Ошибка вычисления локального радиуса кривизны передней поверхности роговицы по оптическим срезам, как самостоятельный диагностический признак кератоконуса (предварительное сообщение)

Гридин В. Н.¹ *д.т.н., профессор*

Новиков И. А.^{1,2} *с.н.с¹; с.н.с., лаборатория фундаментальных исследований в офтальмологии²*

Солодовников В. И.¹ к.т.н., заведующий лабораторией

Труфанов М. И.¹ доцент, заведующий лабораторией

Лебедев А. С.¹ *м.н.с.*

Бубнова И. А.^{1,2} *д.м.н., в.н.с.*¹; *с.н.с., отдел рефракционных нарушений*²

Борисенко Т. Е.² консультант по медицинской статистике

1 — ЦИТП РАН — ФГБУН Центр информационных технологий в проектировании Российской академии наук 2 — ФГБНУ Научно-исследовательский институт глазных болезней

Автор для корреспонденции: Бубнова Ирина Алексеевна e-mail: bubnovai@mail.ru Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ «Разработка теоретических основ диагностики кератоконуса на ранней стадии» в рамках научного проекта 18-29-02049 мк.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Цель исследования: оценить значимость ошибок распознавания и реконструкции формы роговицы при анализе изображений оптических срезов, в качестве самостоятельного признака кератоконуса. Материалы и методы: В исследование вошли серии снимков поперечных оптических срезов роговицы пациентов с кератоконусом (КК) 1-4 стадий (24 человека, 24 глаза, каждую стадию характеризовало 6 случаев) и пациентов с регулярным роговичным астигматизмом, в качестве группы сравнения (6 человек, 6 глаз). Для каждого изображения в плавающем окне была вычислена локальная кривизна поверхности роговицы и численно охарактеризована ошибка ее вычисления. Для оценки связи величины средней ошибки вычисления радиуса кривизны передней поверхности роговицы со стадией кератоконуса, каждый оптический срез роговицы был поделен на пять условных зон. В каждой зоне было выполнено попарное сравнение ошибки вычисления радиуса кривизны для первой и второй стадии КК и для группы условной нормы, с использованием критерия Манна-Уитни. Результаты: Было установлено, что средняя ошибка вычисления радиуса кривизны передней поверхности роговицы с тадии КК и для группы условной нормы, с использованием критерия Манна-Уитни. Результаты: Было установлено, что средняя ошибка вычисления радиуса кривизны передней поверхности роговицы с высокой достоверностью (p<0,001)



отличается в группе условной нормы от групп с первой и второй стадий кератоконуса. В группе сравнения средняя ошибка определения радиуса кривизны передней поверхности колеблется около 0,5 мм, тогда как в первой и второй стадии в диапазоне 0,33-0,38 мм. Выводы: Оценка ошибки вычисления локального радиуса кривизны передней поверхности роговицы может быть использована для разработки высокочувствительных детекторов начального кератоконуса, как самостоятельный диагностический признак.

Ключевые слова: кератоконус, кератотопография, распознавание образов

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-1-42-54

Введение

Кератоконус – это хроническое заболевание роговицы, характеризующееся прогрессирующим характером, снижением зрения, изменением формы и истончением роговой оболочки. Как правило, данная патология манифестирует в 15-20 лет и поражает молодое работоспособное население, что обусловливает социальную значимость этого заболевания [1].

Ключевым методом в диагностике кератоконуса (КК) является кератотопография, которая оценивает форму и толщину роговицы [2]. В настоящее время применяют два различных принципа исследования топографии роговицы. Один из них анализирует отражение на роговице кольцевидных структур (колец Плачидо) и дает информацию только о форме передней поверхности роговой оболочки [3]. В другом реализована идея Шаймпфлюгкамеры — анализ изображения оптического среза роговицы, создаваемого щелевой диафрагмой. Принцип Шаймпфлюг-камеры позволяет оценить не только переднюю, но и заднюю поверхность, а также толщину роговицы, помимо этого, глубину и объем передней камеры [4]. В последнее время на рынке появились приборы, совмещающие в себе оба этих принципа Galilei (Ziemer, Швейцария) и Sirius (CSO, Italy), что, по всей видимости, свидетельствует, что принцип Плачидо более точен для оценки формы передней поверхности роговицы.

В любом случае оба этих метода предполагают формализацию стереометрических параметров роговицы для постановки дальнейшего диагноза. В клинической практике трехмерная модель передней и задней поверхностей роговицы, реконструируемая интерполяцией данных по отдельным фотографиям оптических срезов переднего отрезка глаза, получила устойчивое наименование кератотопограмма. Было предложено множество разнообразных алгоритмов (коэффициентов) анализа кератотопограмм для численного определения вероятности наличия кератоконуса в каждом конкретном случае [5,6]. Но, к сожалению, принятый в мире алгоритм диагностики КК: распознавание поверхности роговицы – формализация – «сложное правило» на основе свода численных параметров, не может претендовать на метод объективной диагностики, так как требует оценки опытным специалистом, оперирующим этими же формализованными данными. Двумя ведущими факторами, имеющими высокий вес при постановке диагноза, являются

кривизна поверхности роговицы и ее толщина. При этом обособленные средние значения указанных параметров роговицы не имеют самостоятельного диагностического значения, но оказываются весьма чувствительными инструментами при описании их совокупного изменения в пределах роговицы.

Следует отметить, что, несмотря на множество предлагаемых инструментов, не представляет проблемы только диагностика кератоконуса на 3-4 стадиях, тогда как ранние стадии заболевания, или так называемый латентный (субклинический) кератоконус, вызывают серьезные сложности. Наибольшие трудности, как правило, вызывает дифференциальная диагностика начального кератоконуса и роговичного астигматизма. Вместе с тем, принятие решения о возможности проведения рефракционной операции, как и прогнозирование ее осложнений, в набольшей степени зависит от исключения диагноза КК при его сходных рефракционных проявлениях с аметропическими состояниями глаза, что имеет большое практическое значение [7].

Очевидно, что поскольку описание топографической картины роговицы не может являться достаточной основой для диагностики КК на начальных стадиях, то необходим поиск принципиально новых подходов к диагностике КК. При этом, учитывая современные экономические тенденции, преимущество в практическом плане может получить подход, опирающийся на уже имеющуюся техническую базу, но способный получить и использовать для дальнейшей диагностики первичную информацию, ранее не принимавшуюся во внимание.

Мы предположили, что при анализе первичных данных, служащих основой для инструментального описания формы роговицы, часть информации о наличии тонких структурных и морфологических изменений может отбрасываться еще на этапе распознавания и реконструкции ее генерализованной формы при анализе оптических срезов.

Можно допустить, что описываемый некоторыми исследователями факт компенсаторного утолщения эпителия на средней периферии роговицы при развитии 1 и 2 стадий КК может оказывать влияние на качественные характеристики машинного распознавания формы роговицы. Отметим, что подобные изменения качественных характеристик распознавания границ роговицы по оптическим срезам будут проявляться в условиях дефицита физического разрешения прибора по отношению к толщине эпителия.

Цель

Цель данной работы — оценить значимость ошибок, возникающих при распознавании и реконструкции формы роговицы при анализе изображений оптических срезов, в качестве самостоятельного признака кератоконуса.



Материалы и методы

Клинический материал

В исследование вошли серии снимков поперечных оптических срезов роговицы, полученные при исследовании пациентов с кератоконусом 1-4 стадий (24 человека, 24 глаза, каждую стадию характеризовало 6 случаев) и при исследовании пациентов с верифицированным роговичным астигматизмом, в качестве группы сравнения (6 человек, 6 глаз). Для пациентов 1 и 2 стадии, диагноз, характеризуемый соответствующими изображениями на момент их захвата, был подтвержден ретроспективно, с учетом дальнейшего динамического наблюдения.

Получение изображений

Все изображения, включенные в исследование, были извлечены из базы данных Шаймпфлюг-камеры Pentacam (Oculus Germany). Каждого пациента характеризовали 5-11 электронных снимков поперечных оптических срезов различной ориентировки, проходящих в плоскости оси визирования под разным наклоном. При выгрузке изображений из базы, в интерпретаторе программной оболочке Pentacam было выбрано условное увеличение (1х), что соответствует аппаратному разрешению сырого изображения 45,4 пикселя/мм в латеральном направлении, при разрешении 63,4 пикселя/мм вдоль оптической оси. Допущенные к дальнейшей обработке электронные фотографии поперечных оптических срезов роговицы имели минимум артефактов (засветки, наложения век, комков слизи в слезной пленке) и несли достаточную информацию об изменении формы роговицы вдоль всей длины текущего сечения.

Математический анализ

После необходимой геометрической коррекции изображения, связанной с приведением физического разрешения к одному значению, был проведен предпроцессинг по однотипному алгоритму, в результате чего стала возможна формализация передней поверхности роговицы в координатах снимка. Унифицированный алгоритм обработки представлен на рисунке 1.

Финальным этапом предварительной обработки изображения явилась его скелетизация. После опробования нескольких альтернативных способов было установлено, что детектор границ Превитта является наиболее подходящим способом для оценки позиции и ориентации границы при скелетизации изображения поперечного оптического среза роговицы. Оператор Превитта позволяет провести выделение границ при обработке



изображений за счет вычисления максимального отклика на множестве ядер свёртки для нахождения локальной ориентации границы в каждом пикселе. Максимальный ответ каждого пикселя есть значение пикселя, соответствующего границе в анализируемом изображении. В нашем случае, базирующийся на детекторе Превитта дискретный оператор использует два ядра 3×3, свёртывая исходное изображение для вычисления приближённых значений производных: одно по горизонтали и одно по вертикали.

Рис 1. Алгоритм предпроцессинга для вычисления геометрических параметров роговицы (слева), и соответствующая ему модификация цифрового изображения поперечного оптического среза роговицы (справа).





47

В качестве параметра генерализованной формы роговицы, качество распознавания которого можно легко оценить, была выбрана *кривизна передней поверхности роговицы*.

Алгоритм расчета локальной кривизны произвольной и условно непрерывной кривой состоит в анализе координат набора точек в заданной окрестности. Первым этапом является формирование базового набора точек кривой с предварительно заданной шириной локальной области. Предварительно, эмпирически был выбран латеральный размах области вычисления радиуса кривизны в 40 пикселей изображения. Следующим шагом стало вычисление данных базового треугольника, который строится по трем точкам из набора точек скелетизированной кривой. Для расчета были использованы формулы нахождения длин векторов, в данном случае – сторон треугольника, по заданным координатам, а также формула Герона, для определения площади треугольника и формула для радиуса описанной окружности (рис. 2)





Предварительно производился расчет длин сторон опорного треугольника для определения кривизны передней поверхности роговицы в локальном окружении точки *x*₀, с базовой шириной 40 пикселей (см. пояснения на рис. 2X):

$$\begin{aligned} a &= \sqrt{20^2 + (y_2 - y_1)^2} a = \sqrt{20^2 + (y_2 - y_1)^2} ;\\ b &= \sqrt{20^2 + (y_2 - y_2)^2} b = \sqrt{20^2 + (y_2 - y_2)^2} ;\\ c &= \sqrt{40^2 + (y_2 - y_1)^2} c = \sqrt{40^2 + (y_2 - y_1)^2} , \text{ rge} \end{aligned}$$

a, b, c – стороны опорного треугольника с размахом 40 точек, а *y*₁, *y*₂, *y*₃ – значение ординаты его вершин в координатах изображения.



Затем, расчет площади опорного треугольника:

$$p = (a + b + c)/2:$$

$$S = \sqrt{p * (p - a) * (p - b) * (p - c)}S = \sqrt{p * (p - a) * (p - b) * (p - c)}$$

а, b, с – стороны опорного треугольника, S – площадь треугольника.

После чего радиус кривизны передней поверхности роговицы в окружении точки с координатой *х*₀ вычислялся по формуле (см. пояснения на рис. 2X):

a, b, c – стороны опорного треугольника, *S* – площадь треугольника, r – искомый радиус локальной кривизны передней поверхности роговицы.

Аналогичным образом радиус кривизны роговицы был вычислен для каждой третьей точки по скользящим координатам вдоль всей скелетизированной кривой на изображении. По итогам вычисления радиуса кривизны передней поверхности роговицы, для каждого изображения был сформирован соответствующий ему массив данных {x, r(x)}, где x – латеральная координата относительно оси визирования на изображении, а r(x) – радиус кривизны роговицы, соответствующей этой точке.

Ошибка вычисления кривизны передней поверхности роговицы и статистическая обработка





Смедицина

Как видно из диаграммы, приведенной на рисунке 3, вычисленный принятым методом для смежных точек радиус кривизны роговицы иногда имеет значительное расхождение. Принимая во внимание, что реальная геометрия передней поверхности роговицы не может иметь значительной изменчивости кривизны при шаге измерения в 0,05 мм, и нет причин для появления осцилляторного характера таких изменений в пространстве, к исходным данным кривизны было применено усреднение симметричным окном с размером 11 точек смежных измерений (приблизительно 0,52 мм в реальных координатах).

R^{S11}(x) — усредненное значение кривизны роговицы для центра области с латеральной координатой x и локальными вычисленными радиусами кривизны r.

В этом случае, величину ошибки вычисления радиуса для окружения локальной точки роговицы будем считать, как величину абсолютного отклонения вычисленного значения r для этой точки от величины найденного значения R^{S11} после сглаживания (см. рис 3):

 $ERR(x) = abs[R^{S11}(x)-r(x)]$

Для оценки связи величины *средней ошибки вычисления радиуса кривизны передней поверхности роговицы* с кератоконусом начальных стадий, каждый оптический срез роговицы был поделен на пять условных зон. Зоны 1 и 5 условно соответствовали крайней периферии роговицы, зоны 2 и 4 — средней периферии и зона 3 — центру роговицы (см. рис. 3). В каждой зоне было выполнено попарное сравнение ошибки вычисления радиуса кривизны для первой и второй стадии КК и для группы условной нормы, с использованием критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Предложенный математический аппарат позволил вычислить для всех цифровых изображений поперечных оптических срезов роговицы следующие параметры: радиус кривизны в каждой точке, соответствующей передней поверхности роговицы, а также сглаженный радиус кривизны роговицы, ошибку вычисления радиуса в локальной области и связь статистического изменения этой ошибки со стадией КК. Пример значений локальной кривизны роговицы, полученных посредством описываемой последовательности действий, представлен на рисунке 4.

Дополнительно, каждый параметр был статистически охарактеризован отдельно для каждой их пяти условных зон роговицы (таблица 1).



Рис 4. Изменчивость вычисляемой локальной кривизны передней поверхности роговицы на примере анализа случайных изображений поперечных оптических срезов в норме и на разных стадиях кератоконуса. За условную норму взят случай рефракции с умеренным миопическим компонентом.



Таблица 1. Ошибка определения локальной кривизны передней поверхности роговицы на начальных стадиях кератоконуса и при миопическом астигматизме

Зона	Стадия	Средний г, мм	Ошибка вычисления локального r, мм
1	Нет	$7,57 \pm 5,90$	$0,42 \pm 0,33$ (P. 0.000)
	1	$7,21 \pm 0,65$	$0,40 \pm 0,18$ P=0,990 P=0,141
	2	$7,41 \pm 1,06$	$0,44 \pm 0,32$ P=0,013
2	Нет	$7,17 \pm 1,32$	$0,51 \pm 0,41$
	1	$7,13 \pm 0,54$	$0,36 \pm 0,26$ P<0,001 P<0,001
	2	$6,99 \pm 0,79$	$0,38 \pm 0,27$ P=0,053
3	Нет	$7,15 \pm 1,34$	$0,51 \pm 0,42$
	1	$7,02 \pm 0,61$	$0,36 \pm 0,25$ P=0.047 P=0.003
	2	$6,80 \pm 0,73$	$0,33 \pm 0,26$
4	Нет	$7,12 \pm 1,15$	$0,49 \pm 0,37$
	1	$6,94 \pm 0,69$	$0,35 \pm 0,25$ P<0,001 P<0,001
	2	$7,00 \pm 0,91$	$0,37 \pm 0,28$
5	Нет	$7,36 \pm 0,88$	$0,53 \pm 0,39$ P <0.001
	1	$7,16 \pm 0,69$	$0,38 \pm 0,25$ P=0.040 P<0,001
	2	$7,\!49 \pm 0,\!97$	$0,43 \pm 0,31$ (1-0,040)



Можно отметить, что при миопии и миопическом астигматизме, когда сходство кератотопограмм с кератотопограммами, характеризующими начальный кератоконус велико, генерализованная кривизна роговицы практически не отличается для всех зон роговицы, кроме центральной (зона 3). Это хорошо видно и на диаграммах латерального распределения кривизны роговицы (рис. 4), где в центральной зоне роговицы размах девиаций вычисляемого радиуса кривизны, полученной в контрольной группе (условная норма), полностью поглощает изменение среднего радиуса кривизны на случайных срезах, характеризующих разные стадии кератоконуса, за исключением четвертой стадии.

В отличие от радиуса кривизны поверхности, средняя ошибка вычисления радиуса кривизны передней поверхности роговицы с высокой достоверностью (P<0,001) отличается в группе условной нормы (миопический астигматизм) уже от первой стадии кератоконуса. В группе сравнения средняя ошибка определения радиуса кривизны передней поверхности колеблется около 0,5 мм, тогда как в первой и второй стадии в диапазоне 0,33-0,38 мм. Наибольшее различие средней ошибки при первой стадии КК и в норме отмечается в центральной зоне роговицы и на средней периферии (зона 2, зона 3, зона 4). При этом дальнейшего уменьшения ошибки, связанного с прогрессированием кератоконуса после его запуска, практически не происходит и показатель статистически не отличается для первой и второй стадии заболевания.

На наш взгляд, наиболее простым объяснением возникновения большей ошибки определения радиуса кривизны роговицы в норме является эффект, известный в цифровой индустрии, как «aliasing» (от англ. «наложение»), один из шумов квантования при недостатке частоты дискретизации. Этот эффект связан с тем, что на исследуемых цифровых изображениях оптических поперечных срезов роговицы толщина проекции линии, физически характеризующей переднюю поверхность в норме, меньше, чем физическое разрешение матрицы светочувствительного детектора камеры. При этом пространственный дефицит частоты дискретизации вызывает появление иззубренности линии на изображении, что, в свою очередь, вызывает появление регулярных серий ошибок при вычислении локальных базовых геометрических элементов в скользящем окне (рис. 5). Появление серий ошибок при вычислении, например, радиуса кривизны передней поверхности методом опорного треугольника, приводит к осцилляции этого параметра в пространстве.

При физическом утолщении линии передней поверхности роговицы на оптическом срезе, имеющиеся в ее пределах шумы в значительной степени снижают aliasing-эффект, что приводит как к уменьшению абсолютной величины средней ошибки, так и к исчезновению осцилляций.

Такая интерпретация хорошо согласуется с известным утолщением эпителия на ранних стадиях КК [8]. Фактически, стремящийся к компенсаторному сохранению геометрии роговицы эпителий, за счет своего утолщения в определенных зонах мешает диагностике



кератоконуса «классическими» методами кератотопографии, но оказывает резкое влияние на величину локальной ошибки определения геометрических показателей.

Puc. 5. Схема, поясняющая возникновение регулярных серий ошибок за счет aliasingэффекта (слева), приводящих к появлению пространственных осцилляций параметров роговицы, при вычислениях скользящим окном. Справа – пример уменьшения aliasingэффекта при увеличении физической толщины линии, проецируемой на матрицу оптического детектора.





Выводы

Средняя ошибка вычисления радиуса кривизны передней поверхности роговицы с высокой достоверностью (P<0,001) отличается в группе условной нормы от первой стадии кератоконуса.

Резкое снижение ошибки определения локального радиуса кривизны передней поверхности роговицы связано с компенсаторным утолщением эпителия при запуске кератэктазии.

Утолщение было описано ранее, но предлагаемый метод позволяет оценивать его посредством анализа данных, получаемых с Шаймпфлюг-камеры для рутинных исследований, без привлечения дорогостоящего прецизионного оборудования.

Вероятно, что значительный статистический разброс этого параметра не позволяет прямо использовать *среднюю ошибку вычисления радиуса кривизны передней поверхности роговицы* для верификации кератоконуса первой и второй стадии, но делает перспективной разработку высокочувствительных детекторов с использованием этого показателя.



Список литературы

1. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Патеюк Л.С. Кератоконус: этиологические факторы и сопутствующие проявления. *Вестник офтальмологии* 2014; 130(4): 110-116.

2. Rabinowitz Y.S. Keratoconus. *Survey of ophthalmology* 1998; 42(4): 297-319.

3. Ramos-López D., Martínez-Finkelshtein A., Castro-Luna G.M., Burguera-Gimenez N., Vega-Estrada A., Pinero D., et al. Screening subclinical keratoconus with placido-based corneal indices. *Optometry & Vision Science* 2013; 90(4): 335-343.

4. Steinberg J., Aubke-Schultz S., Frings A., Hülle J., Druchkiv V., Richard G., et al. Correlation of the KISA% index and Scheimpflug tomography in 'normal', 'subclinical', 'keratoconus-suspect' and 'clinically manifest' keratoconus eyes. *Acta ophthalmologica Supplement* 2015; 93(3): e199-e207.

5. Rabinowitz Y.S., Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 1999; 25(10): 1327-1335.

6. Pflugfelder S.C., Liu Z., Feuer W., Verm A. Corneal thickness indices discriminate between keratoconus and contact lens-induced corneal thinning. *Ophthalmology* 2002; 109(12): 2336-2341.

7. Binder P.S., Lindstrom R.L., Stulting R.D., Donnenfeld E., Wu H., McDonnell P., et al. Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. *Journal of refractive surgery* 2005; 21(6): 749-752.

8. Reinstein D.Z., Archer T.J., Gobbe M. Corneal epithelial thickness profile in the diagnosis of keratoconus. *J Refract Surg.* 2009; 25(7): 604-610.

Calculation error of local radius of anterior surface curvature of the cornea by optical cuts as independent diagnostic characteristic of keratokonus (preliminary report)

Gridin V. N.¹ Doctor of Technology, Professor

Novikov I. A.^{1,2}

Senior Researcher¹; Senior Researcher, Laboratory for Fundamental Studies in Ophtalmology²

Solodovnikov V. I.¹ PhD, CTechSci, Laboratory Head

Trufanov M. I.¹ Associate Professor, Laboratory Head

Lebedev A. S.¹ Junior Researcher

Bubnova I. A.^{1,2}

Doctor of Medicine, Leading Researcher¹; Senior Researcher, Department for Refractive Disorders²

Borisenko T. E.² Consultant on Medical Statistics

1 – Russian Academy of Sciences, Design Information Technologies Center, Odintsovo, Russia 2 – Research Institute of Eye Diseases of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia 53



Corresponding Author: Bubnova Irina Alekseevna *e-mail:* bubnovai@mail.ru *Funding:* Research has been supported by grant of Russian Foundation for Basic Research "Theoretical bases development for the diagnosis of keratoconus at early stage" № 18-29-02049 mk. *Conflict of interest:* None declared.

Summary

Purpose: to evaluate significance of calculation errors of recognition and reconstruction of the cornea shape by analyzing of optical cuts images as independent diagnostic characteristic of keratokonus. **Material and methods:** In research series images of transverse optical cuts of the cornea of patients with I-IV stage keratokonus (24 patients, 24 eyes – 6 cases of each stage) and patients with regular corneal astigmatism as a control group (6 patients, 6 eyes) were included. In floating window for each image local curvature of corneal surface was calculated and its error numerically characterized. For evaluation of correlation between average error of calculation the radius of curvature of the anterior corneal surface with different stages of keratokonus each optical cut of the cornea was divided into 5 broad areas. In each area pairwise comparison of the calculation error of curvature radius for I and II stage of keratokonus as well as for control group using criteria of Mann-Whitney was done. **Results:** It was revealed that in control group average calculation error of the radius of keratokonus. In control group average calculation error of the radius of keratokonus. In control group average calculation error of the anterior corneal surface significantly differs (p<0,001) from such in groups with I and II stages of keratokonus. In control group average calculation error of the curvature radius of the anterior corneal surface can se used for creation of highly sensitive detectors of early keratokonus as independent diagnostic characteristic.

Keywords: keratokonus, keratotopography, image recognition

References

1. Avetisov S., Novikov I., Pateiuk L. Keratokonus: ehtiologicheskie faktory i soputstvuyushchie proyavleniya [Keratoconus: etiological factors and accompanying manifestations]. *Vestnik oftal'mologii* [Russian Annals of *Ophtalmology*] 2014; 130(4): 110-116. (In Russ.)

2. Rabinowitz Y.S. Keratoconus. *Survey of ophthalmology* 1998; 42(4): 297-319.

3. Ramos-López D., Martínez-Finkelshtein A., Castro-Luna G.M., Burguera-Gimenez N., Vega-Estrada A., Pinero D., et al. Screening subclinical keratoconus with placido-based corneal indices. *Optometry & Vision Science* 2013; 90(4): 335-343.

4. Steinberg J., Aubke-Schultz S., Frings A., Hülle J., Druchkiv V., Richard G., et al. Correlation of the KISA% index and Scheimpflug tomography in 'normal', 'subclinical', 'keratoconus-suspect' and 'clinically manifest' keratoconus eyes. *Acta ophthalmologica Supplement*. 2015; 93(3): e199-e207.

5. Rabinowitz Y.S., Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 1999; 25(10): 1327-1335.

6. Pflugfelder S.C., Liu Z., Feuer W., Verm A. Corneal thickness indices discriminate between keratoconus and contact lens-induced corneal thinning. *Ophthalmology*. 2002; 109(12): 2336-2341.

7. Binder P.S., Lindstrom R.L., Stulting R.D., Donnenfeld E., Wu H., McDonnell P., et al. Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. *Journal of refractive surgery*. 2005; 21(6): 749-752.

8. Reinstein D.Z., Archer T.J., Gobbe M. Corneal epithelial thickness profile in the diagnosis of keratoconus. *J Refract Surg.* 2009; 25(7): 604-610.