

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ И МЕТОДАХ ДИАГНОСТИКИ КЕРАТОКОНУСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В статье представлены современные взгляды на этиологию и патогенез кератоконуса, где отражены основные теории, объясняющие его происхождение и факторы, способствующие его возникновению. Являясь хроническим, нередко – наследственным заболеванием, поражающим, как правило, оба глаза пациентов, кератоконус приобрел особую актуальность в последние несколько десятилетий.

Проблема дистрофии роговой оболочки, приводящая к ее истончению и деформации, конусовидному выпячиванию и помутнению в оптической зоне, имеет большое социальное значение на юге России вследствие инвалидизации трудоспособных молодых людей.

Приведены основные теории развития кератоконуса: наследственная, эндокринная, обменная (вследствие изменения обмена ферментов в роговой оболочке), иммунологическая, аллергическая и некоторые другие, что подтверждает мультифакторную природу этого заболевания. В статье упоминается о таком факторе риска развития кератоконуса, как расовая и этническая принадлежность пациентов. Достоверно чаще кератоконус развивается у жителей южных и высокогорных регионов, представителей монголоидной расы, мусульман, а также таких древних национальностей, как армяне и евреи. Это объясняется длительным изолированным проживанием этносов, и, как следствие, высоким уровнем близкородственных связей. Ранняя диагностика кератоконуса имеет большое значение для своевременного назначения лечения и стабилизации кератоконуса на доклинической либо начальной стадии заболевания. Выявление кератоконуса на доклинической стадии определяет безопасность кераторефракционной хирургии, которая активно развивается в нашей стране и, в частности, на юге России.

Ключевые слова: кератоконус, этиология, патогенез, методы диагностики.

Кератоконус – это хроническое, наследственное, чаще двустороннее, дистрофическое заболевание роговицы, для которого характерно прогрессирующее истончение и деформация роговицы под действием внутриглазного давления (ВГД). При кератоконусе происходит ассиметричное изменение структуры роговицы, конусовидное выпячивание и помутнение в оптической зоне [2], [7], [8], [25].

Проблема кератоконуса имеет большое социальное значение на юге России, поскольку является одной из причин слабости зрения и затрагивает молодую, трудоспособную часть населения. Заболевание чаще носит двусторонний характер, по данным литературы – до 96 %. В исходе патологии высок риск инвалидизации по зрению и социальной дезадаптации [3], [7], [10], [18], [25].

Кроме того, актуальность проблемы кератоконуса определяется высокой социальной значимостью адекватной реабилитации молодых пациентов трудоспособного возраста. В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости кератоконусом, что объясняется многими объективными причинами [3], [4], [8], [9], [22], [25]. Прежде всего, среди них упоминается

улучшение оснащенности офтальмологических клиник (кератотопографы, сканирующие приборы на основе ротационной Шемпфлюг – камеры, оптические когерентные томографы (ОСТ), что способствует повышению выявляемости кератоконуса на ранних стадиях [4], [8], [17], [27], [28]. Несомненную лепту в частоту развития кератоконуса вносит увеличение количества кераторефракционных вмешательств и, как следствие, увеличение числа пациентов с ятрогенной кератэктазией, как осложнением лазерных рефракционных операций [12], [17], [26]–[28]. Исследователи отмечают увеличение заболеваемости кератоконусом на территориях с неблагоприятной экологической обстановкой, особенно, с повышенным радиационным фоном [3], [7], [10], [18], [21], [22], [25].

В подавляющем большинстве случаев кератоконус является двусторонним процессом. Степень и скорость прогрессирования на двух глазах, как правило, различна. Односторонний кератоконус развивается в 4,3–15,0 % случаев [2], [5], [7], [9], [18], [22]. Приблизительно в 50 % случаев на втором глазу развивается кератоконус в течение ближайших 16 лет [3], [4], [6], [8], [21], [25].

В прошлом веке считалось, что кератоконус начинает развиваться в возрасте 10–16 лет и крайне редко – в более младшем или в возрасте старше 50 лет. По современным данным, возрастной диапазон кератоконуса значительно расширился и составляет 10–89 лет. Первая манифестация заболевания может происходить в 21–37 лет [3], [4], [7].

Частота встречаемости кератоконуса среди населения, по данным разных авторов, варьирует от 1:250 до 1:500 тыс. человек, что зависит от региональных, географических и социальных факторов. В штате Миннесота (США) частота кератоконуса составила 54,5:100 тыс. человек [22]. По данным Y.S. Rabinowitz [25], в среднем в США кератоконус возникает у 1 из 2 тыс. человек. В Германии частота кератоконуса составляет 1 случай на 20 тыс. человек. В 2005 году в Саудовской Аравии кератоконус выявлялся у 1 человека на 50 тыс. населения. По сообщению Е. Н. Севостьянова с соавт., в 1995 году в Челябинской области кератоконус встречался с частотой 11 случаев на 100 тыс. населения [7].

Выявлена прямая зависимость между возрастом и течением кератоконуса – чем раньше он возникает, тем более злокачественным является его клиническое течение. Чем моложе пациент, тем выше риск прогрессирования кератоконуса и хуже прогноз – в возрасте до 30 лет прогрессирующее течение наблюдается у 80 % пациентов. После 30 лет кератоконус прогрессирует лишь у 20 % пациентов. Наиболее активно кератоконус прогрессирует в течение первых 5–10 лет заболевания, затем, как правило, прогрессирование значительно замедляется или прекращается [6], [18], [22], [25].

Некоторые авторы обращают внимание на этнические особенности проблемы кератоконуса и отмечают увеличение заболеваемости в южных и высокогорных районах, а также среди представителей южных народов монголоидной расы и мусульман. Исследователи отмечают высокую заболеваемость кератоконусом среди таких древних национальностей, как армяне и евреи. Что объясняется возможным длительным изолированным проживанием этносов, и, как следствие, высоким уровнем близкородственных связей. Тем не менее, в доступной офтальмологической литературе отсутствуют четкие

сведения о распространенности кератоконуса в разных этнических группах населения мира.

В последнее десятилетие удалось значительно продвинуться в изучении этиопатогенеза, разработке новых методов диагностики, лечения и реабилитации больных с кератоконусом. Описаны основные причины, являющиеся триггерами заболевания: влияние генов, внешней среды и клеточных патологий. На этой основе предложено множество теорий развития кератоконуса: наследственная, эндокринная, обменная, иммунологическая, аллергическая и некоторые другие, наличие которых свидетельствует о мультифакторной природе заболевания [6], [7], [11], [21], [22], [25].

В литературе встречается описание механической теории развития кератоконуса. При этом провоцирующими моментами является ношение контактных линз (КЛ) и трение глаз руками, как вредная привычка. Один из этих факторов или их совокупность приводят к хроническому повреждению эпителия роговой оболочки. Постоянная механическая травма переднего эпителия запускает процессы, приводящие к нарушению баланса между пролиферацией и апоптозом кератоцитов (фибробластов стромы), что приводит к их программированной гибели и вызывает рост уровня деградирующих ферментов. По сообщениям Y.S. Rabinowitz [25], пациенты с кератоконусом на 22 % больше, чем пациенты нормальной популяции, имеют привычку «тереть» глаза. Несомненно, эта теория актуальна только для генетически предрасположенных лиц [18], [21], [25].

Наряду с этим, некоторые исследователи доказывают отсутствие любой связи между возникновением кератоконуса и ношением жестких контактных линз (ЖКЛ) и подчеркивают, что ранняя контактная коррекция газопроницаемыми линзами замедляет переход заболевания из начальной в развитую стадию. Выявлено, что в группе пациентов, не пользующихся контактной коррекцией (КК), патологический процесс прогрессирует почти в 1,5 раза быстрее [7].

Аллергическая теория развития кератоконуса базируется на том, что для этих пациентов характерна более высокая частота сопутствующих атопических состояний и аллергических заболеваний. По данным Y.S. Rabinowitz (1998), 44 % больных с кератоконусом имели в анам-

незе аллергические заболевания, в отличие от контрольной группы, где это наблюдалось в 36 % [25].

Согласно экологической теории в районах с более развитой тяжелой промышленностью и высоким радиационным фоном отмечается более высокая частота заболеваемости кератоконусом [3]. Это связано с развитием окислительного стресса, при котором, по данным M.C. Kenney с соавт. [23], происходит истончение роговой оболочки. Стресс ведет к увеличению апоптоза клеток стромы и ее механической нестабильности, при этом нарушается регуляция восстановительного процесса, развивается воспаление и помутнение стромы роговой оболочки. Еще одно доказательство этого выявлено в исследованиях эктазии роговой оболочки после LASIK, проведенных Y.S. Rabinowich (1998), M.C. Kenney et al., (1997), P.S. Binder, R.L. Lindstrom, R.D. Stulting et al. (2005), W.J. Dupps и S.E. Wilson (2006), K.F. Tabbara и A.A. Kotb (2006), J.B. Randleman et al., (2008) [12], [17], [23], [25], [26], [28]. Хирургическая операция становится источником окислительного стресса в роговой оболочке, вызывающего накопление аномальных антиоксидантов (пероксида, перекиси водорода и окиси азота), что приводит к неправильному функционированию клеток и ее истончению [12], [17], [23], [27].

Исследователи относят кератоконус к заболеваниям, вызванным нарушениями обменных процессов, в частности, вследствие изменения обмена ферментов. Различные этиологические факторы приводят к снижению или полному отсутствию в клетках эндотелия и стромы роговицы активности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и торможению реакции восстановления глутатиона, что вызывает изменение процесса окисления глюкозы. Такие изменения вызывают ряд патологических реакций, приводящих к гибели клеток и развитию корнеальных атрофических процессов. Авторы исследовали роговичные диски пациентов с кератоконусом, удаленные во время сквозной кератопластики [6]. Другие ученые выявили, что при кератоконусе значительно снижена антиоксидантная активность ферментов, которая необходима для нейтрализации свободных радикалов, образующихся в результате обмена веществ в роговице. В результате исследований установ-

лено повышение активности катепсина В и G, желатиназы, дефект синтеза гликопротеинов, различные нарушения в регуляции синтеза протеогликанов. Выявлено повышение активности коллагеназы, что подтверждается увеличением в 2,5 раза в слезе пациентов с кератоконусом телопептидов, являющихся продуктами распада коллагена. В ходе исследований было установлено, что в роговице пациентов с кератоконусом усилена активность разрушающих коллаген ферментов – протеаз. Кроме того, снижена экспрессия ингибиторов протеазы, которые необходимы для блокировки энзим, разрушающих коллагеновые связи в строме роговицы. Некоторые авторы отмечают снижение активности фермента альдегиддегидрогеназы, что приводит к накоплению в структуре роговицы свободных радикалов и других оксидантов [29].

Большинство авторов отмечают не воспалительный характер кератоконуса. Объясняется это утверждение отсутствием клеточных реакций [5], [18], [19], [21], [22], [25]. Однако некоторые авторы ставят это утверждение под сомнение, обнаружив биохимические изменения в слезной жидкости пациентов (повышение уровней интерлейкина – 6 (ил-6), фактора некроза опухоли – α (ФНО – α) и матриксной металлопротеазы (ММП – 9)). Указывается на существенную роль протеолитических ферментов, цитокинов и свободных радикалов в патогенезе кератоконуса, на основании чего делается вывод об участии воспалительных реакций в патогенезе заболевания. Тем не менее, кератоконус не соответствует всем классическим представлениям о воспалительном заболевании [20]. Существует мнение, что кератоконус является мезодермальной аномалией или мезодермальным дисгенезисом роговой оболочки [2].

Однако, наиболее признанной в современной офтальмологии является наследственно-метаболическая гипотеза этиологии кератоконуса. На данный фактор указывает связь кератоконуса с такими наследственными заболеваниями, как амавроз Лебера, гемофилия, синдром Крузона и «голубых склер», болезнь Элерса – Данлоса, синдром Дауна, пигментная дегенерация сетчатки, гранулярная дистрофия роговой оболочки [13], [16], [22], [24], [25].

В пользу генетической природы кератоконуса говорят многочисленные сообщения о вы-

явлении кератоконуса у кровных родственников [3], [16]. В 10 % у больных кератоконусом один или несколько членов его семьи страдает этим заболеванием.

В контрольной группе здоровых людей кератоконус в семье был выявлен лишь у 0,5 %. Исследователи отмечают наличие малых топографических признаков заболевания у ближайших родственников больных кератоконусом [25]. Выявлены особенности течения заболевания у монозиготных и дизиготных близнецов [24]. Установлена взаимосвязь кератоконуса с антигенами главного комплекса гистосовместимости – HLA I (A, B, C) и II (DR) классов [3]. Обнаружена повышенная экспрессия генных продуктов – трансмембранной фосфотирозинфосфатазы (LAR) и фактора транскрипции Sp1, имеющих регулирующее влияние на дифференцировку клеток стромы роговой оболочки, что также подтверждает наличие определенных генетических основ для возникновения кератоконуса [16].

Выявлено, что кератоконус генетически однороден. Наследуется кератоконус, как правило, по аутосомно – доминантному [25], реже по аутосомно – рецессивному типам. Возможно наследование по типу, сцепленному с полом [14]. Большое разнообразие фенотипических признаков кератоконуса означает, что генетический анализ остается сложным процессом и идентификация возможного гена должна продолжаться. По данным литературы, с кератоконусом связано 9 разных хромосом [13]. Ген лизил оксидазы (LOX) играет роль в образовании поперечных сшивок коллагеном, и его мутации могут играть определенную роль в развитии кератоконуса. Исследование экспрессии гена привело к открытию супрессии Aquaporin 5 (гена, отвечающего за транспорт воды и играющего роль в заживлении ран) в эпителии роговицы у пациентов с кератоконусом. Это был первый молекулярный дефект, установленный при кератоконусе [25].

В настоящее время уже определены гены – «кандидаты», которым отводится роль ответственности за развитие кератоконуса [13], например, ген, кодирующий продукцию коллагена IV типа и связанных протеогликанов. В 2004 году F. Brancati с соавт. сообщили о нахождении локуса аутосомно-доминантного наследования

кератоконуса у человека, картированном на хромосоме 3p14-q13 [13], [14], [24].

Роговая оболочка является структурой соединительной ткани нашего организма, основной преломляющей средой глазного яблока, которая обладает высоким индексом рефракции и имеет симметричную поверхность. Для правильного преломления света роговой оболочкой очень важна её биомеханическая стабильность. Повышенная прочность передних слоев стромы роговицы и наличие боуеновой мембраны позволяет поддерживать её каркасные свойства и правильную форму [17], [27]. Биомеханические свойства роговицы определяются состоянием волокон коллагена, межколлагеновых связей и их архитектоники. Каркас роговой оболочки формируют роговичные пластинки, натянутые от лимба до лимба. Роговичные пластинки состоят из дугообразно изогнутых волокон коллагена, диаметром 30 нм и длиной 12 мм [15], [17], [27].

В норме коллагеновые волокна располагаются в роговице строго упорядоченно, горизонтально и вертикально под углом 90°–180°, параллельно друг другу и поверхности роговой оболочки. Такое строение определяет ее прозрачность и кривизну. Для поверхностных слоев стромы характерны более тонкие коллагеновые волокна и расположены они хаотичнее, чем в глубоких слоях, где волокна более упорядочены. В глубоких слоях стромы роговой оболочки волокон больше и диаметр их крупнее. В центральных отделах коллагеновые волокна располагаются перпендикулярно, а к периферии угол пересечения становится более косым [27]. Коллагеновые волокна связаны между собой в переднезаднем направлении с помощью матриксных белков (гликозаминогликаны, протеоглики и др.). Кроме того, коллаген VI типа участвует в образовании «мостиков», соединяющих между собой коллагеновые фибриллы I типа. В формировании поперечных связей между волокнами участвуют также кератоциты. За счет отростков клетки роговицы взаимодействуют между собой и коллагеновыми волокнами [28].

С точки зрения биомеханики прочность роговицы по сравнению с нормой при кератоконусе снижена вдвое [15]. Происходит нарушение структуры экстрацеллюлярного матрикса, осла-

бление связей между фибриллами и матриксом, разделение и смещение коллагеновых волокон. Такие патологические изменения приводят к ослаблению поперечных межколлагеновых связей и вызывают деформацию и удлинение коллагеновых волокон. Патологический процесс начинается с центральной зоны роговой оболочки, где нарушается упорядоченность расположения и ориентации волокон. Это обусловлено тем, что в центральной части роговой оболочки определяется наименьшая выраженность поперечных связей между фибриллами. При этом происходит изменение угла взаимной ориентации волокон. Коллагеновые волокна изменяют ориентацию с перпендикулярного взаимоположения на косое (угол $60^\circ - 120^\circ$), также волокна могут быть ориентированы тангенциально и циркулярно. В ходе дистрофических изменений в строме роговой оболочки происходит апоптоз и некроз кератоцитов, кроме того возникают дефекты и истончение Боуеновой мембраны в зоне наибольшей эктазии. Для кератоконуса характерны патологические изменения не только роговой оболочки, но и склеры, то есть, поражается вся наружная соединительнотканная оболочка глазного яблока. Исследователи указывают, что у 60–67 % пациентов с кератоконусом обнаруживаются другие заболевания соединительной ткани. Так, гиперподвижность суставов была выявлена у 15 % больных с кератоконусом, а в контрольной группе – у 12 % [12], [15], [17], [26].

Для роговой оболочки пациентов с кератоконусом характерен ряд морфологических изменений. В своей работе исследователи оценивали роговичные диски пациентов с кератоконусом II, III и IV стадий, удаленные после сквозной пересадки роговой оболочки [7]. Авторы отмечают, что при развитии кератоконуса все слои роговицы вовлечены в дистрофический процесс. В зоне кератоконуса происходит истончение переднего эпителия с вакуольной дистрофией, а также некробиоз отдельных клеток. Для боуеновой мембраны характерна неоднородность структуры и её полное отсутствие в зоне наибольшей эктазии, что приводит к характерному признаку кератоконуса – контакту эпителия и стромы роговой оболочки [7], [25]. Выявлено, что для патогенеза кератоконуса характерно изменение структуры коллагена. Исследование проводилось методом

иммунофлюоресценции с использованием типоспецифических антител. В роговой оболочке присутствуют четыре типа коллагена: в строме располагаются I и III типы, II тип коллагена локализуется в передней и задней пограничных мембранах, в базальной мембране переднего эпителия находится коллаген IV типа. Локализация типов коллагена в роговичных дисках контрольной группы и группе кератоконуса была одинаковой. В дисках больных с кератоконусом было выявлено существенно более низкое содержание коллагена исследуемых типов. В сравнении с контролем объемная доля всех четырех типов коллагена в роговичных дисках с кератоконусом была снижена в 3,6–6,0 раз [7].

Гистологический анализ роговичных дисков с кератоконусом показал неравномерное расположение протеогликанов и гликопротеинов в строме роговой оболочки. Кроме того, было выявлено увеличение межфибриллярных промежутков. Объемная доля основного вещества, содержащего гликозаминогликаны, была снижена в 2 раза в сравнении с контрольной группой. Таким образом, было выявлено значительное нарушение динамического равновесия между биосинтезом и катаболизмом коллагена [7]. Кроме того, отмечено патологическое изменение структурной и регулирующей функции гликозаминогликанов (ГАГ) в производстве коллагеновых фибрилл. Описанные патологические процессы вызывают и активизируют процессы деструкции основных типов коллагена, что, в свою очередь, приводит к истончению всех слоев роговой оболочки и изменению её биомеханики. Распад коллагена усиливают лизосомальные и протеолитические ферменты, в том числе, кислая фосфатаза, неспецифическая эстераза, коллагеназа и множество других, которые осуществляют в организме гидролиз различных типов мукополисахаридов, включая многочисленные гликопротеины и протеогликаны. Усиление активности лизосомальных и протеолитических ферментов в своих исследованиях подтвердили Е.Н. Севостьянов с соавт. [7], [8].

Существует несколько классификаций кератоконуса, отличающихся друг от друга в зависимости от целей исследователей. Вследствие простоты и удобства выявления биомикроскопических признаков наибольшее распространение получила классификация М. Amsler [11]. В зависимости

от целей исследователей и объекта изучения создавались новые классификации или дополнялась классификация М. Amsler. Была предложена классификация З.Д. Титаренко (1982) с выделением 5 стадий заболевания: начальная, выраженная, развитая, далекозашедшая и запущенная. Градация происходила по данным толщины роговой оболочки и глубины передней камеры [10]. В 1998 году Y. S. Rabinowitz объединил I и II стадии кератоконуса в субклиническую форму, а III–IV – в клиническую стадию болезни [25]. Т.Д. Абугова (2010) предложила собственную классификацию, где были выделены 4 стадии заболевания. Переход в новую стадию характеризуется появлением нового биомикроскопического признака в роговой оболочке. Автор предложила 6 типов кератоконуса, с учетом которых используются разные принципы конструирования контактных линз. Кроме того, автором выделены 3 клинические формы, характеризующие тяжесть кератоконуса, и 3 формы течения заболевания. Последние определялись на основании количественной оценки скорости прогрессирования кератоконуса с помощью специального критерия – топографического показателя стадии Т.Д. Абуговой (ТПС) (или *topographic index stadion of Abugova, TiSA*). Все вышеперечисленное получило логическое продолжение в разных схемах медикаментозного лечения кератоконуса [1]. Хирургическая классификация кератоконуса разработана Ю. Б. Слонимским в 1992 году [9]. В ней выделены дохирургическая, хирургическая и терминальная стадии заболевания, что удобно для хирурга и основывается на показаниях к хирургическому лечению с помощью пересадки роговой оболочки. Для реабилитации больных с кератоконусом с помощью КЛ была разработана классификация, основанная на учете радиуса кривизны роговой оболочки: I стадия (начальная) – радиус кривизны $> 6,80$ мм; II стадия (выраженная) – $6,0$ – $6,80$ мм; III стадия (запущенная) – $< 6,0$ мм [30].

Наиболее широкое распространение получила классификация кератоконуса по М. Amsler, дополненная J. Krumeich (1998), которая достаточно проста и удобна для практического здравоохранения. В соответствии с ней, выделяют 5 стадий развития кератоконуса: I стадия кератоконуса: конусообразная роговица, начальное появление линий Фогта, астигматизм $< 5,0$ Д, рефракция роговицы $\leq 48,0$ Д, отсутствие по-

мутнений роговицы, незначительное снижение остроты зрения ($0,5$ – $1,0$), возможность коррекции цилиндрическими стеклами; II стадия: неправильный астигматизм ($5,0$ – $8,0$ Д), наличие линий Фогта, рефракция роговицы $\leq 53,0$ Д, толщина роговицы в центре ≥ 400 мкм, отсутствие помутнений роговицы, снижение остроты зрения $0,1$ – $0,4$; III стадия: выпячивание и истончение роговицы, астигматизм $8,0$ – $10,0$ Д, рефракция роговицы $> 53,0$ Д, толщина роговицы в центре 300 – 400 мкм, помутнения роговицы отсутствуют, острота зрения снижается до $0,12$; IV стадия: увеличивается степень эктазии и истончения роговицы, ее толщина в центре < 200 мкм, отмечается наличие центрального помутнения роговицы, острота зрения $0,01$ – $0,02$ (не корректируется) клиническая рефракция не определяется, рефракция роговицы $> 55,0$ Д.

Ранняя диагностика кератоконуса имеет большое значения для своевременного назначения лечения и стабилизации кератоконуса на доклинической либо начальной стадии заболевания. Выявление кератоконуса на доклинической стадии определяет безопасность кераторефракционной хирургии, которая активно развивается в нашей стране и, в частности, на юге России. Так, в Краснодарском крае выполняется порядка 9000 рефракционных операций в год.

За последние 20 лет диагностика кератоконуса значительно улучшилась, что обусловлено внедрением в клиническую практику новых диагностических систем и совершенствованием существующих диагностических техник. Существенную роль в этом процессе сыграло бурное развитие кераторефракционной хирургии. Появились диагностические алгоритмы анализа кератотопограмм, диагностические критерии по данным оптической когерентной томографии (ОСТ) роговой оболочки и снимкам ротационной Шемпфлюг – камеры.

Компьютерная кератотопография является «золотым стандартом» в ранней диагностике кератоконуса. Эволюция современных топографических систем привела к возможности скрининга кератоконуса на ранних и субклинических стадиях и с достаточно высокой точностью диагностировать начальные изменения, в том числе и задней поверхности роговой оболочки [4], [28]. Принцип работы современного кератотопографа основывается на проециро-

вании диска Плацидо на поверхность роговой оболочки. Отраженное изображение захватывается видеорегистрирующим устройством и обрабатывается с помощью компьютерной программы. Кератотопограмма позволяет оценить преломляющую силу, радиусы кривизны любого участка роговой оболочки, а также создает трехмерные модели всех типов карт для наглядного представления изменений различных параметров [25], [27]. Кератотопограммы представлены в топографическом, цифровом и трехмерном форматах. Кератотопограф производит оценку роговичных аберраций с помощью полиномов Zernike. Кератотопографы определяют аксиальный (сагиттальный) и тангенциальный радиусы кривизны. Сагиттальная кривизна строится как перпендикуляр от касательной линии в точке исследования до его пересечения с оптической осью. Карта тангенциальной кривизны отображает локальный радиус кривизны в каждой исследуемой точке без учета положения оптической оси. По мнению Y.S. Rabinowitz, для выявления начальных изменений топограммы тангенциальные карты являются более наглядными [25].

В современной офтальмологии разработаны приборы Orbscan II, основанные на принципе сканирующей щелевой системы и калиброванного видео для измерения толщины роговицы. Orbscan II является комбинированной диагностической системой, состоящей из сканирующей световой щели и системы топографии с использованием диска Плацидо. Метод, получивший название ОРБ-сканирования, позволяет оценить кривизну передней и задней поверхности роговицы, произвести кератометрию и топографическую пахиметрию на всем протяжении роговой оболочки глаза бесконтактным способом. С помощью ОРБ-сканирования были изучены закономерности деформации роговицы при кератоконусе и было отмечено изменение не только передней, но и задней поверхности роговой оболочки [4], [12].

Одним из новейших приборов для исследования переднего отдела глазного яблока является Pentacam — сканирующий проекционный кератотопограф, или вращающаяся Шеймпфлюг-камера [15], [26]. В основу работы прибора положен принцип, сформулированный еще в 1904 году Теодором Шеймпфлюгом

(Theodor Scheimpflug), позволяющий получать высококачественное изображение объектов, находящихся под разным углом к фотокамере. Pentacam поддерживает точку фиксации на вершине роговицы во время исследования, а вращающаяся Шеймпфлюг – камера позволяет получить изображения оптического среза под разными углами от 0 до 180° по отношению к роговице в 25 000 точек. В ходе исследования прибор с помощью второй камеры улавливает и компенсирует минимальные отклонения глаза от точки фиксации, что значительно повышает достоверность результатов исследования [27].

Конфокальная микроскопия роговицы является неинвазивным прижизненным методом исследования роговой оболочки, позволяющим изучить состояние всех ее слоев на микроструктурном уровне с помощью конфокального микроскопа Confoscan-4 фирмы Nidek (Япония). Морфологические нарушения при кератоконусе изучены и достаточно подробно описаны. В развитых стадиях заболевания изменения характерны, и в большинстве случаев их интерпретация не вызывает затруднений. Наибольшие изменения при конфокальной микроскопии выявляются в зоне эктазии. Типичными изменениями являются эпителиопатия с увеличением десквамации клеток поверхностного эпителия, их деформацией, нарушением адгезии с подлежащими слоями. Выявляются дефекты поверхностного и базального слоя эпителия [26]–[28]. Отмечается появление высокорелефных зон, свидетельствующих о нарушении прозрачности. В строме в начальных стадиях характерным является повышение рефлективности передних слоев стромы, увеличение количества активированных кератоцитов, возможно изменение их формы и ориентации. При прогрессировании кератоконуса в строме появляются микрострии в задних слоях с их постепенным распространением на среднюю и переднюю строму [28]. При дальнейшем развитии патологического процесса появляется тенденция к нарушению прозрачности и рубцеванию. При субклинических стадиях кератоконуса метод конфокальной микроскопии не является достаточно информативным. Некоторыми авторами отмечается возможность визуализации складчатости стромы [2]. Диагностика кератоконуса в ранних стадиях базируется в основном на результатах исследования

топографии роговой оболочки [4], [25]. Оптическая когерентная томография является еще одним бесконтактным методом диагностики переднего отдела глазного яблока. Принцип исследования основан на регистрации оптической отражательной способности биологических структур с помощью излучения инфракрасного диапазона с длиной волны 1310 нм. Прибор обладает высокой разрешающей способностью и позволяет получить четкое изображение аксиального среза переднего отдела глазного яблока высокой детализации. На основании полученных данных прибор строит карту пахиметрии роговой оболочки, на которой отображаются данные о ее максимальной, минимальной и средней толщине. При обследовании пациента в динамике можно использовать карту различий между пахиметрическими данными, полученными в разные сроки наблюдения. Отмечается высокая корреляция между данными ультразвуковой пахиметрии и оптической когерентной кератопахиметрии [4].

Для уточнения диагноза в субклинической стадии кератоконуса в качестве дополнительно метода исследования предлагается использовать кристаллографический анализ слезы.

При кератоконусе в ряде случаев регистрируют изменения кристаллографической картины [16]. С этой же целью проводятся исследования иммунологических и биохимических показателей сыворотки крови, мочи, внутриглазной жидкости.

Авторы отмечают значительные сдвиги в иммунологическом статусе, нарушения в ферментных системах и в системе оксидантной защиты [6], [15].

Большое количество доступных в настоящее время методов исследования позволяют достаточно точно поставить диагноз кератоконуса, однако существуют клинические ситуации, при которых на ранних стадиях заболевания невозможно диагностировать кератоконус даже при использовании всего арсенала диагностического оборудования, что определяет актуальность дальнейшего изучения этой проблемы.

10.09.2015

Список литературы:

1. Абугова, Т. Д. Клиническая классификация первичного кератоконуса / Т. Д. Абугова // Современная оптометрия. – Москва. – 2010. – № 5. – С. 17-20.
2. Абугова, Т. Д. Клинико-иммунологические аспекты проблемы кератоконуса. Актуальные вопросы контактной коррекции / Т. Д. Абугова, С. Г. Морозов, В. Б. Блосфельд // Материалы юбилейной конференции. – Москва. – 2003. – С. 13-14.
3. Горскова, Е. Н. Клиника, патогенетические варианты течения, диагностика и роль медикаментозных средств в лечении кератоконуса / Е. Н. Горскова: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. – Москва, 1998. – 37 с.
4. Егорова, Г. Б. Кератоконус. Методы диагностики и мониторинга / Г. Б. Егорова, А. Я. Рогова // Вестник офтальмологии. – №1. – 2013. – С. 61-66.
5. Легких, Л. С. Патоморфологические изменения в роговице и склере при некоторых видах генетически обусловленной патологии / Л. С. Легких, В. Г. Копеева, Н. И. Затулина // Актуальные проблемы офтальмологии: сб. науч. тр. – Уфа, 1999. – С. 407-409.
6. Пучковская, Н. А. Кератоконус / Н. А. Пучковская, З. Д. Титаренко. – Кишинев: Тимлул, 1990. – С. 70.
7. Севостьянов, Е. Н. Кератоконус / Е. Н. Севостьянов, Е. Н. Горскова, В. Ф. Экгардт // Челябинск, 2005. – С. 18.
8. Севостьянов, Е. Н. Особенности патогенеза, современная диагностика и консервативное лечение кератоконуса / Е. Н. Севостьянов // Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – Самара, 2003. – С. 28.
9. Слонимский, Ю. Б. Кератоконус. Рефракционная микрохирургия и некоторые аспекты реабилитации больных / Ю. Б. Слонимский: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. – М., 1993. – 38 с.
10. Титаренко З. Д. Новые методы хирургического и медикаментозного лечения кератоконуса / З. Д. Титаренко: Автореф. дис. ... доктора. мед. наук. – Одесса, 1984. – 34с.
11. Amsler, M. Keratoconus / M. Amsler // Bull. De Sos. Beige d'ophthalm. 1961. – Vol. 129. – P. 331-336.
12. Binder, P. S. Keratoconus and corneal ectasia after LASIK / P. S. Binder, R. L. Lindstrom, R. D. Stulting et al. // Cataract Refract. Surg. – 2005. – Vol. 31. – P. 2035-2043.
13. Bochert, A. Gene expression in keratoconus. Initial results using DNA microarrays / A. Bochert, J. Berlau, D. Koczan et al. // Ophthalmology. – 2003. – Vol. 100. – №7. – P. 545-549.
14. Brancati, F. A locus for autosomal dominant keratoconus maps to human chromosome 3p14 – q13 / F. Brancati, E. M. Valente, A. Sarkozy et al. // J. Med. Genet. – 2004. – Vol. 41. – №3. – P. 188-192.
15. Daxer, A. Collagen fibril orientation in human corneal stroma and its implication in keratoconus / A. Daxer, P. Fratzl // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1997. – Vol. 38. – № 1. – P. 34-36.
16. Driver, P. J. Familial cases of keratoconus associated with posterior polymorphous dystrophy / J. W. Reed, R. M. Davis // Am. J. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 118. – №2. – P.256-257.
17. Dupps, W. J. Biomechanics and wound healing in the cornea / W. J. Dupps, S. E. Wilson // Exp. Eye Res. – 2006. – Vol. – 83. – P. 709-729.
18. Epstein, A. B. Keratoconus & Related Disorders / A. B. Epstein // North Shore Contact Lens. – 2000. – 87 p.
19. Feder R., Noninflammatory ectatic disorders. In Krachmer J.H., Mannis M.J., Holland E.J / R. Feder, P. Kshettry // Cornea, 2nd Edition. – Vol. 1. – 2005. – Elsevier. – P. 955-956.

20. Galvis, V. Keratoconus: an inflammatory disorder? / V. Galvis, T. Sherwin, A. Tello, J. Merayo, R. Barrera, A. Acera // Eye. – 2015. doi: 10. 1038
21. Jackson, W. R. Keratoconus / W. R. Jackson // J. Amer. Optom. Ass. 1971. – Vol. 42, N 3. – P. 273.
22. Kennedy, R. H. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus / R. H. Kennedy, W. M. Bourne, J. A. Dyer // Am. J. Ophthalmol. – 1986. – 101 (3): P. 267-273.
23. Kenney, M. C. Abnormalities of the Extracellular Matrix in Keratoconus Corneas / M. C. Kenney, A. B. Nesburn, R. E. Burgeson, R. J. Butkowski, A. V. Ljubimov // Cornea. – 1997. – 16 (3); P. 345-351.
24. McMahon, T.T. Discordance for keratoconus in two pairs of monozygotic twins / T. T. McMahon, J. A. Shin, A. Newlin et al. // Cornea. – 1999. – Vol. 18, №4. – P. 444-451.
25. Rabinowitz, Y.S. Major Review Keratoconus / Y. S. Rabinowitz // Surv. Ophthalmol., – 1998. – Vol. 42. – N.4; P. 297-319.
26. Randleman, J.B. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery / J. B. Randleman, M. Woodward, M. J. Lynn, R. D. Stulting // Ophthalmology. – 2008; 115: P. 37-50.
27. Roberts, C. Biomechanics of the cornea and wavefront-guided laser refractive surgery / C. Roberts // J. Refract. Surg. – 2002. – 18 (Suppl). – P. 589-592.
28. Tabbara, K. F. Risk factors for corneal ectasia after LASIK / K. F. Tabbara, A. A. Kotb // Ophthalmology. – 2006; 113:1618-22.
29. Wentz-Hunter, K. Keratokeratin expression is increased in the stroma of keratoconus corneas / K. Wentz-Hunter, E. L. Cheng, J. Ueda, J. Sugar, B. Y. Yue // Mol. Med. – 2001. – Vol. 7, №7. – P. 470 – 477.
30. Wilso, M. S. Contact lenses in ophthalmology / M. S. Wilso, E. A. Millis // Butterworths and Co. Ltd., 1998.

Сведения об авторах:

Подтынных Евгений Викторович, врач-офтальмолог Краснодарского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова

Басинская Лариса Анатольевна, врач-офтальмолог Краснодарского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, доцент кафедры глазных болезней Кубанского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук

Комаровских Елена Николаевна, профессор кафедры глазных болезней Кубанского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук

350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6; e-mail: L@L79.ru