

Нейротрофический кератит: консервативное и хирургическое лечение. Обзор литературы. Часть 2



Е.А. Каспарова



Н.Р. Марченко

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(2):265–271

Нейротрофический кератит (также называемый нейротрофической кератопатией) (НТК) представляет собой дегенеративное заболевание роговицы, сопровождающееся нейрогенным воспалением. Оно обусловлено нарушением чувствительной иннервации тройничного нерва. Лечебные мероприятия в основном сводятся к поддерживающей терапии (антисептики, слезозаместительная терапия, корнеопротекторы), не оказывающей влияния на причину заболевания. Наиболее доступной и эффективной терапией в настоящее время является длительное местное применение ауто- или гетерологичной сыворотки. Новые многообещающие специфические подходы к лечению НТК — местная терапия рекомбинантным фактором роста нервов ценегермином и операции невротизации роговицы — направлены на патогенетические звенья заболевания и могут восстановить иннервацию и чувствительность роговицы.

Ключевые слова: нейротрофический кератит, нейротрофическая кератопатия, стойкий дефект эпителия, эрозия роговицы, язва роговицы, расплавление роговицы, нервы роговицы, рекомбинантный фактор роста нервов, инсулин, нейрогенное воспаление, аутологичная сыворотка, невротизация роговицы

Для цитирования: Каспарова Евг.А., Марченко Н.Р. Нейротрофический кератит: консервативное и хирургическое лечение. Обзор литературы. Часть 2. *Офтальмология*. 2022;19(2):265–271. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-265-271>

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

Конфликт интересов отсутствует

Neurotrophic Keratitis. Etiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations. Review. Part 2

E.A. Kasparova, N.R. Marchenko

Research Institute of Eye Diseases Sciences
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(2):265–271

Neurotrophic keratitis (neurotrophic keratopathy) (NTK) is a degenerative disease of the cornea accompanied with neurogenic inflammation. It is caused by a loss of sensitive innervation of the trigeminal nerve. Therapeutic measures are mainly reduced to maintenance therapy (antiseptics, artificial tears, corneal protectors), which does not affect the cause of the disease. The most affordable and updated therapy is the long-term topical use of auto- or heterologous serum. Recently developed specific approaches to the treatment of NTK — local therapy with recombinant nerve growth factor Cenegermin and corneal neurotization are aimed at the pathogenetic links of the disease and can restore the innervation and sensitivity of the cornea.

Keywords: neurotrophic keratitis, neurotrophic keratopathy, persistent epithelial defect, corneal erosion, corneal ulcer, corneal melting, corneal nerves, recombinant nerve growth factor, insulin, neurogenic inflammation, autologous serum, corneal neurotization

For citation: Kasparova E.A., Marchenko N.R. Neurotrophic Keratitis. Etiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations. Review. Part 2. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(2):265–271. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-265-271>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests



E.A. Kasparova, N.R. Marchenko

Contact information: Kasparova Eugenia A. kasparova_jane@mail.ru

Neurotrophic Keratitis. Etiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations. Review. Part 2

ВВЕДЕНИЕ

Нейротрофический кератит, также называемый нейротрофической кератопатией (НТК), представляет собой дегенеративное заболевание роговицы, сопровождающееся нейрогенным воспалением, которое обусловлено нарушением чувствительной иннервации тройничного нерва, характеризуется пониженной чувствительностью роговицы и нарушением процесса ее заживления. Вызывающие НТК повреждения тройничного нерва могут происходить на разных уровнях — от ядра до окончаний, расположенных в роговице, — и быть обусловлены как глазными, так и системными заболеваниями. К наиболее распространенным причинам можно отнести герпетический кератит, диабет, химические ожоги, ятрогенные травмы при офтальмологических операциях, внутричерепные новообразования, нарушения мозгового кровообращения и нейрохирургические вмешательства [1].

Нервные волокна роговицы играют ключевую роль в поддержании нормального функционирования глазной поверхности, запуская защитные рефлексы при повреждении роговицы и обеспечивая ее трофическими факторами. Роговичные нервы и эпителиальные клетки симбиотически связаны и поддерживают жизнеспособность друг друга. Нервы роговицы выделяют множество эпителиотропных нейропептидов (вещество Р, кальцитонин-ген-связанный пептид, ацетилхолин, норадреналин, серотонин, нейропептид Y и вазоактивный интестинальный пептид), которые поддерживают гомеостаз и целостность роговицы, способствуя пролиферации, миграции, адгезии и дифференцировке клеток роговичного эпителия. Клетки эпителия роговицы, в свою очередь, высвобождают растворимые нейротрофины (фактор роста нервов (ФРН), цилиарный нейротрофический фактор, глиальный нейротрофический фактор (ГНФ), эпидермальный фактор роста (ЭФР), нейротрофический фактор головного мозга (НФГМ)), способствующие росту и жизнеспособности нервных волокон. Они являются основными агентами взаимодействия между эпителием и нервами роговицы, что играет основную роль в поддержании стабильности и заживлении роговицы [2]. ФРН, ГНФ, их рецепторы TrkA и GFRa-1, а также НФГМ могут играть важную роль в поддержании функции стволовых клеток эпителия в области лимба роговицы [3].

Денервация роговицы приводит к снижению жизнеспособности, метаболизма и митоза эпителиальных клеток, что в дальнейшем становится причиной цитопатических изменений эпителия (внутриклеточный отек, потеря микроворсинок) и аномального развития базальной мембраны [4]. При этом отмечается нарушение процессов заживления, развиваются точечная эпителиопатия, персистирующие дефекты эпителиального слоя и язва роговицы [5]. Изменения роговицы включают эпителиопатию (I степень), персистирующую

эрозию (II степень), язву и ее осложнения (III степень) [1]. Ключом к успешному лечению потерявшей чувствительность роговицы является тщательный уход за ее поверхностью с целью предотвращения прогрессии заболевания до более развитых стадий НТК.

При I стадии НТК задачей лечения является сохранение целостности эпителиального слоя. Все местные и системные препараты, токсичные для глазной поверхности, должны быть отменены. Для поддержания увлажнения и нормального состояния глазной поверхности целесообразно назначать слезозаменители и гели без консервантов. При нарушении функции мейбомиевых желез лечение должно включать теплые компрессы, массаж век и их гигиеническую обработку с помощью разбавленного раствора бикарбоната натрия или доступных в продаже салфеток для гигиены век.

Рекомендуется применять ингибиторы матриксных металлопротеиназ в форме тетрациклинов или макролидов в низких дозах [1]. НТК с незначительной потерей чувствительности хорошо поддается лечению увлажняющими каплями и местными профилактическими антисептиками, тогда как наличие выраженной или полной потери чувствительности требует более интенсивного лечения [6]. Тампонада силиконовыми окклюдерами слезных точек улучшает увлажнение роговицы [7], однако нарушение оттока слезы способствует накоплению в ней медиаторов воспаления, разрушенных клеток и повышает риск инфицирования [8].

При II стадии НТК лечение направлено на стимуляцию эпителизации дефекта и предотвращение прогрессирования процесса до язвы роговицы. За состоянием пациента следует постоянно наблюдать, поскольку расплавление стромы и перфорация часто развиваются бессимптомно. С целью профилактики инфицирования рекомендуется местная антибиотикотерапия. Местные кортикостероиды следует назначать с осторожностью ввиду возможного замедления процессов заживления и повышения риска присоединения инфекции [8]. В то же время при выраженном воспалительном компоненте кортикостероиды способны снижать его интенсивность и, в отдельных случаях, замедлять расплавление роговицы. Trinh и соавт. иногда вместо кортикостероидов местно применяли циклоспорин. Кажущееся целесообразным использование нестероидных противовоспалительных средств на глазах с НТК представляется опасным вследствие их эпителиотоксичности и стимулирования расплавления коллагена [8].

III стадия характеризуется возникновением нейротрофической язвы роговицы. Быстрое прогрессирование расплавления стромы, присоединение вторичной инфекции, развитие десцеметотеле и перфорации требуют хирургического лечения [8].

НТК, развившийся на фоне герпетического кератита, требует дополнительного системного использования препарата «Ацикловир» в течение длительного времени для профилактики рецидива офтальмогерпеса

[8]. Использование противогерпетической вакцинации, предложенной в СССР профессором А.А. Каспаровым, является эффективным методом профилактики рецидивов офтальмогерпеса и позволяет избежать чрезмерной и длительной лекарственной нагрузки, неизбежной при применении ацикловира и его аналогов [9].

Бандажные контактные линзы (КЛ) способствуют заживлению благодаря поддержанию постоянного контакта слезы с роговицей и защите от механического воздействия со стороны век при мигательных движениях. Однако следует помнить о повышении риска развития инфекционных осложнений при длительном нахождении КЛ на глазу [10].

В последнее время все большей популярностью при лечении заболеваний глазной поверхности (включая НТК) оправданно пользуются глазные капли на основе аутологичной сыворотки крови. Аутологичная сыворотка имеет в своем составе ряд естественных компонентов слезной пленки: факторы роста, нейротрофины, цитокины и витамины. Известно, что эти вещества влияют на состояние глазной поверхности, способствуя пролиферации, миграции и дифференцировке эпителиальных клеток и играют важную роль в поддержании гомеостаза и ускорении заживления роговицы [11]. Matsumoto и соавт. изучили эффективность аутологичной сыворотки у пациентов со всеми тремя стадиями заболевания и добились полного излечения НТК на всех 14 глазах, а повышения чувствительности роговицы — в 64,2 % случаев [11]. Авторы связывают такой выраженный эффект с обнаруженными ими в сыворотке фактором роста нервов, инсулиноподобным фактором роста и субстанции Р.

В ходе последующих исследований было подтверждено положительное влияние капель аутологичной сыворотки при НТК, которые ускоряли процессы заживления и способствовали улучшению морфологических характеристик нервов роговицы (по данным конфокальной микроскопии *in vivo* отмечалось увеличение их количества, длины, ширины и плотности) [12].

Новый препарат «Кацикол» (Cacicol20[®]; RGTA[®], OTR3[®], Париж, Франция) представляет собой матричный стимулятор регенерации. Он содержит крупные полимеры, напоминающие по структуре гепарансульфаты. Стимуляторы регенерации или RGTA (англ. ReGeneraTing Agents) являются аналогами компонентов экстрацеллюлярного матрикса и создают микросреду, запускающую процессы клеточной миграции и адгезии и способствующую заживлению дефектов эпителиального слоя. В недавно проведенном исследовании на 11 пациентах с нейротрофическими язвами местная терапия глазными каплями, содержащими RGTA, позволила добиться заживления язвы роговицы в 73 % случаев [13]. В другом исследовании были получены менее обнадеживающие результаты: у 67 % пациентов заживление роговичных дефектов не наблюдалось [14]. Недавно была предложена комбинированная терапия поверхностных нейротрофических язв стимуляторами регенерации

и сывороткой пуповинной крови с учетом их синергического действия: RGTA способен заменять разрушенный гепарансульфат, тем самым сохраняя биодоступность факторов роста из сыворотки и обеспечивая матрицу для клеточной миграции и пролиферации [15].

Местное сочетанное применение субстанции П (StP) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) оказывает синергическое действие на пролиферацию и миграцию эпителиоцитов роговицы как *in vitro*, так и *in vivo*. В ходе двух недавних исследований пациенты с персистирующими эпителиальными дефектами при НТК (стадия II) получали лечение глазными каплями с пептидами из субстанции Р (англ. SP-derived peptide) и ИФР-1 (англ. IGF-1-derived peptide). Полный регресс эпителиальных дефектов при отсутствии осложнений наблюдался в 89 % [16] и 73 % [17] случаев.

Интерес представляет местное использование инсулина для лечения НТК. Soares и соавт. успешно применили инсулин короткого действия в инстилляциях (1 ЕД/мл) 4 раза в день для лечения НТК II и III стадии у 21 пациента (в сочетании с лечебной МКЛ и инстилляциями глазных капель на основе фторхинолона). Реэпителизация достигнута у 90 % пациентов в сроки от 7 до 45 дней; в последующем этих пациентов наблюдали 20 мес. Авторы объясняют действие инсулина сходством его молекулярной структуры и ИФР-1, что позволяет инсулину связываться с рецепторами ИФР-1 и активировать их [18]. Исследования показали, что ИФР-1 действует синергически с веществом П, способствуя миграции эпителиоцитов и заживлению повреждений эпителия роговицы. Помимо этого, активируя рецепторы IGF-1R и свои собственные рецепторы, инсулин инициирует путь фосфоинозитид-3-киназы/Akt/mTOR, что приводит к полному блокированию аутофагии (включая митофагию) в эпителиальных клетках роговицы [19]. К возможным преимуществам данной методики относятся доступность препарата, его дешевизна и отсутствие осложнений [18].

Наиболее перспективной лекарственной терапией НТК в настоящее время считается местное применение рекомбинантной формы ФРН. К настоящему времени созданы глазные капли, содержащие ФРН (rhNGF), — Ценегермин. У пациентов со II и III стадией НТК местное лечение rhNGF в сроки до 8 недель ассоциировалось с более высокой скоростью полного заживления роговицы, чем в контрольной группе (72 и 33 % соответственно) [20]. Исследование L. Mastropasqua и соавт. с помощью конфокальной микроскопии *in vivo* роговицы пациентов с НТК II и III стадии, получавших лечение Ценегермином, показало увеличение суббазальной плотности нервов, а также диаметра и количества нервных ветвей. Повышение чувствительности роговицы, увеличение слезопродукции и заживление дефекта эпителия показывают, что rhNGF индуцирует регенерацию и восстанавливает трофическую и чувствительную функцию нервных волокон [21]. Zazzo и соавт. успешно

применили его при нейротрофической язве роговицы. Эффект сохранялся в течение 35 недель, восстановились чувствительность роговицы и слезопродукция [22].

Ретроспективное исследование результатов лечения Ценегермином 11 глаз с НТК II и III стадии в сочетании с неоваскуляризацией роговицы показало полную эпителизацию дефекта эпителия во всех 100 % случаев в течение 4–12 недель (49 ± 9 дней). У 9 из 10 пациентов (90 %) неоваскуляризация роговицы значительно регрессировала ($p < 0,001$). Средний срок наблюдения составил $13,5 \pm 7,1$ мес. Авторы наблюдали долгосрочное повышение зрения и чувствительности роговицы. Рецидивы эрозии роговицы при длительном наблюдении имели место в одном глазу [23]. Дальнейшие исследования Ценегермина помогут определить потенциал его применения при различных стадиях НТК и оптимальную длительность лечения.

Ницерголин (Сермион®) — производное эрголина, используемое в терапии дегенеративной и сосудистой деменции. В недавно проведенном исследовании пероральной терапии НТК ницерголином в течение 2 месяцев удалось добиться заживления персистирующего эпителиального дефекта (стадия 2) на 23 из 27 глаз, при этом наблюдалось повышение уровня ФРН и чувствительности роговицы [24].

К хирургическому лечению, как правило, прибегают в случаях язв роговицы (3-я стадия), устойчивых к медикаментозной терапии, и/или при осложнениях. Существует несколько методов хирургического лечения, включающих тарзорафию и пластику конъюнктивальным лоскутом или амнионом.

Тарзорафия является наиболее распространенной операцией, направленной на заживление при НТК, которая обеспечивает сужение глазной щели, что защищает роговицу от механического воздействия при мигании и снижает скорость испарения слезной пленки [25]. Однако пациенты часто не настроены на операцию ввиду присущих ей косметических дефектов. Альтернативный вариант — инъекция ботулотоксина типа А в мышцу, поднимающую верхнее веко; помимо косметических преимуществ при этом не нарушается возможность осмотра глаза [26].

Трансплантация амниотической мембраны успешно применяется в лечении язв роговицы и персистирующих эпителиальных дефектов различной этиологии, в том числе при НТК. Амнион обеспечивает защиту от механического воздействия, высвобождает факторы роста и способствует адгезии и пролиферации эпителиоцитов [27]. По мнению Khokhar и соавт., трансплантация амниотической мембраны не уступает по эффективности стандартным методам лечения (тарзорафии и контактным линзам) рефрактерного НТК [28].

Эффективным методом хирургического лечения тяжелых проявлений НТК является конъюнктивальное покрытие [6]. Конъюнктивальный лоскут способствует заживлению, обеспечивая трофическую и механическую

поддержку благодаря наличию в нем кровеносных сосудов, по которым к глазной поверхности поступают питательные вещества и факторы роста, а также обеспечивается дополнительный источник эпителизации за счет клеток поверхности лоскута [29]. Данная процедура восстанавливает анатомическую целостность глазной поверхности, однако при центральном расположении лоскута снижаются зрительные функции.

Перфорации малых размеров (до 2 мм) возможно тампонировать цианакрилатным клеем и бандажной контактной линзой, в то время как более крупные дефекты требуют проведения кератопластики [30].

Необходимость в тектонической и лечебной кератопластике возникает при НТК в двух ситуациях: при прогрессирующем расплавлении стромы на обширной площади с формированием десцеметоцеле или перфорации, а также при присоединении инфекции с развитием быстро прогрессирующей, не поддающейся активному медикаментозному лечению гнойной язвы роговицы. Целью операции является сохранение анатомической целостности глаза и спасение глаза как органа. Хирург вынужден выполнять операцию в активной фазе заболевания при наличии воспалительного (а иногда и инфекционного процесса) и не располагает временем для лечения этих состояний [6, 31].

При НТК, особенно развившемся вследствие внутричерепных патологических процессов, либо после нейрохирургических операций на головном мозге, имеется высокий риск осложнений после кератопластики в связи с отсутствием иннервации и потенциала заживления [6]. Наблюдаются замедление или отсутствие эпителизации [32], асептическое расплавление трансплантата, присоединение вторичной инфекции [6], помутнение трансплантата с васкуляризацией [31].

К настоящему времени максимальный опыт накоплен при кератопластике, выполняемой по поводу НТК герпетической этиологии. Диффузная гипестензия роговицы является отличительным признаком герпетического кератита [32, 33], а стромальный кератит, вызванный ВПГ I типа, — ведущая причина помутнения роговицы, требующего проведения сквозной кератопластики (СКП) [31]. При кератитах, вызванных ВПГ, частота отторжения сквозного трансплантата достигает до 46 %, а частота рецидивов герпетического кератита составляет от 32 до 47 % [31].

Особо тяжелое течение НТК наблюдается при сочетанном поражении тройничного и лицевого нерва, в большинстве случаев развивающемся как осложнение после удаления опухоли слухового нерва и мостомозжечкового угла, а также вследствие других внутричерепных патологических процессов. В таких ситуациях хирургическая коррекция лагофталма сама по себе не способна обеспечить излечение имеющегося нейропаралитического кератита. В свою очередь, лечебное воздействие лишь в отношении большой роговицы без коррекции лагофталма также неэффективно. Лечебная кератопластика

дает лишь временный эффект, поскольку в послеоперационном периоде развивается аналогичное исходному поражение трансплантата.

В частности, гнойная язва на глазу с нарушением нервной трофики склонна к рецидивам даже после пересадки роговицы. Предложенный метод хирургического лечения развитой гнойной язвы роговицы на глазах с НТК и лагофталмом заключается в одномоментном проведении сквозной кератопластики в сочетании с аутоконъюнктивопластикой (в виде тотального покрытия трансплантатом) и латеральной тарзорафией, что позволило спасти глаз как орган, добиться полной эпителизации кератотрансплантата на глазах с нарушенной трофикой, а также в 50 % случаев сохранить остроту зрения [6].

Представляет большой интерес применение не трансплантационных методов хирургической реабилитации пациентов с НТК. В частности, при центральной локализации нейротрофической язвы на единственном зрячем глазу возможно покрытие ее лоскутом аутоконъюнктивы с одновременным формированием крупной периферической иридэктомии, играющей роль зрачка, с оптической целью в секторе с сохранившейся прозрачностью роговицы. Большим преимуществом этой операции является возможность ее выполнения в остром периоде заболевания [32].

Новым перспективным патогенетически направленным методом хирургического лечения НТК является операция, направленная на реиннервацию роговичных нервов, — невротизация роговицы (corneal neurotization). Существуют две модификации: прямая невротизация, при которой проводят транспозицию надглазничного нерва и/или надблокового нерва [33, 34], и непрямая невротизация с использованием ауто-трансплантата икроножного нерва [35]. По шкале оценки нейротрофической кератопатии Макки в недавнем исследовании отмечено статистически значимое среднее улучшение с $2,46 \pm 0,77$ до $0,86 \pm 0,79$ до и после прямых и не прямых методов невротизации, причем улучшения обычно наблюдались в течение первых 6 месяцев и могут продолжать прогрессировать [36].

Впервые в России Я.О. Груша и соавт. успешно выполнили не прямую невротизацию роговицы у пациента с сочетанием нейротрофического кератита и лагофталма, развившегося после удаления опухоли мостомозжечкового угла. Была использована также временная тарзорафия. В течение двух лет рецидивов нейротрофического кератита не отмечалось, чувствительность роговицы была восстановлена во всех секторах. Максимально корригируемая острота зрения составила 0,25, что было следствием полупрозрачного васкуляризированного помутнения в оптической части роговицы как исхода нейротрофической язвы [37]. К числу недостатков методики следует отнести большую длительность и травматичность операции, сложность анестезиологического пособия, необходимость участия нейрохирурга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НТК представляет собой пример хронического нейрогенного воспаления, причиной которого является нарушение иннервации роговицы. Поверхность роговицы, не обладающая достаточной чувствительной иннервацией, подвержена риску развития НТК, проявляющемуся эпителиальными дефектами, стромальным лизисом и последующей перфорацией роговицы при отсутствии своевременного и соответствующего лечения. Существует множество причин гипестезии роговицы, однако герпетическая инфекция и повреждение глазной ветви тройничного нерва являются наиболее распространенными.

Замедление роста эпителия препятствует заживлению и может вызвать эпителиальные дефекты даже при отсутствии явного повреждения. Лечение должно быть направлено на предотвращение эпителиальных дефектов и стимулирование регенерации эпителиальных клеток. Следует учитывать токсическое влияние лекарственных средств, повреждающих нервы роговицы.

Основу консервативного лечения составляет постоянное применение увлажняющих и смазывающих препаратов без консервантов, антисептиков без консервантов в связи с высоким риском присоединения инфекционного кератита.

Эффективный и наиболее доступный метод лечения НТК, воздействующий на большинство ключевых факторов патогенеза, — длительное местное применение аутологичной или гетерологичной сыворотки крови. Это позволяет, помимо увлажнения, обеспечить денервированную роговицу постоянным источником нейротрофинов, инсулиноподобного фактора роста, субстанции П, а также ингибиторов протеаз и веществ, обладающих естественной противомикробной активностью.

Обнадеживающим представляется применение инсулина в инстилляциях — доступного недорогого и безопасного средства.

В последние годы предложены новые патогенетически направленные специфические методы местного лечения с помощью стимулятора регенерации Кацикола (RGTA) и рекомбинантной формы человеческого фактора роста нервов Ценегермина. Требуются дальнейшие клинические испытания для более четкого определения показаний, длительности терапии и сроков сохранения лечебного эффекта.

Для лечения НТК также хорошие результаты достигнуты при длительном применении сермиона (ницерголина) внутрь.

Развитие эпителиального дефекта (II стадия) и язвы роговицы (III стадия) могут потребовать дополнительного применения тарзорафии, аутоконъюнктивопластики или амниотического покрытия.

Перфорацию роговицы малых размеров (до 2 мм) возможно тампонировать цианакрилатным клеем. Обширные дефекты требуют проведения лечебной

кератопластики. Однако следует учитывать, что оптическая кератопластика на глазах с НТК малоперспективна из-за высокого риска отторжения трансплантата и проявлений НТК на трансплантате, что выражается в его замедленном заживлении, лизисе и нарушении эпителизации из-за сохраняющейся денервации роговицы реципиента. Альтернативным методом зрительной реабилитации является периферическая оптическая иридэктомия в сочетании с аутоконъюнктивальной пластикой.

В настоящее время развивается патогенетический метод лечения НТК — невротизация пораженной роговицы, позволяющая восстановить ее чувствительность. Однако операция длительна и трудоемка, требует участия нейрохирургов. Данная методика также применима и при сочетании НТК с паралитическим лагофталмом, что протекает наиболее тяжело.

Высокий риск инфекционных осложнений и малосимптоматичное течение заболевания у пациентов с НТК требуют постоянного и тщательного наблюдения этих

пациентов у офтальмолога. У пациентов с НТК, развившемся после нейрохирургических операций, определено перманентное снижение слезопродукции, что вкупе с нарушенной иннервацией обуславливает высокий риск рецидивов эрозии роговицы. Всем пациентам с НТК показана постоянная слезозаместительная терапия препаратами слезы без консервантов. После кератопластики в сочетании с АКП, проведенных по поводу гнойной язвы роговицы на фоне нейротрофического язвенного кератита и паралитического лагофталма, требуется регулярное пожизненное наблюдение за состоянием роговицы в связи с высокой вероятностью рецидива инфекции. Пациенты с НТК должны быть проинформированы офтальмологами о высоком риске осложнений, необходимости регулярного наблюдения, применения глазных капель-антисептиков, аутологичной или гетерологичной сыворотки и слезозаместителей без консервантов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Каспарова Е.А. — сбор материала, написание и редактирование текста;
Марченко Н.Р. — сбор материала, написание и редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dua H.S., Said D.G., Messmer E.M., Rolando M., Benitez-Del-Castillo J.M., Hosain P.N., Shortt A.J., Geerling G., Nubile M., Figueiredo F.C., Rauz S., Mastropasqua L., Rama P., Baudouin C. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2018 Sep;66:107–131. DOI: 10.1016/j.preteyres.2018.04.003
2. Muller L.J., Marfurt C.F., Kruse F., Tervo T.M. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res.* 2003;76(5):521–542. [PubMed] [Google Scholar]
3. Qi H., Chuang E.Y., Yoon K.C., de Paiva C.S., Shine H.D., Jones D.B., Pflugfelder S.C., Li D.Q. Patterned expression of neurotrophic factors and receptors in human limbal and corneal regions. *Mol. Vis.* 2007;13:1934–1941.
4. Sigelman S., Friedenwald J.S. Mitotic and wound healing activities of the corneal epithelium: effect of sensory denervation. *Arch Ophthalmol.* 1954;52:46–57.
5. Mackie I.A. Neuropathic keratitis. In: Fraunfelder F., Roy F.H., Meyer S.M., editors. *Current Ocular Therapy*. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders; 1995.
6. Каспарова Е.А., Каспаров А.А., Собкова О.И., Каспарова Е.А., Розина В.Н. Способ лечения гнойной язвы роговицы, развившейся на глазах с нейротрофическим кератитом и лагофталмом. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5):220–225. [Kasparova E.A., Kasparov A.A., Sobkova O.I., Kasparova E.A., Rozina V.N. A method of treating purulent corneal ulcers that have developed in the eyes with neurotrophic keratitis and lagophthalmos. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii* 2019;135(5):220–225 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2019135052220
7. Tai M.C., Cosar C.B., Cohen E.J., Rapuano C.J., Laibson P.R. The clinical efficacy of silicone punctal plug therapy. *Cornea* 2002;21(2):135–139.
8. Trinh T., Santalla G., Mimouni M., Mednick Z., Cohen E., Sorkin N., Rootman D.S., Slomovic A.R., Chan C.C. Assessment of response to multimodal management of neurotrophic corneal disease. *Ocul Surf.* 2021 Jan;19:330–335. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.11.003
9. Каспаров А.А. *Офтальмогерпес* М.: «Медицина», 1984. [Kasparov A.A. *Ophthalmoherpis*. Moscow: "Medicine", 1984 (In Russ.)].
10. Grey F., Carley F., Biswas S., Tromans C. Scleral contact lens management of bilateral exposure and neurotrophic keratopathy. *Cont Lens Anterior Eye.* 2012 Dec;35(6):288–291. DOI: 10.1016/j.clae.2012.07.009
11. Matsumoto Y., Dogru M., Goto E., Ohashi Y., Kojima T., Ishida R., Tsubota K. Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. *Ophthalmology*. 2004 Jun;111(6):1115–1120. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.10.019
12. Rao K., Leveque C., Pflugfelder S.C. Corneal nerve regeneration in neurotrophic keratopathy following autologous plasma therapy. *Br J Ophthalmol.* 2010 May;94(5):584–591. DOI: 10.1136/bjo.2009.164780
13. Aifa A., Gueudry J., Portmann A., Delcampe A., Muraine M. Topical treatment with a new matrix therapy agent (RTGA) for the treatment of corneal neurotrophic ulcers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Dec 13;53(13):8181–8185. DOI: 10.1167/iov.12-10476
14. Arvola R.P., Robciuc A., Holopainen J.M. Matrix Regeneration Therapy: A Case Series of Corneal Neurotrophic Ulcers. *Cornea*. 2016 Apr;35(4):451–455. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000759
15. Giannaccare G., Fresina M., Vagge A., Versura P. Synergistic effect of regenerating agent plus cord blood serum eye drops for the treatment of resistant neurotrophic keratitis: a case report and a hypothesis for pathophysiologic mechanism. *Int Med Case Rep J.* 2015 Nov 2;8:277–281. DOI: 10.2147/IMCRJ.S89968
16. Nishida T., Chikama T., Morishige N., Yanai R., Yamada N., Saito J. Persistent epithelial defects due to neurotrophic keratopathy treated with a substance p-
- derived peptide and insulin-like growth factor 1. *Jpn J Ophthalmol.* 2007 Nov-Dec;51(6):442–447. DOI: 10.1007/s10384-007-0480-z
17. Yamada N., Matsuda R., Morishige N., Yanai R., Chikama T.I., Nishida T., Ishimitsu T., Kamiya A. Open clinical study of eye-drops containing tetrapeptides derived from substance P and insulin-like growth factor-1 for treatment of persistent corneal epithelial defects associated with neurotrophic keratopathy. *Br J Ophthalmol.* 2008 Jul;92(7):896–900. DOI: 10.1136/bjo.2007.130013
18. Soares R.J., Arêde C., Sousa Neves F., da Silva Fernandes J., Cunha Ferreira C., Sequeira J. Topical Insulin—Utility and Results in Refractory Neurotrophic Keratopathy in Stages 2 and 3. *Cornea*. September 4, 2021. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002858
19. Stuard W.L., Titone R., Robertson D.M. The IGF/Insulin-IGFBP Axis in Corneal Development, Wound Healing, and Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Mar 3;11:24. DOI: 10.3389/fendo.2020.00024
20. Deeks E.D., Lamb Y.N. Cenegermin: A Review in Neurotrophic Keratitis. *Drugs*. 2020 Apr;80(5):489–494. DOI: 10.1007/s40265-020-01289-w
21. Mastropasqua L., Lanzini M., Dua H.S., D'Uffizi A., Di Nicola M., Calienno R., Bondi J., Said D.G., Nubile M. In Vivo Evaluation of Corneal Nerves and Epithelial Healing After Treatment With Recombinant Nerve Growth Factor for Neurotrophic Keratopathy. *Am J Ophthalmol.* 2020 Sep;217:278–286. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.04.036
22. Di Zazzo A., Varacalli G., Mori T., Coassin M. Long-term restoration of corneal sensitivity in neurotrophic keratopathy after rhNGF treatment. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Aug 27;1120672120953343. DOI: 10.1177/1120672120953343
23. Zwingelberg S.B., Bachmann B.O., Cursiefen C. Real Life Data on Efficacy and Safety of Topical NGF Eye Drops (Cenegermin). *Klin Monbl Augenheilkd.* 2020 Dec;237(12):1455–1461. English, German. DOI: 10.1055/a-1274-3675
24. Lee Y.C., Kim S.Y. Treatment of neurotrophic keratopathy with nicergoline. *Cornea*. 2015 Mar;34(3):303–307. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000348
25. Cosar C.B., Cohen E.J., Rapuano C.J., Maus M., Penne R.P., Flanagan J.C., Laibson P.R. Tarsorrhaphy: clinical experience from a cornea practice. *Cornea*. 2001 Nov;20(8):787–791. DOI: 10.1097/00003226-200111000-00002
26. Kirkness C.M., Adams G.G., Dilly P.N., Lee J.P. Botulinum toxin A-induced protective ptosis in corneal disease. *Ophthalmology*. 1988 Apr;95(4):473–480. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(88\)33163-5](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(88)33163-5)
27. Chen H.J., Pires R.T., Tseng S.C. Amniotic membrane transplantation for severe neurotrophic corneal ulcers. *Br J Ophthalmol.* 2000 Aug;84(8):826–833. DOI: 10.1136/bjo.84.8.826
28. Khokhar S., Natung T., Sony P., Sharma N., Agarwal N., Vajpayee R.B. Amniotic membrane transplantation in refractory neurotrophic corneal ulcers: a randomized, controlled clinical trial. *Cornea*. 2005 Aug;24(6):654–660. DOI: 10.1097/01.ico.0000153102.19776.80
29. Khodadoust A., Quinter A.P. Microsurgical approach to the conjunctival flap. *Arch Ophthalmol.* 2003 Aug;121(8):1189–1193. DOI: 10.1001/archophth.121.8.1189
30. Fogle J.A., Kenyon K.R., Foster C.S. Tissue adhesive arrests stromal melting in the human cornea. *Am J Ophthalmol.* 1980 Jun;89(6):795–802. DOI: 10.1016/0002-9394(80)90168-3
31. Margo J.A., Jeng B.H. Corneal Transplantation in the Setting of Neurotrophic Keratopathy—Risks and Considerations. *Curr Ophthalmol Rep.* 2017;5:14–22. DOI: 10.1007/s40135-017-0118-3

32. Каспаров А.А., Каспарова Е.А., Собкова О.И. Лечение центральной язвы роговицы на фоне лагофтальма с помощью аутоконъюнктивальной пластики в сочетании с оптической иридэктомией и наружной блефарорафией (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2010;126(2):35–37. [Kasparov A.A., Kasparova E.A., Sobkova O.I. Treatment of central corneal ulcer on the background of lagophthalmos using autoconjunctival plastic surgery in combination with optical iridectomy and external blepharorrhaphy (clinical observation). *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2010;126(2):35–37 (In Russ.)].
33. Terzis J.K., Dryer M.M., Bodner B.I. Corneal neurotization: a novel solution to neurotrophic keratopathy. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Jan;123(1):112–120. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181904d3a
34. Allevi F., Fogagnolo P., Rossetti L., Biglioli F. Eyelid reanimation, neurotisation, and transplantation of the cornea in a patient with facial palsy. *BMJ Case Rep*. 2014 Aug 19;2014:bcr2014205372. DOI: 10.1136/bcr-2014-205372
35. Elbaz U., Bains R., Zuker R.M., Borschel G.H., Ali A. Restoration of corneal sensation with regional nerve transfers and nerve grafts: a new approach to a difficult problem. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Nov;132(11):1289–1295. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2316
36. Liu C.Y., Arteaga A.C., Fung S.E., Cortina M.S., Leyngold I.M., Aakalu V.K. Corneal neurotization for neurotrophic keratopathy: Review of surgical techniques and outcomes. *Ocul Surf*. 2021 Feb 26;20:163–172. DOI: 10.1016/j.jtos.2021.02.010
37. Груша Я.О., Новиков М.Л., Данилов С.С., Фетцер Е.И., Карапетян А.С. Невротизация роговицы как патогенетически направленный метод лечения нейротрофического кератита у пациентов с лицевым параличом. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5):52–57. [Grusha Ya.O., Novikov M.L., Danilov S.S., Fetser E.I., Karapetyan A.S. Corneal neurotization as a pathogenetic directed method of treatment of neurotrophic keratitis in patients with facial paralysis. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii* 2020;136(5):52–57 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202013605152

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Каспарова Евгения Аркадьевна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза

ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0001-8594-2395>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Марченко Николай Ростиславович

кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза

ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0001-6945-237X>

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases

Kasparova Evgeniya A.

PhD, leading research officer of the optical media of the Eye pathology department

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-8594-2395>

Research Institute of Eye Diseases

Marchenko Nikolay R.

PhD, research officer of the optical media of the Eye pathology department

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-6945-237X>