

Аутологичная сыворотка и рекомбинантный фактор роста нервов в комплексном лечении нейротрофического кератита



Е.А. Каспарова



З.В. Сурнина



Н.Р. Марченко



Л.С. Патеюк

В.Д. Ярцев

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(4):777-785

Нейротрофический кератит является частым осложнением нейрохирургических вмешательств и обусловлен потерей чувствительности роговицы вследствие повреждения проводящего пути тройничного нерва. В статье представлен клинический случай успешного лечения нейротрофической язвы роговицы, развившейся после удаления гигантской невриномы тройничного нерва. Лечение с помощью инстилляций аутологичной сыворотки позволило добиться заживления язвы и неустойчивой эпителизации роговицы. Стабильная эпителизация была достигнута после временной замены аутологичной сыворотки на рекомбинантный человеческий фактор роста нервов. Помимо заживления язвы и полной эпителизации роговицы, отмечена регенерация нервных волокон (по данным конфокальной микроскопии роговицы).

Ключевые слова: язва роговицы, нервные волокна роговицы, конфокальная микроскопия роговицы, ценегермин

Для цитирования: Каспарова Е.А., Сурнина З.В., Марченко Н.Р., Патеюк Л.С., Ярцев В.Д. Аутологичная сыворотка и рекомбинантный фактор роста нервов в комплексном лечении нейротрофического кератита. *Офтальмология*. 2024;21(4):777-785. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-4-777-785>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Autologous Serum and Recombinant Nerve Growth Factor in the Complex Treatment of Neurotrophic Keratitis

E.A. Kasparova, Z.V. Surnina, N.R. Marchenko, L.S. Pateyuk, V.D. Yartsev

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(4):777–785

Neurotrophic keratitis is a frequent complication of neurosurgical interventions caused by a loss of corneal sensitivity due to damage of the trigeminal nerve pathway. The article presents a clinical case of a successful treatment of a neurotrophic corneal ulcer developed after removal of a giant trigeminal neurinoma. Treatment with autologous serum instillations made it possible to achieve ulcer healing and unstable corneal epithelialization. Stable epithelialization was achieved after temporary replacement of the autologous serum topical application with recombinant human nerve growth factor. In addition to ulcer healing and complete corneal epithelialization, regeneration of nerve fibers was noted (according to cornea confocal microscopy data).

Keywords: corneal ulcer, corneal nerve fibers, in vivo CM, cenegeimerin

For citation: Kasparova E.A., Surnina Z.V., Marchenko N.R., Pateyuk L.S., Yartsev V.D. Autologous Serum and Recombinant Nerve Growth Factor in the Complex Treatment of Neurotrophic Keratitis. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(4):777–785. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-4-777-785>

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

There is no conflict of interests.

Нейротрофический кератит (нейротрофическая кератопатия, НТК) представляет собой дегенеративное заболевание роговицы, обусловленное нарушением ее чувствительной иннервации волокнами тройничного нерва, характеризующееся сниженной чувствительностью роговицы и проявляющееся нарушением процесса ее заживления.

Приводящие к развитию НТК повреждения тройничного нерва могут локализоваться на разных уровнях — от проходящих в толще роговицы периферических нервных окончаний до расположенных в ЦНС ядер. Денервация в системе тройничного нерва может быть обусловлена как системными заболеваниями, так и локальными офтальмологическими или неврологическими патологическими процессами. К наиболее частым причинам развития НТК можно отнести герпетический кератит, сахарный диабет, химические ожоги глаз, осложнения офтальмологических и челюстно-лицевых операций, внутричерепные новообразования, нарушения мозгового кровообращения и нейрохирургические вмешательства на головном мозге.

Денервация роговицы приводит к нарушению трофических процессов, а снижение жизнеспособности, метаболизма и митоза эпителиальных клеток становится причиной патологических изменений эпителия (внутриклеточный отек, потеря микроворсинок) и аномального развития базальной мембраны [1, 2]. Нейротрофические изменения роговицы включают: эпителиопатию (I степень), персистирующую эрозию (II степень), язву и ее осложнения (III степень) (классификация I.A. Mackie, 1995). Определяющим диагностическим признаком НТК является снижение или потеря чувствительности роговицы [2–5].

В норме роговица является наиболее плотно иннервируемой тканью в теле человека: плотность нервных волокон в роговице в 40 раз выше, чем в пульпе зуба, и в 400 раз выше, чем в коже [1, 6]. Нервные волокна роговицы (НВР) 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 взаимно поддерживают жизнедеятельность и функционирование друг друга.

Нервы роговицы выделяют эпителиотропные нейропептиды (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 способствующие росту и жизнеспособности нервных волокон растворимые нейротрофины: фактор роста нервов (ФРН), цилиарный нейротрофический фактор, глиальный нейротрофический фактор, эпидермальный фактор роста, нейротрофический фактор головного мозга. Нейротрофины являются основными агентами взаимодействия между эпителием и нервами роговицы, играющими ведущую роль в поддержании гомеостаза и заживлении роговицы [6].

Традиционно используемое консервативное лечение в основном сводится к поддерживающей терапии (анти-септические лекарственные средства, слезозаместительные препараты, кератопротекторы), которая мало влияет на патогенез заболевания.

Е.А. Каспарова, З.В. Сурнина, Н.Р. Марченко, Л.С. Патеюк, В.Д. Ярцев

Контактная информация: Каспарова Евгения Аркадьевна kasparova_jane@mail.ru

Аутологичная сыворотка и рекомбинантный фактор роста нервов в комплексном лечении...

Наиболее доступной терапией, воздействующей на патогенез НТК, является длительное местное применение ауто- или гетерологичной сыворотки (АС/ГС), являющейся источником различных биологически активных веществ, ключевым из которых при лечении НТК является фактор роста нервов (ФРН) [3]. ФРН в сыворотке крови здоровых людей характеризуется очень большим разбросом значений: от $5,5 \pm 1,2$ пг/мл [7] до $18\,500 \pm 6100$ пг/мл [8]. Недостатками АС/ГС являются необходимость регулярного забора крови и риск микробной контаминации.

Специфический подход к лечению НТК — местная терапия рекомбинантным фактором роста нервов человека (рФРН) — ценегермином (ЦГ), стимулирующим рост НВР и восстанавливающим регенераторный потенциал роговицы [9]. Ценегермин выпускается в форме глазных капель, концентрация рФРН в препарате составляет 20 мкг/мл, что многократно превышает уровень ФРН в аутологичной сыворотке крови. Это обеспечивает его высокую и стабильную активность [4, 5]. Недостатком является низкая доступность лекарственного средства (рыночная стоимость препарата очень высока, регистрация лекарственной формы еще не оформлена в ряде стран).

Известно, что рФРН не только стимулирует реиннервацию роговицы, но и оказывает комплексное влияние на все ткани глазной поверхности. Непосредственное его воздействие на эпителиоциты роговицы заключается в потенцировании их роста и выживания. Применение рекомбинантной формы фактора роста нервов способствует восстановлению нарушенных репаративных процессов в роговице: усиливает пролиферацию, дифференциацию и выживание нервных и эпителиальных клеток. Кроме того, рФРН способен поддерживать потенциал лимбальных стволовых клеток и должный уровень слезопродукции, что имеет немаловажное значение при лечении нейротрофических поражений роговицы. На сегодняшний день по результатам ряда исследований установлена высокая клиническая эффективность и безопасность применения рФРН при НТК; показана эффективность ценегермина при ведении пациентов, резистентных к стандартным схемам и методам терапии; доказан длительно (не менее года) сохраняющийся эффект даже после одного курса терапии [5].

Ценегермин в 2017 году был одобрен Всемирной организацией здравоохранения и зарегистрирован под торговым названием «Oxervate» Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА) для применения на территории стран Европейского союза. В 2018 году лекарственный препарат был зарегистрирован Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA). Безопасность и эффективность ценегермина были изучены в ходе рандомизированных контролируемых маскированных многоцентровых клинических исследований. В настоящее время препарат

является единственным в мире зарегистрированным офтальмологическим лекарственным средством серийного производства, применяемым в качестве патогенетической терапии при лечении пациентов взрослого и детского возраста с нейротрофическим кератитом. Официальный курс терапии составляет восемь недель инстилляций препарата по шесть раз в день с двухчасовыми интервалами между закапываниями.

Ценегермин пока не зарегистрирован МЗ РФ, на территории России препарат с 2022 года был одобрен на заседании членов попечительского совета фонда «Круг добра», который был учрежден на основании Указа Президента РФ № 16 от 05.01.2021 с целью помощи детям с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе с редкими (орфанными) заболеваниями. Ценегермин включили в список закупок фонда как эффективный лекарственный препарат, обладающий патогенетически направленным действием, способный восстанавливать иннервацию роговицы, и на средства фонда препарат получают лица до девятнадцатилетнего возраста с положительными результатами терапии.

В приведенном нами клиническом случае лечение ценегермином было обеспечено за счет средств регионального бюджета: по решению врачебной комиссии закупку препарата осуществлял Минздрав региона по месту постоянной регистрации и проживания пациента.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Д., 26 лет, впервые обратилась в ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» в 2022 г. с жалобами на покраснение, сниженное зрение и белое пятно на роговице правого глаза. Острота зрения с максимальной коррекцией (МКОЗ) правого глаза составила 0,4 ед. Биомикроскопическая картина отличалась следующими проявлениями: визуализировалась умеренная смешанная инъекция глазного яблока, в нижней части парацентральной зоны роговицы локализовался дефект овальной формы размерами 4,0×3,5 мм с проминирующим эпителием «губчатой» структуры белесоватого цвета. Зона поражения захватывала передние слои стромы роговицы. В нижней области патологического очага присутствовала поверхностная щелевидная язва размерами 3,0×1,0 мм (рис. 1). Дефектный эпителий и изъязвление роговицы окрашивались флуоресцеином. Чувствительность роговицы при прикосновении ватным жгутиком в девяти секторах отсутствовала.

Из анамнеза пациентки стало известно, что в 2018 и 2019 гг. она перенесла два хирургических вмешательства по поводу гигантской невриномы тройничного нерва справа: радикальное удаление новообразования привело к утрате чувствительности правой стороны лица и правого глаза. Симптомы нейротрофической кератопатии развились в 2021 г.; пациентка получала местную терапию в виде инстилляций глазных капель антисептика без консервантов 3–4 раза в день и препаратов искусственной слезы без консервантов 8–10 раз

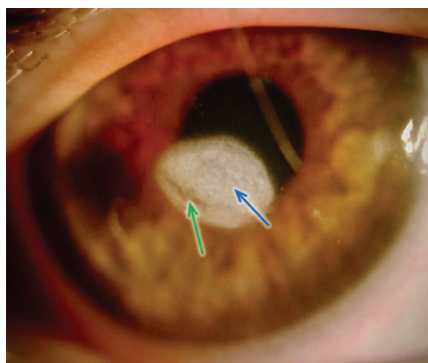


Рис. 1. Биомикроскопическая картина роговицы при первом обращении пациентки. В нижней парацентральной зоне — дефект стромы роговицы овальной формы с проминирующим эпителием губчатой структуры (синяя стрелка); в нижней зоне патологического очага — щелевидное изъязвление (зеленая стрелка)

Fig. 1. Biomicroscopic image of the cornea at the patient's first visit. In the lower paracentral zone there is an oval-shaped corneal stromal defect with protruding spongy epithelium (blue arrow); in the lower zone of the pathological lesion there is a slit-like ulceration (green arrow)

в день. В течение года на фоне терапии пациентка отмечала прогрессирование симптоматики (стойкое покраснение глаза, появление белого пятна на роговице) и снижение зрения правого глаза.

Конфокальная микроскопия роговицы (КМР) показала отсутствие нервных волокон на уровне суббазального сплетения во всех исследуемых секторах (рис. 2), в глубоких слоях стромы определялись единичные нервные стволы. КМР проводили на гейдельбергском ретинальном томографе «HRT III» (Heidelberg Engineering, Германия) с модулем для исследования роговицы «Cornea Rostock» по следующей методике: слои роговицы визуализировали в пяти секторах (центральный, верхний, нижний, латеральный и медиальный); цифровую обработку полученных конфокальных снимков производили с использованием оригинального программного обеспечения «Liner Calculate», позволяющего провести количественный анализ состояния НВР. Программное обеспечение по результатам трассировки основных нервных стволов и их отростков, согласно прописанному

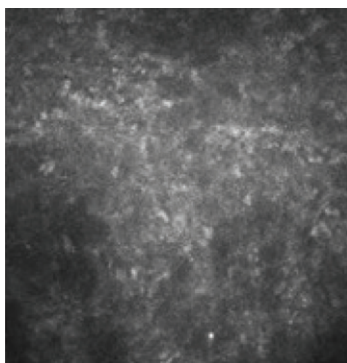


Рис. 2. Конфокальный снимок роговицы на уровне суббазального сплетения при первом обращении пациентки. Нервные волокна роговицы полностью отсутствуют

Fig. 2. Confocal image of the cornea at the level of the sub-basal plexus at the patient's first visit. Nerve fibers of the cornea are completely absent

алгоритму, в автоматическом режиме обрабатывает конфокальные изображения НВР. Программа, дифференцируя основные нервные стволы и их отростки, рассчитывает такие количественные параметры состояния нервных волокон как: общая длина основных НВР, плотность основных НВР, общая длина отростков НВР, плотность отростков НВР, общая длина основных НВР и их отростков, плотность основных НВР и их отростков. С целью минимизации погрешности измерений в качестве результирующего значения в каждом из пяти исследуемых секторов принимали среднее значение, полученное по результатам серии из пяти конфокальных снимков в каждом секторе.

По результатам обследований, проведенных в ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова», был диагностирован НТК III степени (нейротрофическая язва роговицы). Назначенное лечение включало инстилляцию: АС 6–8 раз в день, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний без консерванта 3 раза в день, препарат искусственной слезы без консерванта 8 раз в день и гель с декспантенолом 1 раз в день перед сном на ночь.

Через три недели от начала терапии аутосыывороткой имели место противоречивые результаты. В нижней половине патологического очага на роговице произошло замещение гипертрофированного «губчатого» эпителия прозрачным гладким эпителием. В верхненаружной части очага сохранялся патологически измененный эпителий. В центре очага развивался прогрессирующий лизис стромы размерами 1,5×0,5 мм, глубиной до 1/2 толщины роговицы (рис. 3). По этой причине была выполнена временная частичная наружная тарзорафия (сроком на четыре месяца), кратность инстилляций аутологичной сыворотки была увеличена до 10 раз в день, на ночь перед сном гель с декспантенолом заменен на глазную тетрациклиновую мазь. Частичная тарзорафия (глазная щель была ушита с латеральной стороны на одну треть) позволила создать плотный контакт век и роговицы, чтобы прицельно закрыть зону изъязвления. При минимальном косметическом дефекте это дало возможность пациентке сохранять бинокулярное зрение и инстиллировать лекарственные препараты, а врачам-офтальмо-

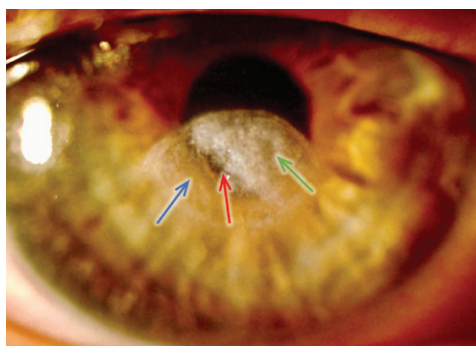


Рис. 3. Биомикроскопическая картина роговицы через три недели от начала терапии аутологичной сывороткой. Частичное замещение гипертрофированного «губчатого» эпителия прозрачным гладким эпителием (синяя стрелка); прогрессирующая зона лизиса в центре (красная стрелка)

Fig. 3. Biomicroscopic image of the cornea three weeks after the start of therapy with autologous serum. Partial replacement of hypertrophied "spongy" epithelium (green arrow) with transparent smooth epithelium (blue arrow); progressive lysis zone in the center (red arrow)

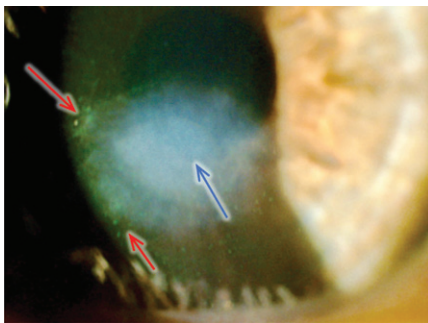


Рис. 4. Биомикроскопическая картина роговицы через месяц после выполнения частичной тарзорафии (на фоне терапии аутологичной сывороткой в течение семи недель). Помутнение роговицы в области бывшего очага нейротрофической кератопатии (синяя стрелка), окруженное зоной точечной эпителиопатии, прокрашиваемой флуоресцеином (красные стрелки)

Fig. 4. Biomicroscopic image of the cornea one month after partial tarsorrhaphy (on the background of autologous serum therapy for seven weeks). Corneal opacity in the area of the former focus of neurotrophic keratopathy (blue arrow), surrounded by a zone of punctate epitheliopathy stained with fluorescein (red arrows)

логам — проводить осмотры, диагностические исследования и оценивать динамику.

На фоне частичной тарзорафии лизис роговицы был купирован десять дней спустя.

Через один месяц после ушивания глазной щели (на фоне терапии АС в течение семи недель) произошло полное замещение «губчатого» эпителия гладким и прозрачным. На месте очага сформировалось стромальное помутнение роговицы, окруженное зоной точечной эпителиопатии (рис. 4). В качестве дополнительной антифибротической и противовоспалительной терапии был назначен дексаметазон в разведении в соотношении 1:15 (1 мл дексаметазона (раствор для инъекций 4 мг/мл) разводили в 15 мл раствора искусственной слезы (гипромеллоза 3 мг/мл с декстраном-70 1 мг/мл — «Слезин»)) с кратностью инстилляций 2 раза в день сроком на один месяц.

После полной эпителизации дефекта (через четыре месяца после выполнения тарзорафии и на фоне терапии АС в течение пяти месяцев) швы были сняты.

Далее в течение восьми месяцев в качестве постоянной терапии пациентка получала инстилляцию: АС 6–8 раз в день, бензилдиметилмиристоиламино-пропиламмоний без консерванта 3 раза в день, препарат искусственной слезы без консерванта 8 раз в день и гель с декспантенолом 1 раз в день перед сном на ночь.

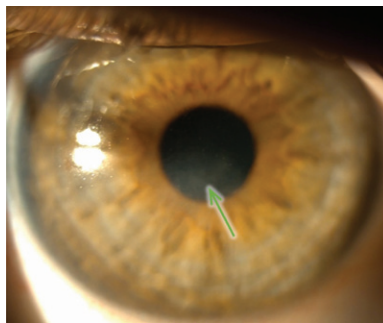


Рис. 5. Биомикроскопическая картина роговицы по завершении двухмесячного курса лечения ценегермином. Нежное помутнение роговицы (зеленая стрелка)

Fig. 5. Biomicroscopic image of the cornea after completion of a two-month course of treatment with cenegermin. Slight corneal opacity (green arrow)

Таким образом, общая длительность применения АС составила тринадцать месяцев. Несмотря на положительную динамику, у пациентки отмечались регулярные эпизоды возникновения эпителиопатии и микроэрозий. Выраженная положительная динамика сменилась стабилизацией клинической картины (остановка улучшения без дальнейшей прогрессивной положительной динамики). Инстилляций АС оказалось недостаточно для стойкой полной эпителизации нейротрофического дефекта роговицы. По этой причине было решено прибегнуть к другим возможным методам патогенетически ориентированной терапии. Решением врачебного консилиума за положительным решением регионального Минздрава было

принято решение заменить лечение АС на терапию ценегермином.

Через один месяц после отмены АС (период «отмены и вымывания») был начат стандартный курс лечения ценегермином. Препарат ценегермина в форме глазных капель применяли согласно инструкции производителя: инстилляций 6 раз в день в течение восьми недель (стандартная продолжительность применения препарата). Слезозаместительную терапию продолжали весь период наблюдения.

По завершении двухмесячного курса лечения ценегермином была достигнута полная и устойчивая эпителизация (рис. 5).

По прошествии трех месяцев после окончания курса терапии ценегермином биомикроскопически в верхнем и нижнем сегменте парацентральной зоны роговицы в поверхностных слоях стромы стали визуализироваться нервы стромы в количестве 8–10 стволов (рис. 6).

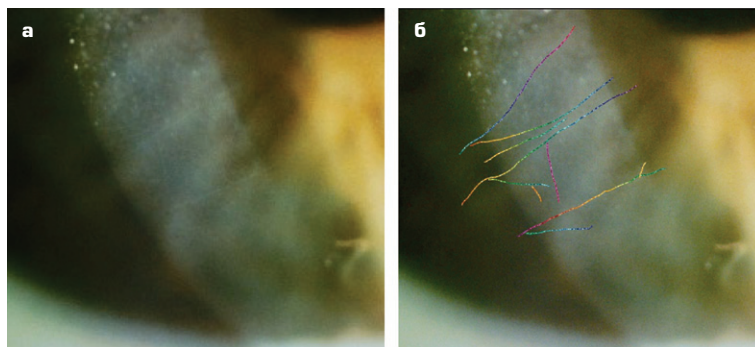


Рис. 6. Биомикроскопическая картина роговицы по прошествии двух месяцев после окончания курса терапии ценегермином: а — визуализируются стромальные нервы роговицы; б — стромальные нервы роговицы отмечены в цвете

Fig. 6. Biomicroscopic image of the cornea two months after the end of the course of therapy with cenegermin: a — corneal stromal nerves are visualized; b — corneal stromal nerves are marked in color

Таблица 1. Динамика общей длины и плотности нервных волокон роговицы по данным конфокальной микроскопии роговицы

Table 1. Dynamics of the corneal nerve fibers total length and density according to confocal microscopy of the cornea

Период наблюдения / Observation period	Общая длина основных НВР, мм/мм ² / Total length of the main CNF, mm/mm ²	Плотность основных НВР, волокон/ мм ² / Density of main CNF, fibers/mm ²	Общая длина отростков НВР, мм/мм ² /Total length of the CNF mm/mm ²	Плотность отростков НВР, волокон/ мм ² / Density process CNF, fibers/mm ²	Общая длина основных НВР и их отростков, мм/мм ² / Total length of the CNF and its process, mm/mm ²	Плотность основных НВР и их отростков, волокон/ мм ² / Density of main CNF and its process, fibers/mm ²
Начало наблюдения / Beginning of observations	0	0	0	0	0	0
6 месяцев / 6 months	7,91	2,1	8,61	4,2	16,53	8,4
9 месяцев / 9 months	41,23	7,3	6,17	3,5	47,40	10,8
14 месяцев / 14 months	40,02	6,4	14,74	5,7	54,78	12,1
15 месяцев / 15 months	75,74	8,2	16,17	7,3	91,90	15,6
16 месяцев / 16 months	90,71	9,5	15,19	6,1	105,90	15,6
18 месяцев / 18 months	83,40	8,7	16,20	7,1	99,60	15,8
26 месяцев / 26 months	78,51	9,1	15,60	6,6	94,10	15,7



Рис. 7. Динамика общей длины основных нервных волокон роговицы и их отростков на фоне проводимого лечения (по данным конфокальной микроскопии). Оранжевыми стрелками обозначены начало и окончание курса терапии ценегермином

Fig. 7. Dynamics of the total length of the main nerve fibers of the cornea and their processes during the treatment (according to confocal microscopy). Orange arrows indicate the beginning and end of the course of cenegermin therapy

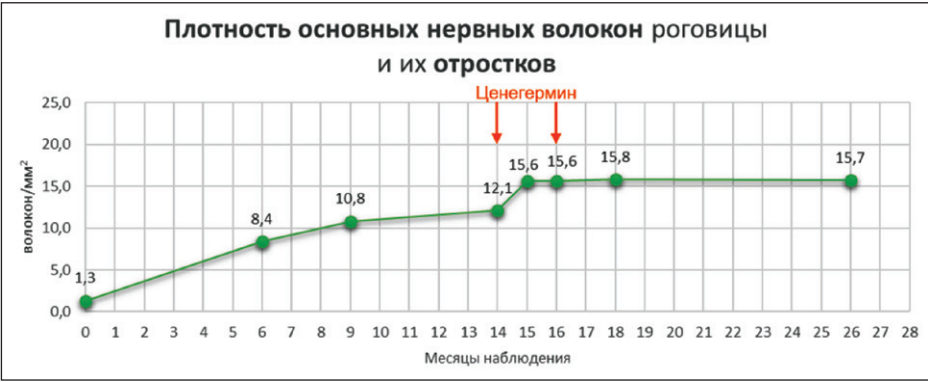


Рис. 8. Динамика плотности основных нервных волокон роговицы и их отростков на фоне проводимого лечения (по данным конфокальной микроскопии). Оранжевыми стрелками обозначены начало и окончание курса терапии ценегермином

Fig. 8. Dynamics of the density of the main nerve fibers of the cornea and their processes during treatment (according to confocal microscopy data). Orange arrows indicate the beginning and end of the course of cenegermin therapy

При дальнейшем наблюдении (на протяжении еще восьми месяцев) эпизодов эпителиопатии и эрозий роговицы у пациентки не возникало. Интенсивность помутнения значительно уменьшилась, его площадь сократилась, границы стали нечеткими. Острота зрения с максимальной коррекцией достигла 0,7 ед. Чувствительность роговицы по результатам эстезиометрии ватным жгутиком не восстановилась.

На протяжении всего периода наблюдения (26 месяцев) пациентке проводили КМР с качественной и количественной оценкой состояния НВР. Количественно оценивали длину и плотность основных НВР, а также их

отростков. Сроки и периодичность осмотров не были жестко регламентированы, а устанавливались в зависимости от объективных клинических показаний, обстоятельств иногороднего пациента личного характера и действовавшими в тот период времени антиковидными ограничениями. Динамика этих показателей представлена в таблице (табл. 1) и на графиках (рис. 7 и 8).

Использование инстилляций АС способствовало бурному росту НВР. Так, если при первом обращении пациентки в ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» НВР суббазального сплетения отсутствовали (рис. 2), то через шесть месяцев терапии аутологичной сывороткой КМР показала

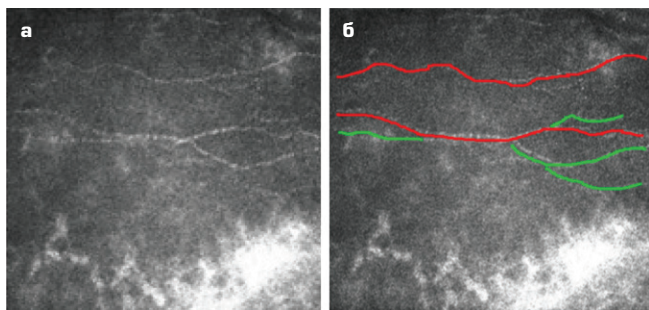


Рис. 9. Конфокальный снимок роговицы на уровне суббазального сплетения через шесть месяцев терапии аутологичной сывороткой: а — нативный конфокальный снимок (нервные волокна роговицы визуализируются в незначительном количестве, преимущественно в верхнем секторе на периферии роговицы; волокна однонаправленные, плотность и длина их существенно ниже нормы); б — конфокальное изображение в интерфейсе оригинального программного обеспечения «Liner Calculate» (по результатам трассировки красным цветом обозначены основные нервные стволы, а зеленым — их отростки)

Fig. 9. Confocal image of the cornea at the level of the subbasal plexus after six months of therapy with autologous serum: a — native confocal image (nerve fibers of the cornea are visualized in small quantities, mainly in the upper sector at the periphery of the cornea; the fibers are unidirectional, their density and length are significantly lower than normal); б — confocal image in the interface of the original “Liner Calculate” software (based on the tracing results, the main nerve trunks are indicated in red, and their processes in green)

наличие суббазальных НВР — их длина и плотность увеличились с 0 до 16,53 мм/мм² и с 0 до 8,4 волокон/мм² соответственно (рис. 9), преимущественно в верхнем секторе на периферии роговицы; волокна отличались однонаправленностью, плотность и длина их были существенно ниже нормы. На сроке наблюдения в девять месяцев визуализировалось значительно большее количество НВР суббазального сплетения, их общая длина и плотность возросли (до 47,40 мм/мм² и 10,8 волокон/мм² соответственно), но не достигли показателей здоровых лиц (рис. 10). После тринадцати месяцев терапии аутологичной сывороткой (на сроке наблюдения в четырнадцать месяцев) показатели состояния НВР по данным КМР относительно стабилизировались, при этом отсутствовала дальнейшая выраженная положительная динамика, которую отмечали в более ранние сроки наблюдения.

По завершению двухмесячного курса инстилляций ценегермина общая длина, плотность и извитость основных нервных волокон и их отростков достигли показателей здоровых людей. Общая длина основных НВР и их отростков достигла максимума за все время наблюдения пациентки (увеличение длины до 105,90 мм/мм² и стабилизация плотности на уровне 15,6 волокон/мм²) (рис. 11). После завершения терапии ценегермином состояние НВР сохранялось стабильно высоким на протяжении дальнейших десяти месяцев наблюдения; при этом плотность основных НВР и их отростков достигла максимума спустя два месяца после курса терапии рекомбинантным фактором роста нервов человека.

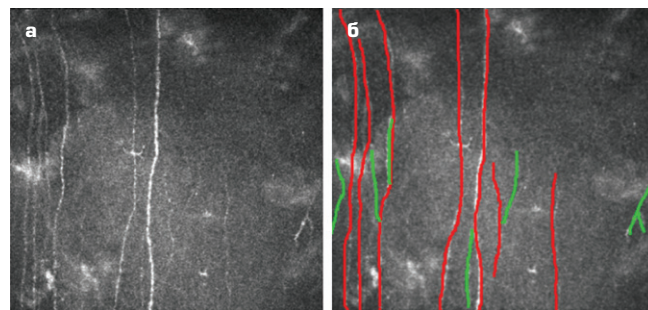


Рис. 10. Конфокальный снимок роговицы на уровне суббазального сплетения через девять месяцев терапии аутологичной сывороткой: а — нативный конфокальный снимок (нервные волокна роговицы присутствуют в умеренном количестве; плотность и длина их ниже нормы); б — конфокальное изображение в интерфейсе оригинального программного обеспечения «Liner Calculate» (по результатам трассировки красным цветом обозначены основные нервные стволы, а зеленым — их отростки)

Fig. 10. Confocal image of the cornea at the level of the subbasal plexus after nine months of therapy with autologous serum: a — native confocal image (nerve fibers of the cornea are present in moderate quantities; their density and length are below normal); б — confocal image in the interface of the original “Liner Calculate” software (based on the tracing results, the main nerve trunks are indicated in red, and their processes in green).

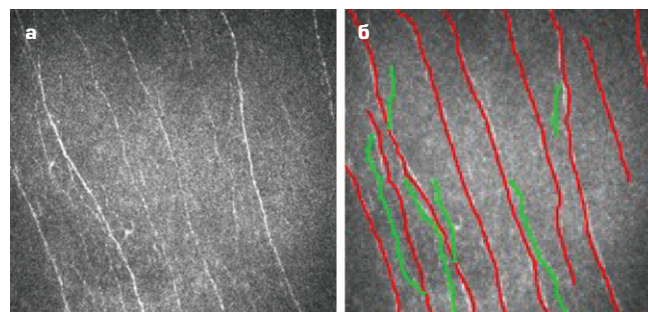


Рис. 11. Конфокальный снимок роговицы на уровне суббазального сплетения по завершении двухмесячного курса лечения ценегермином: а — нативный конфокальный снимок (нервные волокна роговицы присутствуют в достаточном количестве; общая длина, плотность и извитость основных нервных волокон и их отростков соответствуют здоровой норме); б — конфокальное изображение в интерфейсе оригинального программного обеспечения «Liner Calculate» (по результатам трассировки красным цветом обозначены основные нервные стволы, а зеленым — их отростки)

Fig. 11. Confocal image of the cornea at the level of the subbasal plexus after completion of a two-month course of treatment with cenegermin: a — native confocal image (nerve fibers of the cornea are present in sufficient quantities; the total length, density and tortuosity of the main nerve fibers and their processes correspond to a healthy norm); б — confocal image in the interface of the original “Liner Calculate” software (based on the tracing results, the main nerve trunks are indicated in red, and their processes in green)

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение нейротрофического кератита, развившегося после удаления опухолей головного мозга, представляет собой сложную задачу в связи с полной потерей чувствительности роговицы и отсутствием регенераторного

потенциала ЦНС. Учитывая полное отсутствие НВР в таких случаях, наиболее патогенетически направленным лечением можно считать инстилляцию АС, содержащей ФРН. Благодаря своему составу АС при местном применении в офтальмологии оказывает слезозаместительный, трофический и иммунокорректирующий эффекты.

В представленном клиническом наблюдении до обращения пациентки в ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» НТК прогрессировал вплоть до развития язвы роговицы, несмотря на проводимую традиционную терапию (анти-септические препараты и слезозаместительная терапия). У пациентки с НТК, развившемся после радикального удаления гигантской невриномы тройничного нерва, длительное применение частых инстилляций АС (6–10 раз в день) позволило перевести заболевание из III стадии (язва роговицы) в I стадию (эпителиопатия). Это подтверждает эффективность АС в данной клинической ситуации. Инстилляции АС в течение тринадцати месяцев оказали стимулирующее воздействие на регенерацию НВР, что подтверждено результатами *in vivo* КМР). На начальном этапе лечения в связи с прогрессированием локального лизиса роговицы была применена временная (4 мес.) частичная наружная тарзорафия.

Обращает внимание медленная, но стабильно положительная клиническая динамика на фоне инстилляций АС. Несмотря на однозначный положительный эффект проводимой терапии АС, у пациентки повторялись эпизоды точечной эпителиопатии и микроэрозий (1 раз в 3 месяца). Наличие этих проявлений через год терапии без дальнейшего улучшения свидетельствовало о том, что имеющийся резерв терапевтической эффективности АС на тот момент был исчерпан. Именно по этой причине клинически сложная ситуация потребовала прибегнуть к поиску альтернативных новых методов лечения. На сегодняшний день ценогермин является единственным патогенетически ориентированным официальным препаратом для лечения пациентов с НТК. Курс терапии ценогермином в течение двух месяцев у пациентки стимулировал дальнейший прирост общей длины и плотности основных НВР и их отростков в 1,9 и 1,3 раза соответственно, что привело к полной и устойчивой эпителизации роговицы на протяжении всего последующего периода наблюдения, а также к восстановлению общей длины и плотности основных НВР и их отростков. Однако эти изменения не сопровождались восстановлением чувствительности роговицы. Следует также отметить, что интенсивность и размеры помутнения роговицы после перенесенного НТК регрессировали в течение года после начала применения ценогермина, а максимально скорректированная острота зрения в итоге повысилась с исходных 0,4 до 0,7 ед.

Интересным представляется тот факт, что полученный по итогам лечения клинический результат был достигнут, несмотря на отсутствие НВР в центральной

зоне и в области патологического очага, а также в отсутствие восстановления чувствительности роговицы. Можно предполагать, что рФРН в концентрации 20 мкг/мл при местном применении обладает мощным регенераторным потенциалом, независимым от восстановления чувствительной иннервации роговицы. Возможно, что значительное увеличение длины и плотности НВР в парацентральной зоне и на периферии роговицы после терапии ценогермином обуславливает так называемый «дистанционный эффект»: снабжение пораженной зоны и центра роговицы трофическими факторами, секретруемыми новообразованными нервными волокнами перифокально. Нельзя также исключать непосредственное влияние рФРН на регенерацию эпителия, резорбцию помутнения стромы и торможение процессов рубцевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение нейротрофического кератита представляет сложную задачу для практикующих врачей-офтальмологов. В настоящее время в качестве патогенетически ориентированной терапии тяжелого нейротрофического кератита (II–III ст.) следует рассматривать применение аутологичной сыворотки или рекомбинантного фактора роста нервов человека, зарекомендовавших себя как эффективные и безопасные методы лечения.

Применяются длительные частые инстилляции аутологичной сыворотки (6–10 раз в день в течение нескольких месяцев или более) или рекомбинантного фактора роста нервов ценогермина (6 раз в день длительностью 2 месяца).

Относительно короткий (2 месяца) курс ценогермина по клиническому и морфологическому (*in vivo* КМР) эффектам несколько превзошел результаты, получаемые при длительном (13 месяцев) использовании аутологичной сыворотки. Осложнений при использовании обоих препаратов отмечено не было.

Стандартный двухмесячный курс лечения ценогермином в случае тяжелого нейротрофического кератита способствовал стойкой стабилизации эпителия роговицы, повышению длины и плотности нервных волокон роговицы до нормальных значений, значительной резорбции помутнения роговицы и повышению максимально скорректированной остроты зрения. Представленный нами клинический случай позволяет рассматривать ценогермин как нейротропный препарат второго ряда — применяемый в тех тяжелых клинических случаях, когда одной аутологичной сыворотки, назначаемой даже на очень длительный срок, оказывается недостаточно для полноценного заживления роговицы.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Каспарова Е.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста, сбор и обработка материала;
Сурнина З.В. — сбор и обработка материала, написание текста;
Марченко Н.Р. — концепция и дизайн исследования, написание текста;
Патеев Л.С. — информационная обработка, редактирование текста, сбор и обработка материала;
Ярцев В.Д. — информационная обработка.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sigelman S, Friedenwald JS. Mitotic and wound healing activities of the corneal epithelium: effect of sensory denervation. Arch Ophthalmol. 1954;52:46–57.
2. Mackie IA. Neuroparalytic keratitis. In: Fraunfelder F, Roy FH, Meyer SM, editors. Current Ocular Therapy. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders; 1995:452–454.
3. Dua HS, Said DG, Messmer EM, Rolando M, Benitez-Del-Castillo JM, Hossain PN, Shortt AJ, Geerling G, Nubile M, Figueiredo FC, Rauz S, Mastropasqua L, Rama P, Baudouin C. Neurotrophic keratopathy. Prog Retin Eye Res. 2018;66:107–131. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.003.
4. Каспарова Е.А., Марченко Н.Р. Нейротрофический кератит: консервативное и хирургическое лечение. Обзор литературы. Часть 2. Офтальмология. 2022;19(2):265–271.
Kasparova E.A., Marchenko N.R. Neurotrophic Keratitis. Etiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations. Review. Part 2. Ophthalmology. 2022;19(2):265–271 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2022-2-265-27.
5. Бржеский В.В., Попов В.Ю., Ефимова Е.Л., Голубев С.Ю. Современные возможности диагностики и лечения нейротрофической кератопатии. Вестник офтальмологии. 2022;138(6):123–132.
Brzheshkiy V.V., Popov V.Yu., Efimova E.L., Golubev S.Yu. Modern capabilities in diagnosis and treatment of neurotrophic keratopathy. Annals of Ophthalmology. 2022;138(6):123–132 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2022138061123.
6. 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. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00050-2.
7. Oddone F, Roberti G, Micera A, Busanello A, Bonini S, Quaranta L, Agnifili L, Mani G. Exploring serum levels of brain derived neurotrophic factor and nerve growth factor across glaucoma stages. PLoS One. 2017;12(1):e0168565. doi: 10.1371/journal.pone.0168565.
8. Park KS, Kim SS, Kim JC, Kim HC, Im YS, Ahn CW, Lee HK. Serum and tear levels of nerve growth factor in diabetic retinopathy patients. Am J Ophthalmol. 2008;145(3):432–437. doi: 10.1016/j.ajo.2007.11.011.
9. Mastropasqua L., Lanzini M., Dua H.S., D' Uffizi A., Di Nicola M., Calienno R., Bond. 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;217:278–286. doi: 10.1016/j.ajo.2020.04.036.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
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 имени М.М. Краснова»
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>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Сурнина Зоя Васильевна
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Патеюк Людмила Сергеевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5757-6719>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Ярцев Василий Дмитриевич
кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии слезных путей
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2990-8111>

ABOUT THE AUTHORS

Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Kasparova Evgeniya A.
PhD, leading researcher of Pathology of Optical Media of the Eye Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8594-2395>

Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Marchenko Nikolay R.
PhD, researcher at the Department of Pathology of Optical Media of the Eye
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6945-237X>

Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Surnina Zoya V.
MD, senior researcher at the Department of Pathology of Optical Media of the Eye
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>

Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Pateyuk Lyudmila S.
PhD, senior researcher at the Department of Pathology of Optical Media of the Eye
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5757-6719>

Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Yartsev Vasily D.
PhD, leading researcher at the Department of Pathology of the lacrimal tract
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2990-8111>