную функцию и изменяют клеточный метаболизм [56]. Повышение уровней ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухоли- α и металлопротеиназ в слезной жидкости после трения глаз может способствовать прогрессированию заболевания [6; 7; 40]. Повышенная активность таких факторов воспаления, как ИЛ-1 β и FasL, вызывает апоптоз кератоцитов, что приводит к снижению плотности кератоцитов и влияет на ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, что инициирует развитие КК, прогрессирование заболевания и усиление дегенеративно-дистрофических процессов.

По этой причине патологический процесс при КК можно рассматривать как взаимосвязь сложной системы клеточных и ферментных нарушений различного генеза, толчком к развитию которых может стать воздействие различных триггеров и их сочетание, но в конечном итоге все эти нарушения приводят к одним клиническим проявлениям (истончение роговицы, увеличение ее кривизны) и, как следствие, миопизации, иррегулярному астигматизму и нарушению зрения.

Глубокое понимание этиопатогенеза КК в скором будущем даст больше возможности для диагностики заболевания на более ранних этапах, разработки новых методов лечения.

Клиническая картина и диагностика кератоконуса

Клиническое течение КК имеет свои характерные особенности.

Ранее отмечалось, что КК является заболеванием молодого населения, чаще всего развивается во втором и третьем десятилетии жизни и прогрессирует примерно до четвертого десятилетия, а далее отмечается стабилизация патологического процесса.

Заболевание всегда поражает два глаза, при этом выраженность заболевания может значительно отличаться между глазами [57], по этой причине пациенты часто долго не замечают ухудшения зрения одного глаза ввиду высокого зрения второго. По данным зарубежных авторов, односторонний характер поражения встречается от 14 до 41 % случаев [46] при использовании для диагностики данных кератометрии, а при использовании данных кератотопографии распространенность одностороннего поражения значительно снижается — 0,5—4 % [58]. Также установлено, что при наличии КК на одном глазу развитие и прогрессирование процесса на втором глазу будет происходить в течение ближайших 16 лет приблизительно в 50 % случаев [59].

Явные клинические проявления заболевания характерны для тяжелых стадий КК, но стоит отметить, что, как и при любом заболевании, тщательный сбор анамнеза и жалоб пациента уже может натолкнуть врача на правильный диагноз еще до проведения дополнительных инструментальных методов исследования.

Наиболее часто пациенты жалуются на размытость и искажение изображения, повышенную чувствительность к свету, прогрессирующее снижение остроты зрения, особенно в сумеречное время, появление ореолов вокруг источника света; монокулярное двоение; периодические головные боли при длительной зрительной нагрузке. Нужно отметить, что при добавлении в пробную оправу с корректирующим стеклом диафрагмы удается достичь повышения остроты зрения и компенсации монокулярной полиопии [60]. Также пациенты отмечают постоянное желание тереть глаза. На более поздних стадиях выраженность жалоб усиливается, присоединяются зуд и синдром сухого глаза.

В анамнезе обращают на себя внимание:

- прогрессирующее, чаще ассиметричное ухудшение зрения;
- отсутствие возможности подбора максимальной коррекции зрения;
- появление, а также увеличение уже имеющейся аномалии рефракции;
- частая необходимость замены очковой коррекции;
- увеличение силы астигматизма;
- изменение осей астигматизма в динамике.

После подробно собранного анамнеза и жалоб пациента можно переходить к инструментальным методам исследования.

По данным *авторефрактометрии* для КК характерны:

- нестабильность показателей оси и силы астигматизма, а также сферического компонента рефракции;
- разница более 1 дптр между сферическим и астигматическим показателями правого и левого глаз, а также разница в значениях показателей в серии измерений на одном глазу;
- косые оси астигматизма;
- изменение силы и оси астигматизма в серии измерений;
- показатель кератометрии более 46 дптр;
- превышение нормальных значений индексов SAI (KAI) (индекс асимметрии поверхности) и SRI (KRI) (индекс регулярности поверхности);
- радиус кривизны роговицы менее 7,3 мм.

Стоит отметить, что при поздних стадиях заболевания ввиду выраженного изменения кривизны роговицы проведение авторефрактометрии становится вообще невозможным.

При проведении *биомикроскопии* роговицы у пациента с КК на начальной стадии можно обнаружить:

- разрежение стромы, симптом «гаснущей звезды», или «фейерверка» [61], который связан с нарушением правильности расположения роговичных пластин в зоне формирующейся вершины КК;
- утолщение нервных волокон роговицы;
- субэпителиальное отложение в пограничной мембране комплекса таких микроэлементов, как железо, медь, цинк, представляющего собой полосу в основании конуса от желто-коричневого до оливково-зеленого цвета, называемое кольцом Флейшера; данный признак подтверждает диагноз, но не характеризует стадию заболевания, а у некоторых пациентов его может вообще не быть [62].

При более тяжелых стадиях КК можно наблюдать так называемые линии Фогта (Vogt's Striae) — тонкие вертикально расположенные линии, которые также могут иметь веерообразный вид вокруг основания конуса, они возникают в результате сжатия десцеметовой мембраны и исчезают при легком нажатии на глаз. Также для тяжелых стадий характерны разрывы десцеметовой мембраны, помутнения и рубцы стромы роговицы. Рубцы и помутнение роговицы представлены на рис. 1. Кольцо Флейшера и линии Фогта наблюдаются на одном или обоих глазах у 86 % и 65 % соответственно [63].

Симптом Мансона — V-образная деформация нижнего века в положении взгляда вниз, данный симптом характерен для далеко зашедшей стадии КК.

Конусовидное выпячивание роговицы, симптом «ножниц», истончение роговицы, кольцо Флейшера и контурирование нервных волокон роговицы являются наиболее распространенными клиническими признаками КК, при этом все признаки одновременно наблюдаются более чем у 50 % пациентов с КК [64]. Однако нужно учитывать, что возникновение данных клинических признаков и их связь с тяжестью заболевания весьма разнообразны.

При офтальмоскопии глазного дна можно выявить симптом «ножниц», однако данный симптом не является строго специфичным для КК; он встречается при астигматизме, незначительных помутнениях роговицы и ранней катаракте [60]. Также можно выявить симптом «масляной капли» Шарлуи, но оба этих симптома проявляются на более поздних этапах заболевания.

Пахиметрия роговицы

Ранее в клинической практике наиболее применяемой была ультразвуковая пахиметрия, которая позволяет определить толщину роговицы в любой ее точке. Исследование, как правило, проводится в пяти точках, но для верификации локализации вершины конуса измерение можно проводить в любой точке поверхности роговицы. Однако ввиду контактности метода, большого значения стандартного отклонения (до 13 мкм), а также того факта, что для диагностики КК показателя толщины роговицы в одной точке недостаточно, необходима оценка всей пахиметрической карты и профиля толщины [65], на данный момент ультразвуковую пахиметрию редко применяют для скрининга КК.

После широкого внедрения в клиническую практику Шаймпфлюг-кератотопографии и оптической когерентной томографии (ОКТ) эти два метода являются наиболее применяемыми для оценки пахиметрии при КК [27; 66].

Для КК характерно общее уменьшение толщины роговицы, наиболее выраженное и быстрое истончение происходит на верхушке роговицы в центральной или парацентральной ее части, часто в нижневисочном квадранте, хотя иногда сообщалось и о более высокой локализации, периферически расположенные конусы встречаются редко [67]. Необходимо обращать внимание и на значения центральной (ЦТР) и минимальной (МТР) пахиметрии. Значение пахиметрии 470 мкм является весомым основанием для углубленной диагностики на наличие КК у такого пациента. Также для КК характерна разница между ЦТР и МТР более 10 мкм, смещение МТР относительно ЦТР более 0,5 мм, разница между верхним и нижним значениями пахиметрии в 6-мм зоне более 20—30 мкм, а также разница в значениях пахиметрии правого и левого глаз. Стоит отметить, что для оценки динамики заболевания рекомендовано сравнивать данные пахиметрии, полученные на приборах, которые работают по одному и тому же принципу [66].

Кератотопография

Еще одним диагностическим методом является кератотопография на основании дисков Пласидо — это неинвазивный диагностический метод измерения оптических и морфометрических характеристик передней поверхности роговицы; содержит данные о радиусе кривизны роговицы, изменениях кривизны, дает представление о равномерности и однородности поверхности роговицы. При использовании кератотопографии для скрининга пациентов с КК наиболее часто учитывают следующие показатели:

*Рис. 1—4 размещены на вклейке между с. 38 и 39.

1. Центральная кератометрия — рассчитывается как среднее значение кератометрии: 768 точек, распределенных на 2-м, 3-м и 4-м кератотопографических кольцах Пласидо. Значение центральной кератометрии более 47,2 дптр и/или разница центральной кератометрии более 1 дптр между двумя глазами требует более углубленного обследования для исключения КК;

2. Индекс Рабиновича (I-S) — рассчитывается как среднее значение пяти кератометрических значений на центральном кольце диаметром 3 мм на пересечении 210, 240, 270, 300 и 330 меридианов нижней половины роговицы (I), из значения которого отнимают среднее значение в пяти точках верхней половины роговицы (S) на 30, 60, 90, 120 и 150 меридианах. Первоначально было предложено пороговое значение 1,2 дптр, чтобы предположить возможное наличие субклинического КК, но впоследствии было принято пороговое значение 1,4 дптр, чтобы более точно различать физиологическую асимметрию и наличие субклинического КК. Значение более 1,9 дптр является признаком кератэктазии.

3. Индекс асимметрии наиболее крутых радиальных осей (SRAX — Skew of Steepest Radial Axes) — соответствует углу между наиболее крутыми полумеридианами, расположенными выше и ниже горизонтального меридиана в одном направлении. Значение менее 21 свидетельствует о нерегулярной поверхности роговицы и возможном КК.

4. Индекс KISA — получен из произведения четырех индексов. Значения данного индекса от 60 до 100 % расценивают как подозрение на КК, значения более 100 % характерны для клинических проявлений КК.

5. Индекс KPI (индекс прогнозирования КК) — это дискриминантная функция из восьми других индексов; нормой является его значение до 0,23.

6. Индекс KCI (Keratoconus Index Klyce/Maeda) — рассчитывается на основании индекса KPI (шкала, включающая восемь индексов, полученных с помощью видеокератотографии) и четырех других индексов, которая выражается в % и выявляет паттерн КК. Значение 0—5 % характерно для подозрения на КК, > 5 % является признаком манифестации КК [68].

7. Индекс KSI (Smolek/Klyce) — отражает степень тяжести КК. Рассчитывается путем анализа 10 топографических индексов. Значение > 30 % является значимым критерием КК, от 15 до 30 % — субклинический КК, < 15 % — норма.

Индексы KPI, KCI, KSI рассчитываются встроенной в диагностический прибор нейронной сетью по алгоритму «древо решений».

Все перечисленные индексы и показатели отражающей кератотопографии дают информацию об изменениях только передней поверхности роговицы, однако доказанным является тот факт, что при КК патологические изменения на задней поверхности предшествуют изменениям передней поверхности роговицы [69]. Согласно постановлениям Глобального консенсуса по КК и эктатическим заболеваниям 2015 г. (Global consensus on keratoconus and ectatic diseases) [3] наличие патологической задней эктазии, аномальное распределение толщины роговицы являются обязательными признаками для диагностики КК, и по этой причине диагностика КК должна базироваться на топографической оценке состояния роговицы с помощью кератотопографов на базе Шаймпфлюг-камеры и/или ОКТ переднего сегмента глаза.

Кератотопография, выполненная на Шаймпфлюг-камере, представляет собой метод исследования роговицы, который анализирует ее переднюю и заднюю поверхности,

предоставляет данные об особенностях преломления поверхности, кератометрии, а также данные высоты (элевации) и толщины роговицы и создает трехмерные модели всех типов карт для наглядного представления. Данные задней поверхности роговицы, элевационные карты и пахиметрические данные оказались критически важными для повышения чувствительности и специфичности обнаружения эктазии роговицы по сравнению с кератотопографией только передней поверхности роговицы [3]. Кроме того, разработаны различные алгоритмы машинного обучения, которые могут помочь в объективном выявлении ранних форм заболевания.

При изучении кератотопографических карт стоит обращать особое внимание на данные аксиальной и тангенциальной карт передней и задней поверхностей. Высокие значения кератометрии (более 48 дптр), смещение наибольшей кератометрии относительно центра, разница в значениях преломления между верхней и нижней половинами роговицы, разница между правым и левым глазами будут являться признаками КК. Особое внимание необходимо отдавать тангенциальной карте задней поверхности, так как именно эта карта показывает наиболее ранние локальные изменения роговицы [70].

Необходимо отметить, что в программное обеспечение Шаймпфлюг-камер включены специализированные диагностические модули для идентификации КК. У каждого производителя Шаймпфлюг-камер имеется свой уникальный алгоритм оценки и анализа полученных данных, который зависит от референтных базовых настроек прибора и количества оцениваемых данных. Насчитывается более 50 корнеальных статистических индексов и показателей для выявления КК в ходе кератотопографического исследования, позволяющего изучить специальные числовые показатели состояния роговицы задолго до появления клинических проявлений заболевания.

Наиболее распространенной ротационной Шаймпфлюг-камерой является аппарат Пентакам (Pentacam). Программное обеспечение прибора автоматически анализирует изображение и производит расчет топографии и пахиметрии всей передней и задней поверхностей роговицы. Результаты измерения отображаются в виде цветных карт, диаграмм, трехмерных изображений и индексов КК.

Для диагностики КК было разработано программное обеспечение, названное расширенным (улучшенным) скринингом эктазии Белина/Амброзио (Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display — BAD_D), основанное на анализе изменения элевационных карт и толщины роговицы. Данное программное обеспечение скрининга эктазии используется также в офтальмологической системе ALLEGRO Oculyzer, WaveLight Oculyzer II [71].

В основе построения элевационных карт лежит концепция отношения изучаемой роговицы относительно референтного тела. На рис. 2 представлен стандартный протокол скрининга эктазии Белина/Амброзио. Представлены стандартные карты высоты исследуемой роговицы по сравнению со сферой наилучшего соответствия (BFS), рассчитанные путем включения всех точек, расположенных в 8-миллиметровом круге вокруг самой тонкой точки (передняя/задняя поверхность) (рис. 2а). Затем рассчитывается адаптированная (эталонная) карта путем исключения из центральной зоны в 8,0 мм всех данных из оптической зоны 3,5 мм с центром на самой тонкой точке роговицы (рис. 2б). Наконец, из сравнения двух карт высот получается дифференциальная карта (рис. 2в).

Данные пахиметрии кроме абсолютных значений ЦТР и МТР в данном протоколе представлены в виде пространственного профиля толщины роговицы (CTSP) (рис. 2а) и процентного увеличения толщины от центра к периферии (PTI) (рис. 2д). Данные двух профилей используются для расчета индекса пахиметрической прогрессии PPI, значение которого в норме составляет 0,8—1,2. При наличии КК значение индекса превышает 1,2 [71].

В итоговом протоколе исследования Enhanced Ectasia Display (BAD) прибор производит расчет степени стандартного отклонения пяти ключевых параметров от нормы (рис. 2е), при этом степень их отклонения отображается желтым цветом, если его значение превышает 1,6 стандартного отклонения по отношению к среднему значению, и красным цветом, когда его значение превышает 2,6 стандартного отклонения: Df — отклонение передней элевации; Db — отклонение задней элевации; Dp — пахиметрическая прогрессия; Dt — минимальная пахиметрия; Da — смещение точки минимальной пахиметрии относительно апекса; итоговый D — финальный индекс наличия КК, рассчитывается на основе линейной регрессии с учетом всех значений D в скрининге Белина/Амбросио.

В кератотопограф Tomey TMS-5 встроена система скрининга эктазии The Ectasia Screening Index (ESI) — протокол скрининга КК, основанный на анализе передней и задней поверхностей роговицы (рис. 3). Проводят оценку следующих данных: данные Фурье-анализа в 6-мм зоне, аксиальная кератометрия передней и задней поверхностей (сферический компонент), компонент правильного астигматизма, компонент асимметрии, компонент нерегулярного астигматизма более высокого порядка, минимальная пахиметрия (мкм), расположение точки минимальной пахиметрии относительно апекса роговицы (координаты X, Y, мм), IPP-значение самой крутой тангенциальной силы задней поверхности и ее расположение относительно апекса. Значение ESI 0—4 % — нет признаков КК; 5—29 % — подозрение на КК; более 30 % — паттерн эктазии (специфичность — 94,1 %, чувствительность — 97,7 %) [72].

Оптическая когерентная томография

Оптическая когерентная томография переднего отдела глаза является активно применяемым методом исследования для диагностики КК. Приборы ОКТ позволяют получить наглядное прижизненное изображение роговицы на ОКТ-скане. При КК можно наблюдать снижение однородности роговичной ткани, относительное увеличение оптической плотности в проекции верхушки, меньший радиус окружности внутренней границы скана роговицы в сравнении с наружной границей скана, на более поздних стадиях можно наблюдать очаговое уплотнение и рубцевание роговичной ткани, дефекты в слое боуменовой мембраны, а также наглядно визуализируются характерные изменения при остром КК. Оптическая когерентная томография дает возможность оценки отдельных слоев роговицы, их толщины и особенностей распределения каждого в отдельности. Имеются публикации, в которых указывается на особенности распределения эпителиального слоя роговицы при КК и возможности использования полученных данных для раннего его выявления [73—75]. Для КК характерны общее истончение эпителиального слоя роговицы и характерный паттерн смещения минимальной толщины эпителия книзу, увеличение толщины эпителия в верхних отделах относительно нормы. Наименьшая толщина эпителия соответствует зоне наибольшей

кератометрии, наибольшей элевации и минимальной толщине роговицы [73]. По мере прогрессирования стадии КК происходят значительное перераспределение толщины эпителия, уменьшение толщины в центральной зоне и на верхушке КК [66].

Особенности распределения эпителия связаны с его способностью к ремоделированию глазной поверхности: скрыть все подлежащие неровности стромы и общего профиля пахиметрии и придать роговице ровную и гладкую поверхность, что доказано во многих публикациях [73—76]. Современные ОКТ-приборы количественной визуализации способны картировать толщину эпителия, что позволяет охарактеризовать различные паттерны ремоделирования эпителия. На рис. 4 представлен стандартный протокол ОКТ роговицы с пахиметрической и эпителиальной карт.

Профессором Ранштейном описан такой паттерн распределения эпителия, как «эпителиальный пончик» — центральное истончение эпителия, окруженное кольцом более толстого слоя эпителия. Первоначально это было сделано на высокочастотном пахиметре, но потом подтверждено и при помощи ОКТ [76].

Yan Li и соавт. рассчитали такой показатель, как среднеквадратичное отклонение стандартного паттерна эпителиальной карты (Root-mean-square pattern deviation of the epithelial map — RMSPD) [76]. В сообщении 2023 г. международная группа ученых предложила индекс STEP, который включает минимальную толщину стромы и показатель стандартного отклонения толщины эпителия [77].

Также данные толщины эпителия все чаще используются для разработки новых индексов диагностики. Так, Zhe Xu и соавт., используя ОКТ высокого разрешения 1,1 мкм, разработали несколько индексов слоя боумена, эпителиального и стромального слоев [78]. Максимальный индекс эктазии эпителия (EEI_{max}) и максимальный индекс эктазии боуеновой мембраны (BEI_{max}) имели самую высокую достоверность диагностики КК.

Хотелось бы отметить, что существуют современные приборы ОКТ, которые кроме приведенной выше информации также имеют модуль для оценки кератотопографических данных с анализом задней поверхности.

Аберрометрия

Аберрация — это любое осевое отклонение узкого параллельного пучка света от точки идеального пересечения с сетчаткой при его прохождении через всю оптическую систему глаза. Среднеквадратичное значение ошибок отклонения реального волнового фронта от идеального является качественной характеристикой оптического изображения. Немецкий математик Ф. Зернике (F. Zernike, 1934) ввел математический формализм, использующий серии полиномов для описания аберраций волнового фронта.

Ввиду возникновения нерегулярности роговичной поверхности при КК происходит увеличение аберраций, в том числе и аберраций высших порядков, значительно снижающих остроту и качество зрения. Увеличение значений аберраций высших порядков является также следствием нарушения нормальной строгой структурной организации роговичных слоев и появления оптических неоднородностей в тканях роговицы. Наиболее значительно увеличивается среднеквадратическая ошибка (RMS) горизонтальной и вертикальной комы C (3, -1) [79; 80]. Способность различать здоровые глаза и субклинический КК улучшается, когда показатели аберраций высокого порядка учитываются вместе с другими параметрами роговицы [81].

Биомеханика роговицы

Оценка биомеханики роговицы — это определение вязкоупругих свойств роговицы *in vivo*, в основе которой лежит реакция роговицы на деформацию [82]. Для этого в клинической практике применяют приборы Ocular Response Analyzer (ORA) и Corvis ST. Прибор ORA измеряет факторы резистентности роговицы (ФРР) и корнеального гистерезиса (КГ). Выявлено, что даже при начальном КК показатели ФРР и КГ находятся ниже референтных значений (норма $\geq 9,5$), что свидетельствует о снижении биомеханических свойств роговицы. Corvis — это прибор, работающий на базе Шаймпфлюг-камеры Pentacam. Риск развития кератоконуса оценивается по итоговому индексу TBI (Tomographic Biomechanical Index), который рассчитывается по кератометрическим параметрам, полученным с Pentacam и данным прибора Corvis (индекс CBI, Corvis Biomechanical Index) о биомеханических свойствах роговицы [82]. Значение индекса TBI более 0,7 может расцениваться как потенциальный признак кератоконуса. Достоверно доказано, что данный прибор способен различать нормальные глаза и глаза с субклиническим или установленным кератоконусом [18; 82].

Конфокальная микроскопия

Наибольшие изменения при конфокальной микроскопии выявляются в зонах роговицы, вовлеченных в эктатический процесс. На ранних стадиях заболевания наиболее характерными признаками являются эпителиопатия (увеличение количества слущивающихся клеток, сглаженность границ клеток), повышение рефлексивности передних слоев стромы, увеличение количества, а также изменение формы и ориентации активированных кератоцитов. Для более развитой стадии заболевания характерны более выраженная эпителиопатия (деформация и увеличение размеров клеток поверхностных слоев, нарушение адгезии с подлежащими слоями), появление микрострий в задних слоях стромы с их постепенным распространением на среднюю и переднюю строму. Количество кератоцитов резко уменьшается, и в них происходят выраженные дегенеративные изменения [83]. На поздних стадиях имеет место выраженная эпителиопатия (значительная, чаще лентовидная деформация поверхностных клеток, увеличение их размеров с нарушением адгезии); десквамация клеток может происходить целыми пластами; выявляются значительные изменения базального эпителия в терминальных стадиях типичные клетки поверхностного эпителия могут отсутствовать [84]. В строме изменения в морфологии происходят во всех слоях: нарушение прозрачности и рубцевание, микрострии распространяются на всю строму, наблюдаются процессы гомогенизации [83].

Лабораторные исследования

Наряду с вышеперечисленными инструментальными методами диагностики КК имеются и лабораторные методы, способные повысить эффективность диагностики начального КК, например исследование состава слезной жидкости. Иммунологическое исследование слезы на ранних стадиях показывает высокую эффективность — 73,3—83 %; эффективность кристаллографического анализа слезы — 86,6 %, биохимического анализа — 88 % [85]. Определены диагностически значимые комплексы патогенетических факторов КК, включая ММП-9, ИЛ-1 β , ИЛ-17, α 2-МГ, установлены их пороговые уровни в слезной жидкости (115,4 нг/мл, 63,9 пг/мл, 404,1 пг/л и 188,3 мг/дл соответственно), превышение которых свидетельствует о наличии КК [86].

Имеется также такой метод диагностики, как спектроскопия Бриллюэна — это новый метод анализа биомеханики роговицы, однако он не имеет на данный момент широкого клинического распространения [87]. Принцип основан на взаимодействии света лазера и собственных акустических волн в ткани. Взаимодействие лазера с тканью вызывает сдвиг частоты Допплера, связанный с модулем упругости, таким образом анализируется биомеханика роговицы, склеры и хрусталика. К новым методам также относятся оптическая когерентная эластография [88] и анализ ОКТ-спектров [89], оценка распределения интенсивности света в роговице. Они могут помочь выявить микроструктурные изменения роговицы, однако на данный момент не имеют широкого клинического применения. Недавно были достигнуты успехи в генетическом скрининге наличия КК и определении индивидуального риска его развития [90]. AvaGen TM (Avellino Lab USA Inc., Менло-Парк, Калифорния) использует буккальный мазок для оценки панели из 75 генов, связанных с КК, и нескольких тысяч их вариантов для расчета шкалы риска КК. В настоящее время проводится несколько исследований, оценивающих роль отдельных вариантов генов в развитии КК.

Также в диагностике КК активно используют алгоритмы искусственного интеллекта. Если ранее принципы машинного обучения использовались в конкретных приборах производителей, то сейчас ведутся работы по стандартизации методик диагностики и поиска новых достоверных критериев, которые возможно получить после анализа искусственным интеллектом регулярно собираемого большого массива данных.

Также для диагностики КК активно внедряются алгоритмы машинного обучения и искусственного интеллекта. Если ранее принципы машинного обучения использовались в конкретных приборах производителей, то сейчас ведутся работы по стандартизации методик диагностики и поиску новых достоверных критериев, которые можно получить после анализа ИИ регулярно собираемого большого массива данных.

Таким образом, вопрос этиологии и патогенеза КК является не до конца изученным, сложным, но в то же время перспективным направлением офтальмологии.

Наличие большого спектра клинических проявлений КК и отсутствие явной зависимости их появления и степени выраженности от тяжести заболевания усложняют диагностику. Важно отметить, что в настоящее время не существует единого показателя, который мог бы однозначно указать и определить наличие КК у пациента, поэтому диагноз КК должен учитывать совокупность всех данных анамнеза, жалоб пациента, базовых и дополнительных методов исследования и требует мультимодального подхода в диагностике. Наиболее перспективным направлением в диагностике КК является разработка стандартизированных, простых, достоверных методов диагностики, которые будут широко применимы в реальной клинической практике.

Литература

1. Sinjab, M. M. *Keratoconus : a historical and prospective review* / M. M. Sinjab // *Oman Journal of Ophthalmology*. — 2023. — Vol. 16, № 3. — P. 401—414.
2. Nottingham, J. *Practical observations on conical cornea: and on the short sight, and other defects of vision connected with it* / J. Nottingham. — London : J. Churchill, 1854. — 317 p.
3. *Global consensus on keratoconus and ectatic diseases* / J. A. Gomes, D. Tan, C. J. Rapuano [et al.] // *Cornea*. — 2015. — Vol. 34, № 4. — P. 359—369.

4. Rabinowitz, Y. S. Keratoconus / Y. S. Rabinowitz // *Survey of Ophthalmology*. — 1998. — Vol. 42, № 4. — P. 297—319.
5. Krachmer, J. H. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders / J. H. Krachmer, R. S. Feder, M. W. Belin // *Survey of Ophthalmology*. — 1984. — Vol. 28, № 4. — P. 293—322.
6. Cytokine expression in keratoconus and its corneal microenvironment : a systematic review / R. P. L. Wisse, J. J. W. Kuiper, R. Gans [et al.] // *The Ocular Surface*. — 2015. — Vol. 13, № 4. — P. 272—283.
7. Ситник, Г. В. Нарушение гомеостаза глазной поверхности при кератоконусе / Г. В. Ситник, Ю. И. Степанова // *Офтальмология. Восточная Европа*. — 2024. — Т. 14, № 1. — С. 8—16.
8. Keratoconus staging by decades: a baseline ABCD classification of 1000 patients in the Homburg Keratoconus Center / E. Flockerzi, K. Xanthopoulou, S. C. Goebels [et al.] // *The British Journal of Ophthalmology*. — 2021. — Vol. 105, № 8. — P. 1069—1075.
9. Hwang, S. Prevalence and incidence of keratoconus in South Korea : a nationwide population-based study / S. Hwang, D. H. Lim, T. Y. Chung // *American Journal of Ophthalmology*. — 2018. — Vol. 192. — P. 56—64.
10. The prevalence and risk factors for keratoconus : a systematic review and meta-analysis / H. Hashemi, S. Heydarian, E. Hooshmand [et al.] // *Cornea*. — 2020. — Vol. 39, № 2. — P. 263—270.
11. Prevalence of keratoconus based on Scheimpflug imaging: the Raine Study / E. Chan, E. W. Chong, G. Lingham [et al.] // *Ophthalmology*. — 2021. — Vol. 128, № 4. — P. 515—521.
12. Yee Onn Kok. Review: Keratoconus in Asia / Yee Onn Kok, Grace Feng Ling Tan, Seng Chee Loon // *Cornea*. — 2012. — Vol. 31, № 5. — P. 581—593.
13. Prevalence of keratoconus in paediatric patients in Riyadh, Saudi Arabia / E. A. Torres Netto, W. M. Al-Otaibi, N. L. Hafezi [et al.] // *The British Journal of Ophthalmology*. — 2018. — Vol. 102, № 10. — P. 1436—1441.
14. Keratoconus prevalence among high school students in New Zealand / A. Papali'i-Curtin, R. Cox, T. Ma [et al.] // *Cornea*. — 2019. — Vol. 38, № 11. — P. 1382—1389.
15. Differences in keratoconus as a function of gender / B. A. Fink, H. Wagner, K. Steger-May [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. — 2005. — Vol. 140, № 3. — P. 459—468.
16. Кератоконус у детей / Д. Е. Абельский, Г. В. Вашкевич, И. Г. Заборовский, Л. А. Столярова // *Медицинские новости*. — 2021. — № 12. — С. 58—61.
17. The genetic and environmental factors for keratoconus / A. Gordon-Shaag, M. Millodot, E. Shneor, Y. Liu // *BioMed Research International*. — 2015. — Vol. 2015. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2015/795738> (date of access: 08.03.2025).
18. Corneal morphologic characteristics in patients with Down syndrome / J. L. Alio, A. Vega-Estrada, P. Sanz [et al.] // *JAMA Ophthalmology*. — 2018. — Vol. 136, № 9. — P. 971—978.
19. Кански, Д. Д. Клиническая офтальмология : систематизированный подход / Д. Д. Кански ; пер. с англ.: К. С. Аветисов [и др.] ; под ред. В. П. Еричева. — 2-е изд. — Wrocław : Elsevier urban & Partner, 2009. — 933 с.
20. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination / Y. Wang, Y. S. Rabinowitz, J. I. Rotter, H. Yang // *American Journal of Medical Genetics*. — 2000. — Vol. 93, № 5. — P. 403—409.
21. Keratoconus and familial topographic corneal anomalies / D. Salabert, B. Cochener, F. Mage, J. Colin // *Journal Francais d'Ophthalmologie*. — 1994. — Vol. 17, № 11. — P. 646—656.
22. Genome-wide association analyses identify multiple loci associated with central corneal thickness and keratoconus / Y. Lu, V. Vitart, K. P. Burdon [et al.] // *Nature Genetics*. — 2013. — Vol. 45, № 2. — P. 155—163.
23. Особенности иммунитета у больных кератоконусом / С. Н. Теплова, С. Н. Севостьянов, Л. Н. Тарасова, Е. Н. Горскова // *Вестник офтальмологии*. — 1996. — Т. 113, № 3. — С. 13—15.
24. The proteins of keratoconus: a literature Review exploring their contribution to the pathophysiology of the disease / E. Loukovitis, N. Kozeis, Z. Gatzoufas [et al.] // *Advances in Therapy*. — 2019. — Vol. 36, № 9. — P. 2205—2222.
25. Evidence of oxidative stress in human corneal diseases / R. Buddi, B. Lin, S. R. Atilano [et al.] // *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. — 2002. — Vol. 50, № 3. — P. 341—351.

26. Marked reduction of alcohol dehydrogenase in keratoconus corneal fibroblasts / V. V. Mootha, J. M. Kanoff, J. Shankardas, S. Dimitrijevic // *Molecular Vision*. — 2009. — Vol. 15. — P. 706—712.
27. The association of HLA with young-onset keratoconus in Japan / W. Adachi, Y. Mitsuishi, K. Terai [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. — 2002. — Vol. 133, № 4. — P. 557—559.
28. Nationwide epidemiological approach to identify associations between keratoconus and immune-mediated diseases / J. L. J. Claessens, D. A. Godefrooij, G. Vink [et al.] // *The British Journal of Ophthalmology*. — 2022. — Vol. 106, № 10. — P. 1350—1354.
29. The association of keratoconus with immune disorders / A. Y. Nemet, S. Vinker, I. Bahar, I. Kaiserman // *Cornea*. — 2010. — Vol. 29, № 11. — P. 1261—1264.
30. Mcmonnies, C. W. Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and hand-dominance / C. W. Mcmonnies, G. C. Boneham // *Clinical and Experimental Optometry*. — 2003. — Vol. 86, № 6. — P. 376—384.
31. Bawazeer, A. M. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis / A. M. Bawazeer, W. G. Hodge, B. Lorimer // *British Journal of Ophthalmology*. — 2000. — Vol. 84, № 8. — P. 834—836.
32. Association between atopic keratoconjunctivitis and the risk of keratoconus / Shih-Feng Weng, Ren-Long Jan, Jhi-Joung Wang [et al.] // *Acta Ophthalmologica*. — 2021. — Vol. 99, № 1. — DOI: 10.1111/aos.14509.
33. Keratoconus frequency and associated risk factors among patients younger than 18 years with significant refractive errors / N. A. Sarria Calderon, C. J. Martinez Cordoba, J. A. Pinedo Agudelo [et al.] // *Cornea*. — 2024. — Vol. 43, № 5. — P. 585—590.
34. Relevance of IgE, allergy and eye rubbing in the pathogenesis and management of Keratoconus / P. Ahuja, Z. Dadachanji, R. Shetty [et al.] // *Indian Journal of Ophthalmology*. — 2020. — Vol. 68, № 10. — P. 2067—2074.
35. Kenney, M. C. The cascade hypothesis of keratoconus / M. C. Kenney, D. J. Brown // *Contact Lens and Anterior Eye*. — 2003. — Vol. 26, № 3. — P. 139—146.
36. Jafri, B. Asymmetric keratoconus attributed to eye rubbing / B. Jafri, H. Lichter, R. D. Stulting // *Cornea*. — 2004. — Vol. 23, № 6. — P. 560—564.
37. Korb, D. L. Prevalence and characteristics of eye-rubbing for keratoconic and non-keratoconic subjects / D. R. Korb, C. D. Leahy, J. V. Greiner // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. — 1991. — Vol. 32, № 4. — P. 884.
38. EMMPRIN and MMP1 in keratoconus / H. P. S. Seppala, M. Maatta, M. Rautia [et al.] // *Cornea*. — 2006. — Vol. 25, № 3. — P. 325—330.
39. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears / I. Lema, T. Sobrino, J. A. Duran [et al.] // *The British Journal of Ophthalmology*. — 2009. — Vol. 93, № 6. — P. 820—824.
40. Balasubramanian, S. A. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus / S. A. Balasubramanian, D. C. Pye, M. D. P. Willcox // *Clinical and Experimental Optometry*. — 2013. — Vol. 96, № 2. — P. 214—218.
41. Kallinikos, P. On the etiology of keratocyte loss during contact lens wear / P. Kallinikos, N. Efron // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. — 2004. — Vol. 45, № 9. — P. 3011—3020.
42. Effects of contact lens wearing on keratoconus: a confocal microscopy observation / S. Ghosh, H. A. Mutalib, Sharanjeet-Kaur [et al.] // *International Journal of Ophthalmology*. — 2017. — Vol. 10, № 2. — P. 228—234.
43. Risk factors for keratoconus in Israel : a case-control study / A. Gordon-Shaag, M. Millodot, I. Kaiserman [et al.] // *Ophthalmic & Physiological Optics*. — 2015. — Vol. 35, № 6. — P. 673—681.
44. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia / A. A. Assiri, B. I. Yousuf, A. J. Quantock, P. J. Murphy // *British Journal of Ophthalmology*. — 2005. — Vol. 89, № 11. — P. 1403—1406.
45. Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: the central India eye and medical study / J. B. Jonas, V. Nangia, A. Matin [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. — 2009. — Vol. 148, № 5. — P. 760—765.
46. Kennedy, R. H. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus / R. H. Kennedy, W. M. Bourne, J. A. Dyer // *The American Journal of Ophthalmology*. — 1986. — Vol. 101, № 3. — P. 267—273.

47. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark / K. Nielsen, J. Hjortdal, E. A. Nohr, N. Ehlers // *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. — 2007. — Vol. 85, № 8. — P. 890—892.
48. Analysis of corneal aldehyde dehydrogenase patterns in pathologic corneas / T. D. Gonthowiadjo, N. J. van Haeringen, H. J. Volker-Dieben [et al.] // *Cornea*. — 1993. — Vol. 12, № 2. — P. 146—154.
49. Ultraviolet radiation-induced corneal degeneration in 129 mice / K. M. Newkirk, H. L. Chandler, A. E. Parent [et al.] // *Toxicologic Pathology*. — 2007. — Vol. 35, № 6. — P. 819—826.
50. Cellular incursion into Bowman's membrane in the peripheral cone of the keratoconic cornea / T. Sherwin, N. H. Brookes, I. P. Loh [et al.] // *Experimental Eye Research*. — 2002. — Vol. 74, № 4. — P. 473—482.
51. In vivo confocal microscopy of the human cornea / I. Jalbert, F. Stapleton, E. Papas [et al.] // *The British Journal of Ophthalmology*. — 2003. — Vol. 87, № 2. — P. 225—236.
52. Second-harmonic imaging microscopy of normal human and keratoconus cornea / N. Morishige, A. J. Wahlert, M. C. Kenney [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. — 2007. — Vol. 48, № 3. — P. 1087—1094.
53. Collagen fibrils and proteoglycans of peripheral and central stroma of the keratoconus cornea — ultrastructure and 3D transmission electron tomography / A. Alkanaan, R. Barsotti, O. Kirat [et al.] // *Scientific reports*. — 2019. — Vol. 9, № 1. — URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-56529-1> (date of access: 08.03.2025).
54. Севостьянов, Е. Н. Кератоконус плюс / Е. Н. Севостьянов, Е. Н. Горскова. — Челябинск : ПИРС, 2006. — 148 с.
55. Подтынных, Е. В. Современные представления об этиопатогенезе и методах диагностики кератоконуса (обзор литературы) / Е. В. Подтынных, Л. А. Басинская, Е. Н. Комаровских // *Вестник Оренбургского государственного университета*. — 2015. — № 12. — С. 188—196.
56. Inflammation in Keratoconus / R. Shetty, P. Khamar, G. Kundu [et al.] // *Keratoconus. Diagnosis and Management* / ed. by L. Izquierdo, M. Henriquez, M. Mannis. — Elsevier, 2023. — P. 159—168.
57. Asymmetry in keratoconus and vision-related quality of life / L. A. Jones-Jordan, J. J. Walline, L. T. Sinnott [et al.] // *Cornea*. — 2013. — Vol. 32, № 3. — P. 267—272.
58. Unilateral keratoconus: incidence and quantitative topographic analysis / D. R. Holland, N. Maeda, S. B. Hannush [et al.] // *Ophthalmology*. — 1997. — Vol. 104, № 9. — P. 1409—1413.
59. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients / X. Li, Y. S. Rabinowitz, K. Rasheed, H. Yang // *Ophthalmology*. — 2004. — Vol. 111, № 3. — P. 440—446.
60. Аветисов, С. Э. Кератоконус: этиологические факторы и сопутствующие проявления / С. Э. Аветисов, И. А. Новиков, Л. С. Патеюк // *Вестник офтальмологии*. — 2014. — Т. 130, № 4. — С. 110—116.
61. Каспарова, Е. А. Ранняя диагностика, лазерное и хирургическое лечение кератоконуса : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.08 / Каспарова Елизавета Аркадьевна ; НИИ глаз. болезней Рос. акад. мед. наук, Мед. науч. офтальмол. центр «Новый взгляд». — М., 2003. — 39 с.
62. Presence of Fleischer ring and prominent corneal nerves in keratoconus relatives and normal controls / A. Kriszt, G. Losonczy, A. Berta, L. Takacs // *International Journal of Ophthalmology*. — 2015. — Vol. 8, № 5. — P. 922—927.
63. Presence of Fleischer ring and prominent corneal nerves in keratoconus relatives and normal controls / A. Kriszt, G. Losonczy, A. Berta, L. Takacs // *International Journal of Ophthalmology*. — 2015. — Vol. 8, № 5. — P. 922—927.
64. Naderan, M. Clinical biomicroscopy and retinoscopy findings of keratoconus in a Middle Eastern population / M. Naderan, A. Jahanrad, M. Farjadnia // *Clinical & Experimental Optometry*. — 2018. — Vol. 101. — P. 46—51.
65. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurements with Pentacam, Orbscan and ultrasound / B. Lackner, G. Schmidinger, S. Pieh [et al.] // *Optometry and Vision Science*. — 2005. — Vol. 82, № 10. — P. 892—899.

66. Пахиметрия роговицы у пациентов с кератоконусом / Л. А. Столярова, Т. А. Имшенецкая, Д. Е. Абельский, И. Г. Заборовский // *Здравоохранение*. — 2021. — № 7. — С. 55—59.
67. Demographic profile, clinical, and topographic characteristics of keratoconus patients attending at a tertiary eye center / S. Rafati, H. Hashemi, P. Nabovati [et al.] // *Journal of Current Ophthalmology*. — 2019. — Vol. 31, № 3. — P. 268—274.
68. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis / N. Maeda, S. D. Klyce, M. K. Smolek, H. W. Thompson // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. — 1994. — Vol. 35, № 6. — P. 2749—2757.
69. Saad, A. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas / A. Saad, D. Gatinel // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. — 2010. — Vol. 51, № 11. — P. 5546—5555.
70. Schlegel, Z. Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus suspect eyes / Z. Schlegel, T. Hoang-Xuan, D. Gatinel // *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. — 2008. — Vol. 34, № 5. — P. 789—795.
71. OCULUS Pentacam Interpretation Manual. — Wetzlar : Oculus. — URL: <https://www.manualslib.com/products/Oculus-Pentacam-4938150.html> (date of access: 08.03.2025).
72. Григорян, А. В. Кератотопографические индексы в диагностике и классификации кератоконуса : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.07 / Григорян Анаит Вячеславовна ; Рос. мед. акад. непрерыв. проф. образования. — М., 2019. — 101 л.
73. Reinstein, D. Z. Corneal epithelial thickness profile in the diagnosis of keratoconus / D. Z. Reinstein, T. J. Archer, M. Gobbe // *Journal of Refractive Surgery*. — 2009. — Vol. 25, № 7. — P. 604—610.
74. Subclinical keratoconus detection by pattern analysis of corneal and epithelial thickness maps with optical coherence tomography / Y. Li, W. Chamberlain, O. Tan [et al.] // *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. — 2016. — Vol. 42, № 2. — P. 284—295.
75. Столярова, Л. А. Картирование эпителия роговицы в норме и при кератоконусе с применением оптической когерентной томографии / Л. А. Столярова, Т. А. Имшенецкая, Д. Е. Абельский // *Здравоохранение*. — 2023. — № 7. — С. 63—68.
76. Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes / Yan Li, Ou Tan, R. Brass [et al.] // *Ophthalmology*. — 2012. — Vol. 119, № 12. — P. 2425—2433.
77. New keratoconus staging system based on OCT / N. J. Lu, F. Hafezi, C. Koppen [et al.] // *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. — 2023. — Vol. 49, № 11. — P. 1098—1105.
78. Value of corneal epithelial and Bowman's layer vertical thickness profiles generated by UHR-OCT for sub-clinical keratoconus diagnosis / Zhe Xu, Jun Jiang, Chun Yang [et al.] // *Scientific Reports*. — 2016. — Vol. 6. — URL: <https://doi.org/10.1038/srep31550> (date of access: 08.03.2025).
79. Characteristic of entire corneal topography and tomography for the detection of sub-clinical keratoconus with Zernike polynomials using Pentacam / Zhe Xu, Weibo Li, Jun Jiang [et al.] // *Scientific Reports*. — 2017. — Vol. 7, № 1. — DOI: 10.1038/s41598-017-16568-y.
80. Naderan, M. Ocular, corneal, and internal aberrations in eyes with keratoconus, forme fruste keratoconus, and healthy eyes / M. Naderan, A. Jahanrad, M. Farjadnia // *International Ophthalmology*. — 2018. — Vol. 38, № 4. — P. 1565—1573.
81. Saad, A. Evaluation of total and corneal wavefront high order aberrations for the detection of forme fruste keratoconus / A. Saad, D. Gatinel // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. — 2012. — Vol. 53, № 6. — P. 2978—2992.
82. Biomechanical characterization of subclinical keratoconus without topographic or tomographic abnormalities / R. Vinciguerra, R. Ambrosio, C. J. Roberts [et al.] // *Journal of Refractive Surgery*. — 2017. — Vol. 33, № 6. — P. 399—407.
83. Бикбов, М. М. Эктазии роговицы: (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение) / М. М. Бикбов, Г. М. Бикбова. — М. : Офтальмология, 2011. — 162 с.

84. Егорова, Г. Б. Морфологические изменения при кератоконусе: интерпретация результатов конфокальной микроскопии роговицы / Г. Б. Егорова, А. А. Федоров, И. А. Новиков // *Современные технологии в медицине*. — 2018. — Т. 10, № 3. — С. 130—138.

85. Колединцев, М. Н. Клинико-экспериментальная разработка системы скринингового анализа слезной жидкости для диагностики, прогноза и контроля эффективности проводимого лечения при различных формах патологии глаз : автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.00.08 : 14.00.16 / Колединцев Михаил Николаевич ; Моск. гос. мед.-стоматол. ун-т, Межотр. науч.-техн. комплекс «Микрохирургия глаза». — М., 2005. — 50 с.

86. Ситник, Г. В. Биохимические маркеры в слезной жидкости пациентов при кератоконусе: результаты ROC-анализа / Г. В. Ситник, Ю. И. Степанова // *Офтальмология. Восточная Европа*. — 2023. — Т. 13, № 3. — С. 215—226.

87. Biomechanical characterization of keratoconus corneas ex vivo with brillouin microscopy / G. Scarcelli, S. Besner, R. Pineda, S. H. Yun // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. — 2014. — Vol. 55, № 7. — P. 4490—4495.

88. Depth-Dependent Corneal Biomechanical Properties in Normal and Keratoconic Subjects by Optical Coherence Elastography / V. S. De Stefano, M. R. Ford, I. Seven, W. J. Dupps // *Translational Vision Science & Technology*. — 2020. — Vol. 9, № 7. — DOI: 10.1167/tvst.9.7.4.

89. Jesus, D. A. Assessment of corneal properties based on statistical modeling of OCT speckle / D. A. Jesus, D. R. Iskander // *Biomedical Optics Express*. — 2017. — Vol. 8, № 1. — P. 162—176.

90. Kramer, E. AvaGen genetic testing: the latest tool in early detection for keratoconus / E. Kramer. — USA : Weston Contact Lens Institute, 2021. — URL: <https://www.westoncontactlens.com/avagen-genetic-testing-the-latest-tool-in-early-detection-for-keratoconus/> (date of access: 08.03.2025).

Контактная информация:

Столярова Любовь Александровна — врач-офтальмолог офтальмологического консультативно-диагностического отделения.

10-я городская клиническая больница.

Ул. Уборевича, 73, 220096, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 340-60-49.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. А. С., Д. Е. А.

Сбор информации и обработка материала: Л. А. С.

Написание текста: Л. А. С.

Редактирование: Т. А. И., Д. Е. А.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 22.04.2025

Принята к печати 26.04.2025