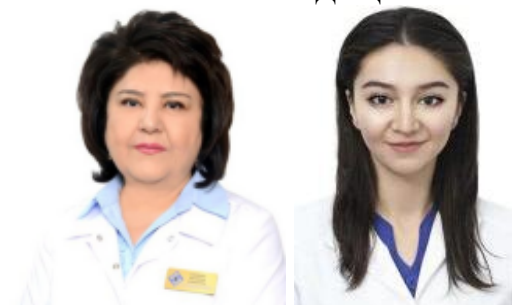


МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКИЙ ПОДХОД К СКРИНИНГУ КЕРАТОКОНУСА В УСЛОВИЯХ ПРЕВЕНТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ



Каримова Муяссар Хамитовна, Иномжонова Малика Илхомжоновна
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр микрохирургии глаза,
Республика Узбекистан, г. Ташкент

ПРЕВЕНТИВ ТИББИЁТ ШАРОИТИДА КЕРАТОКОНУСНИ СКРИНИНГ ҚИЛИШНИНГ МУЛТИПАРАМЕТРИК ЁНДАШУВИ

Каримова Муяссар Хамитовна, Иномжонова Малика Илхомжоновна
Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургия илмий-амалий тиббиёт маркази,
Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

MULTIPARAMETRIC APPROACH TO KERATOCONUS SCREENING IN THE CONTEXT OF PREVENTIVE MEDICINE

Karimova Muyassar Xhamitovna, Inomjonova Malika Ilkhomjonovna
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Eye Microsurgery,
Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: moki44khon@icloud.com

Резюме. Ушбу шарҳда рақамли технологиялар ва яллигланиш биомаркерларидан фойдаланган ҳолда кератоконус скринингига комплекс ёндашув усуллари муҳокама қилинади. Таклиф этилаётган скрининг протоколи хавф гуруҳлари анкеталарини, рақамли топография, функционал диагностика ва биомаркерларни ягона эрта аниқлаш тизимига бирлаштиради. Ушбу усулларнинг интеграцияси кератоконуснинг субклиник шакллари аниқлаш ва касалликнинг ривожланиш хавфини баишорат қилиш имконини беради. Профилактик диагностика модели, айниқса, соғлиқни сақлаш ресурслари чекланган мамлакатлар учун долзарб бўлиб, касалликнинг эрта аниқланиши унинг ривожланишини олдини олади.

Калим сўзлар: кератоконус, профилактик тиббиёт, скрининг, биомаркерлар, рақамли диагностика, шохпарда биомеханикаси.

Abstract. This review discusses methods for an integrated approach to keratoconus screening using digital technologies and inflammation biomarkers. The proposed screening protocol combines risk group questionnaires, digital topography, functional diagnostics, and biomarkers into a single early detection system. The integration of these methods allows for the detection of subclinical forms of keratoconus and prediction of the risk of disease progression. The preventive diagnostic model is especially relevant for countries with limited healthcare resources, where early detection of the disease can prevent its progression.

Keywords: keratoconus, preventive medicine, screening, biomarkers, digital diagnostics, corneal biomechanics.

Введение. Кератоконус (КК) представляет собой неинфекционное прогрессирующее заболевание роговицы, характеризующееся прогрессивным истончением и выпячиванием роговичной ткани, что приводит к значительному снижению остроты зрения и может стать причиной инвалидизации пациентов. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что распространенность КК составляет от 1,38 на 1000 человек глобально, достигая до 5% населения в странах Ближнего Востока, при этом заболевание чаще всего мани-

фестирует в возрасте от 18 до 39 лет, затрагивая наиболее трудоспособную часть населения.

Современная проблема диагностики КК заключается в том, что клинические проявления заболевания становятся очевидными лишь на поздних стадиях, когда уже произошли необратимые структурные изменения роговицы. Традиционные методы диагностики, основанные на клиническом осмотре и базовой кератометрии, не позволяют выявить заболевание на субклинической стадии, когда превентивные вмешательства

могли бы предотвратить прогрессирование патологического процесса.

Концепция превентивной медицины предполагает смещение акцента с лечения уже развившихся осложнений на раннее выявление и профилактику заболеваний. В контексте КК это означает необходимость разработки комплексных скрининговых программ, способных идентифицировать пациентов с высоким риском развития заболевания или выявить его на доклинической стадии. Такой подход особенно актуален для стран с ограниченными ресурсами здравоохранения, где доступ к высокотехнологичным методам лечения, включая кератопластику, может быть значительно ограничен.

Цель: разработка интегрированного подхода к скринингу КК с использованием цифровых технологий и биомаркеров воспаления.

Материалы и методы: нами на научных базах РСНПМЦМГ были изучены современные методы диагностики КК включающее биомеханический анализ роговицы при помощи CorVis ST с оценкой индексов CBI и TBI, цифровую визуализацию слезной пленки при помощи LaciDiag и определение воспалительных цитокинов IL-6 и IL-1 β в слезной жидкости методом ELISA.

Цифровые методы ранней диагностики. Революция в области цифровой диагностики офтальмологических заболеваний открыла новые возможности для раннего выявления КК. Современные томографические системы, такие как Pentacam HR, позволяют получить детальную трехмерную картину роговицы и выявить даже минимальные отклонения от нормальной архитектуры. Однако наиболее перспективным направлением является использование технологии биомеханического анализа роговицы.

Система CorVis ST (Corneal Visualization Scheimpflug Technology) представляет собой инновационный подход к диагностике КК, основанный на анализе биомеханического ответа роговицы на стандартизированную воздушную нагрузку [13]. Данная технология позволяет выявить субклинические формы КК даже при нормальных показателях традиционной кератотопографии. Ключевые биомеханические индексы, включая Corvis Biomechanical Index (CBI), Tomographic and Biomechanical Index (TBI), показатели деформации и жесткости роговицы, демонстрируют высокую чувствительность и специфичность в выявлении ранних стадий заболевания [14, 15, 16]. Особенностью биомеханического анализа является его способность выявлять изменения в структурных свойствах роговицы, которые предшествуют морфологическим изменениям, видимым при стандартной топографии. Пациенты с субклиническим КК демонстрируют характерные изменения в паттерне деформации роговицы, что

позволяет стратифицировать риск прогрессирования заболевания и принимать обоснованные решения о необходимости превентивных вмешательств.

Интеграция цифровых технологий в скрининговые программы создает предпосылки для массового обследования популяций высокого риска, включая подростков с миопией и астигматизмом, у которых частота встречаемости КК значительно превышает среднепопуляционные показатели. Автоматизированный анализ данных и использование алгоритмов машинного обучения (ML) позволяют стандартизировать процедуру скрининга и минимизировать субъективность интерпретации результатов.

Функциональные признаки воспаления. Современные исследования убедительно демонстрируют, что КК не является изолированным заболеванием роговицы, а представляет собой комплексное нарушение, затрагивающее всю переднюю поверхность глаза. Нестабильность слезной пленки и дисфункция мейбомиевых желез часто предшествуют клиническим проявлениям КК и могут служить ранними маркерами заболевания.

Технология LaciDiag обеспечивает комплексный анализ состояния слезной пленки с использованием цифровых методов визуализации. Система позволяет объективно оценить неинвазивное время разрыва слезной пленки (ВРСП), качество липидного слоя (ЛС), состояние мейбомиевых желез (МЖ) и другие параметры, критически важные для поддержания гомеостаза передней поверхности глаза. Нестабильность слезной пленки (СП), проявляющаяся в снижении ВРСП и нарушении функции МЖ, создает условия для развития оксидативного стресса и хронического воспаления, которые рассматриваются как ключевые факторы патогенеза КК.

Интерферометрический анализ липидного слоя СП позволяет выявить структурные нарушения, которые могут предшествовать клиническим проявлениям КК на месяцы и годы. Мейбомография обеспечивает детальную визуализацию морфологических изменений в МЖ, что особенно важно для понимания патогенетических механизмов заболевания и разработки персонализированных подходов к профилактике.

Цифровой анализ функциональных параметров СП может быть интегрирован в скрининговые программы как неинвазивный и экономически эффективный метод первичной диагностики. Автоматизированная интерпретация результатов позволяет использовать данную технологию в условиях первичного звена здравоохранения, что особенно важно для обеспечения доступности скрининговых программ в отдаленных регионах.

Цитокиновые маркеры как биомаркеры прогрессии. Молекулярные исследования последних лет кардинально изменили представление о патогенезе КК, продемонстрировав ключевую роль воспалительных процессов в развитии и прогрессировании заболевания. Анализ цитокинового профиля слезной жидкости (СЖ) выявил значительное повышение уровня провоспалительных медиаторов, включая интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-1 β (IL-1 β), у пациентов с КК по сравнению со здоровыми лицами [22, 25].

IL-6 рассматривается как один из наиболее значимых биомаркеров воспалительной активности при КК. Повышение уровня IL-6 в СЖ коррелирует с тяжестью заболевания и скоростью его прогрессирования [31]. Определение концентрации IL-6 методом иммуноферментного анализа (ИФА) или с использованием мультиплексных платформ, таких как Luminex или Olink, позволяет объективно оценить риск прогрессирования КК и мониторировать эффективность терапевтических вмешательств. IL-1 β играет важную роль в регуляции воспалительного ответа и процессов ремоделирования внеклеточного матрикса роговицы. Повышение уровня IL-1 β в СЖ ассоциировано с активацией металлопротеиназ, которые способствуют деградации коллагеновых волокон и развитию структурных изменений роговицы, характерных для КК. Мультиплексный анализ цитокинового профиля СЖ открывает возможности для создания персонализированных панелей биомаркеров, позволяющих не только диагностировать КК на ранних стадиях, но и прогнозировать скорость его прогрессирования и эффективность различных терапевтических подходов. Например, мониторинг уровня воспалительных цитокинов может использоваться для оценки эффективности противовоспалительной терапии циклоспорином А или других иммуномодулирующих препаратов.

Результаты и обсуждения. Предложенный нами протокол скрининга объединяет анкетирование групп риска, цифровую топографию, функциональную диагностику и биомаркеры в единую систему раннего выявления. Предлагаемый протокол скрининга КК включает разработку эффективного протокола скрининга КК требует интеграции различных диагностических подходов в единую систему, обеспечивающую максимальную чувствительность и специфичность выявления заболевания на ранних стадиях. Предлагаемый протокол включает пошаговый алгоритм обследования, начиная с идентификации групп риска и заканчивая персонализированным мониторингом пациентов с высоким риском прогрессирования.

Первый этап протокола предусматривает проведение стандартизированного анкетирования для выявления факторов риска, включая семей-

ный анамнез КК, наличие аллергических заболеваний, частое трение глаз и другие потенциальные триггеры. Анкетирование должно быть адаптировано для различных возрастных групп и может проводиться в рамках школьных медицинских осмотров или при обращении к врачам первичного звена.

Второй этап включает цифровой анализ роговицы с использованием комбинации топографических и биомеханических методов. Pentacam обеспечивает детальную топографическую карту роговицы и выявляет морфологические изменения, в то время как CorVis ST позволяет оценить биомеханические свойства роговичной ткани. Комбинированный анализ данных обеих систем значительно повышает точность диагностики субклинических форм КК.

Третий этап предусматривает оценку функционального состояния передней поверхности глаза с использованием системы LactiDiag. Анализ стабильности СП, ЛС и мейбомография позволяют выявить воспалительные изменения, которые могут предшествовать структурным нарушениям роговицы.

Четвертый этап включает определение биомаркеров воспаления в СЖ. Анализ уровня IL-6, IL-1 β и других цитокинов с использованием высокочувствительных методов позволяет объективно оценить воспалительную активность и риск прогрессирования заболевания. Данный этап может быть реализован с использованием мультиплексных платформ, обеспечивающих одновременное определение нескольких биомаркеров.

Пятый этап предусматривает динамическое наблюдение пациентов с выявленными факторами риска или субклиническими формами КК. Повторные обследования каждые 6-12 месяцев позволяют отслеживать прогрессирование заболевания и принимать своевременные решения о необходимости превентивных вмешательств, включая кросслинкинг роговицы.

Интеграция предлагаемого протокола в существующие системы здравоохранения требует адаптации к местным условиям и ресурсам. В условиях ограниченных ресурсов приоритет может отдаваться скринингу групп высокого риска, включая подростков с миопией, пациентов с семейным анамнезом КК лиц, планирующих рефракционные операции. Постепенное расширение скрининговых программ с включением более широких популяционных групп позволит оптимизировать соотношение затрат и эффективности.

Заключение. КК представляет собой модельное заболевание для демонстрации возможностей превентивной офтальмологии в эпоху цифровых технологий и персонализированной медицины. Интеграция современных методов диагностики, включая биомеханический анализ ро-

говицы, цифровую оценку слезной пленки и определение воспалительных биомаркеров, создает предпосылки для кардинального изменения подходов к ведению пациентов с данным заболеванием.

Переход от модели лечения осложнений к превентивной модели раннего выявления и предотвращения прогрессирования заболевания имеет особое значение для стран с развивающейся экономикой, где доступ к высокотехнологичным методам лечения может быть ограничен. Разработка и внедрение скрининговых программ ККв Узбекистане может служить примером для других стран региона и способствовать снижению бремени предотвратимой слепоты.

Успешная реализация концепции превентивной офтальмологии требует мультидисциплинарного подхода, включающего офтальмологов, специалистов общественного здравоохранения, биоинформатиков и организаторов здравоохранения. Только совместными усилиями различных специалистов возможно создание эффективных скрининговых программ, способных изменить естественное течение КК предотвратить развитие инвалидизирующих осложнений.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на валидацию предлагаемых протоколов скрининга в различных популяциях, оптимизацию соотношения затрат и эффективности, а также разработку алгоритмов персонализированного подхода к профилактике и лечению КК. Внедрение элементов ИИ и ML в анализ диагностических данных может дополнительно повысить точность и доступность скрининговых программ.

Литература:

1. Галимова В.У., Бикбов М.М., Усубов Э.Л. и др. Эпидемиология ККв различных популяциях: систематический обзор. Вестник офтальмологии. 2023;139(3):45-52.
2. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, et al. The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Cornea*. 2020;39(2):263-270.
3. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, et al. Keratoconus: an updated review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2022;45(3):101559.
4. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984;28(4):293-322.
5. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):297-319.
6. Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res*. 1980;31(4):435-441.
7. Ambrósio R Jr, Lopes BT, Faria-Correia F, et al. Integration of Scheimpflug-based corneal tomogra-

phy and biomechanical assessments for enhancing ectasia detection. *J Refract Surg*. 2017;33(7):434-443.

8. Vinciguerra R, Ambrósio R Jr, Elsheikh A, et al. Detection of keratoconus with a new biomechanical index. *J Refract Surg*. 2016;32(12):803-810.

9. Ambrósio R Jr, Correia FF, Lopes B, et al. Corneal biomechanics in ectatic diseases: refractive surgery implications. *Open Ophthalmol J*. 2017;11:176-193.

10. Lopes BT, Ramos IC, Salomão MQ, et al. Correlation of topometric and tomographic indices with the amount of inferior steepening in keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(2):378-387.

11. Schlötzer-Schrehardt U, Bachmann BO, Laaser K, et al. Characterization of the cleavage plane in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2011;118(10):1950-1957.

12. Maier PC, Birnbaum F, Reinhard T. Influence of donor and recipient factors on the outcome of penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(6):e437-e444.

13. Roberts CJ, Dupps WJ Jr. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(6):991-998.

14. Kataria P, Padmanabhan P, Gopalakrishnan A, et al. Accuracy of Scheimpflug-derived corneal biomechanical and tomographic indices for detecting subclinical and mild keratectasia in a South Asian population. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(3):328-336.

15. Ambrósio R Jr, Lopes BT, Faria-Correia F, et al. Integration of Scheimpflug-based corneal tomography and biomechanical assessments for enhancing ectasia detection. *J Refract Surg*. 2017;33(7):434-443.

16. Steinberg J, Ahmadpour-Baghdadabad M, Frings A, et al. Screening for keratoconus with new dynamic biomechanical in vivo Scheimpflug analyses. *Cornea*. 2015;34(11):1404-1412.

17. Toprak I, Yaylali V, Yildirim C. A combination of topographic and pachymetric parameters in keratoconus diagnosis. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015;38(5):357-362.

18. Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, et al. Age-specific incidence and prevalence of keratoconus: a nationwide registration study. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:169-172.

19. Hashemi H, Beiranvand A, Yekta A, et al. Pentacam top indices for diagnosing subclinical and definite keratoconus. *J Curr Ophthalmol*. 2016;28(1):21-26.

20. Belin MW, Duncan JK. Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016;233(6):701-707.

21. Luz A, Lopes B, Hallahan KM, et al. Enhanced combined tomography and biomechanics data for distinguishing forme fruste keratoconus. *J Refract Surg*. 2016;32(7):479-494.

22.Zhang X, Wang Y, Zhang S, et al. Tear levels of inflammatory cytokines in keratoconus: a meta-analysis of case-control and cross-sectional studies. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6628923.

23.Lema I, Sobrino T, Durán JA, et al. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(6):820-824.

24.Shetty R, Ghosh A, Lim RR, et al. Elevated expression of matrix metalloproteinase-9 and inflammatory cytokines in keratoconus patients is inhibited by cyclosporine A. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(2):738-750.

25.Lema I, Durán JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology.* 2005;112(4):654-659.

26.Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MDP. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom.* 2013;96(2):214-218.

27.Shetty R, Sathyanarayanamoorthy A, Ramachandra RA, et al. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Cornea.* 2013;32(9):1232-1236.

28.McMahon TT, Edrington TB, Szczotka-Flynn L, et al. Longitudinal changes in corneal curvature in keratoconus. *Cornea.* 2006;25(3):296-305.

29.Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the

treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):620-627.

30.Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. I. Principles. *Ocul Surf.* 2013;11(2):65-74.

31.Galvis V, Sherwin T, Tello A, et al. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye (Lond).* 2015;29(7):843-859.

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКИЙ ПОДХОД К СКРИНИНГУ КЕРАТОКОНУСА В УСЛОВИЯХ ПРЕВЕНТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Каримова М.Х., Иномжонов М.И.

Резюме. В обзоре рассмотрены методы интегрированного подхода к скринингу кератоконуса с использованием цифровых технологий и биомаркеров воспаления. Предложенный протокол скрининга объединяет анкетирование групп риска, цифровую топографию, функциональную диагностику и биомаркеры в единую систему раннего выявления. Интеграция этих методов позволяет выявлять субклинические формы кератоконуса и прогнозировать риск прогрессирования заболевания. Превентивная модель диагностики особенно актуальна для стран с ограниченными ресурсами здравоохранения, где раннее выявление заболевания может предотвратить его прогрессирование.

Ключевые слова: кератоконус, превентивная медицина, скрининг, биомаркеры, цифровая диагностика, биомеханика роговицы.