

# Реиннервация роговицы после лечения рекомбинантной формой фактора роста нервов у пациентов с нейротрофическим кератитом



М.Р. Таевере



Д.Ю. Майчук

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(4):786–792

**Цель** исследования: провести оценку реиннервации роговицы у пациентов с нейротрофическим кератитом после лечения рекомбинантной формой фактора роста нервов человека (целнегермин) с помощью конфокальной микроскопии. **Пациенты и методы.** Проведен анализ результатов лечения 4 пациентов с нейротрофическим кератитом различной этиологии. У всех пациентов репаративная и этиотропная терапия на протяжении 3 месяцев оказалась неэффективной, в связи с этим в качестве патогенетического лечения был назначен препарат целнегермин. Пациентам проводилась стандартная и специализированная диагностика, включающая конфокальную микроскопию роговицы с последующим анализом плотности суббазального нервного сплетения, максимальной, минимальной и суммарной длины нервов роговицы при помощи программы ImageJ. Максимальный срок наблюдения составил 12 месяцев. **Результаты.** Через 8 недель терапии у всех пациентов наблюдались полная эпителизация и повышение чувствительности роговицы. При анализе конфокальных сканограмм определено, что максимальное повышение плотности суббазального нервного сплетения наблюдалось на 8-й неделе терапии. При дальнейшем наблюдении плотность суббазального нервного сплетения увеличивалась в меньшей степени, а длина нервов — в большей. **Заключение.** Лечение рекомбинантной формой фактора роста нервов человека способствует восстановлению и значительному увеличению плотности суббазального нервного сплетения. При дальнейшем наблюдении после окончания терапии реиннервация роговицы продолжалась за счет удлинения нервных волокон.

**Ключевые слова:** нейротрофический кератит, конфокальная микроскопия роговицы, суббазальное нервное сплетение, фактор роста нервов, целнегермин

**Для цитирования:** Таевере М.Р., Майчук Д.Ю. Реиннервация роговицы после лечения рекомбинантной формой фактора роста нервов у пациентов с нейротрофическим кератитом. *Офтальмология*. 2024;21(4):786–792. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-4-786-792>

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

**Конфликт интересов отсутствует.**



# Corneal Reinnervation after Recombinant Form of Nerve Growth Factor Treatment in Patients with Neurotrophic Keratitis

M.R. Taevere, D.Yu. Maychuk

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

## ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(4):786–792

**Purpose.** To evaluate corneal reinnervation in patients with neurotrophic keratitis after treatment with a recombinant form of human nerve growth factor (cenegermin) using confocal microscopy. **Patients and methods.** The results of 4 patients treatment with neurotrophic keratitis of various etiology were analyzed. All patients showed ineffectiveness of reparative and etiotropic therapy for 3 months, therefore, cenegermin was prescribed as pathogenetic treatment. Patients underwent standard and specialised diagnostics. In addition, confocal microscopy of the cornea was performed with subsequent analysis of the density of the subbasal nerve plexus, maximum, minimum and total lengths of the corneal nerves using the ImageJ program. The maximum follow-up period was 12 months. **Results.** After 8 weeks of treatment, complete epithelialisation and an increase in corneal sensitivity were observed in all patients. Analysis of the confocal scans showed that the maximum density of the subbasal nerve plexus was observed after 8 weeks of treatment. With increasing follow-up, the density of the subbasal nerve plexus increased to a lesser extent and the length of the nerves increased to a greater extent. **Conclusion.** Treatment with a recombinant form of human nerve growth factor for 8 weeks results in regeneration and significant increase of the subbasal nerve plexus density. With the increase of follow-up period corneal reinnervation continues due to elongation of nerve fibers.

**Keywords:** neurotrophic keratitis, corneal confocal microscopy, subbasal nerve plexus, nerve growth factor, cenegermin

**For citation:** Taevere M. R., Maychuk D.Yu. Corneal Reinnervation after Recombinant Form of Nerve Growth Factor Treatment in Patients with Neurotrophic Keratitis. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(4):786–792. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-4-786-792>

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

**There is no conflict of interests.**

## ВВЕДЕНИЕ

Нейротрофический кератит (НК) является редким нейродегенеративным заболеванием роговицы (распространенность от 1 до 5 случаев на 10 000 населения), возникающим как следствие разрушения нервных волокон роговицы в ответ на прямое или опосредованное повреждение тройничного нерва и его ветвей [1, 2]. Альтерация данных структур возможна на разных уровнях, начиная от сдавления или повреждения тройничного нерва на уровне моста мозга и гассерова узла (инфаркт, рассеянный склероз, аневризмы, менингиома, неврома, нейрохирургические вмешательства) и заканчивая непосредственным повреждением концевых ветвей тройничного нерва в роговице вследствие ожогов, травм, хирургических вмешательств на роговице, нейротрофических инфекций, среди которых лидирующую позицию занимает герпетическая, в результате длительного использования местных лекарственных препаратов или контактных линз [3–6]. Особое место в этиологии НК занимают редкие генетические заболевания, такие как синдромы Райли — Дея, Гольденхара — Горлина, Мебиуса, а также семейная гипестезия роговицы [7].

Патогенетическая основа НК заключается в нарушении иннервации роговицы, которая является наиболее плотно иннервируемой структурой в человеческом организме. Иннервацию роговица получает от глазной

ветви тройничного нерва. Нервные волокна проникают в роговицу на периферии в зоне лимба, достигают ее центральной части на уровне передней стромы, затем проникают через боуменову мембрану, создавая суббазальное нервное сплетение (под базальной мембраной эпителия) и отдавая концевые ветви в эпителиальном слое [8]. Роговичные нервы выделяют нейропептиды, такие как субстанция P и ацетилхолин, которые способствуют пролиферации, адгезии, миграции и дифференцировке эпителиальных клеток, что было доказано в экспериментальной модели НК на мышцах в исследованиях T.W. Reid и T. Shimizu и соавт. [9, 10]. Эпителиальные клетки роговицы при этом высвобождают нейротрофические факторы, такие как фактор роста нервов и эпидермальный фактор роста. Именно таким образом поддерживается гомеостаз роговицы, ее целостность и прозрачность [8, 11, 12]. Повреждение роговичных нервов приводит к потере чувствительности и, соответственно, нарушению трофики роговицы с последующим разрушением эпителия и формированием рецидивирующих эпителиальных дефектов, потенциально ведущих к язвам и перфорации [13].

Стоит учитывать, что вследствие нарушения чувствительности роговицы возникает несоответствие между клинической картиной заболевания и жалобами пациента. В соответствии с этим прогрессирование

M.R. Taevere, D.Yu. Maychuk

Contact information: Taevere Mariyam R. [taeveremr@gmail.com](mailto:taeveremr@gmail.com)

Corneal Reinnervation after Recombinant Form of Nerve Growth Factor Treatment in Patients...

787

патологического процесса часто протекает бессимптомно, в результате этого НК выявляется на поздних стадиях, когда лечение менее эффективно. Учитывая механизм развития заболевания, становится очевидным, что единственным патогенетически обоснованным лечением НК является реиннервация роговицы. По данной причине использование различных методов лечения, направленных только на закрытие эпителиального дефекта, но не влияющих на реиннервацию, таких как применение различных видов покрытия роговицы (трансплантация амниотической мембраны, конъюнктивального или роговично-склерального лоскутов), тарзорафия, инстилляци слезозаменителей, репарантов или аутологичной сыворотки крови, не оказывают стойкого лечебного эффекта [14–16].

В настоящее время существуют два подхода к восстановлению иннервации роговицы: невротизация роговицы и инстилляци препарата ценегермина, являющегося рекомбинантной формой фактора роста нервов человека. Невротизация роговицы представляет сложную хирургическую процедуру, при которой чувствительный нерв подшивают непосредственно к пораженной роговице. Существуют различные хирургические подходы с использованием контралатерального или ипсилатерального надблокового, надглазничного, большого ушного, большеберцового нервов [17–19]. По данным исследований, невротизация роговицы характеризуется высокой эффективностью в лечении НК, однако стоит учитывать инвазивность процедуры, а также малый клинический материал для получения обоснованных выводов. На сегодняшний день самым масштабным изучением эффективности невротизации роговицы является многоцентровое проспективное сравнительное исследование P. Fogagnolo и соавт., в котором невротизация была проведена 25 пациентам с НК [20].

Другим способом реиннервации роговицы являются инстилляци в пораженный глаз препарата ценегермин. На данный момент это единственный препарат, одобренный для местного применения в офтальмологии FDA (Food and Drug Administration) в США (2018 г.) и EMA (European Medicines Agency) в Европе (2017 г.) с целью лечения нейротрофического кератита. Эффективность данного препарата, заключающаяся в полной эпителизации и повышении чувствительности роговицы, составляет от 85 до 100 % по данным различных авторов [21–26]. Способом оценки эффективности ценегермина в лечении НК является верификация реиннервации роговицы по данным конфокальной микроскопии.

Конфокальная микроскопия — это неинвазивный диагностический метод, позволяющий визуализировать нервное сплетение по всей площади роговицы. Однако работы, изучающие применение конфокальной микроскопии для оценки ответа на терапию ценегермином, немногочисленны и в основном включают качественную, а не количественную оценку нервного сплетения

роговицы, что и определило цель настоящего исследования [27–30].

Цель исследования — провести оценку реиннервации роговицы у пациентов с НК после лечения рекомбинантной формой фактора роста нервов человека (ценегермин) с помощью конфокальной микроскопии.

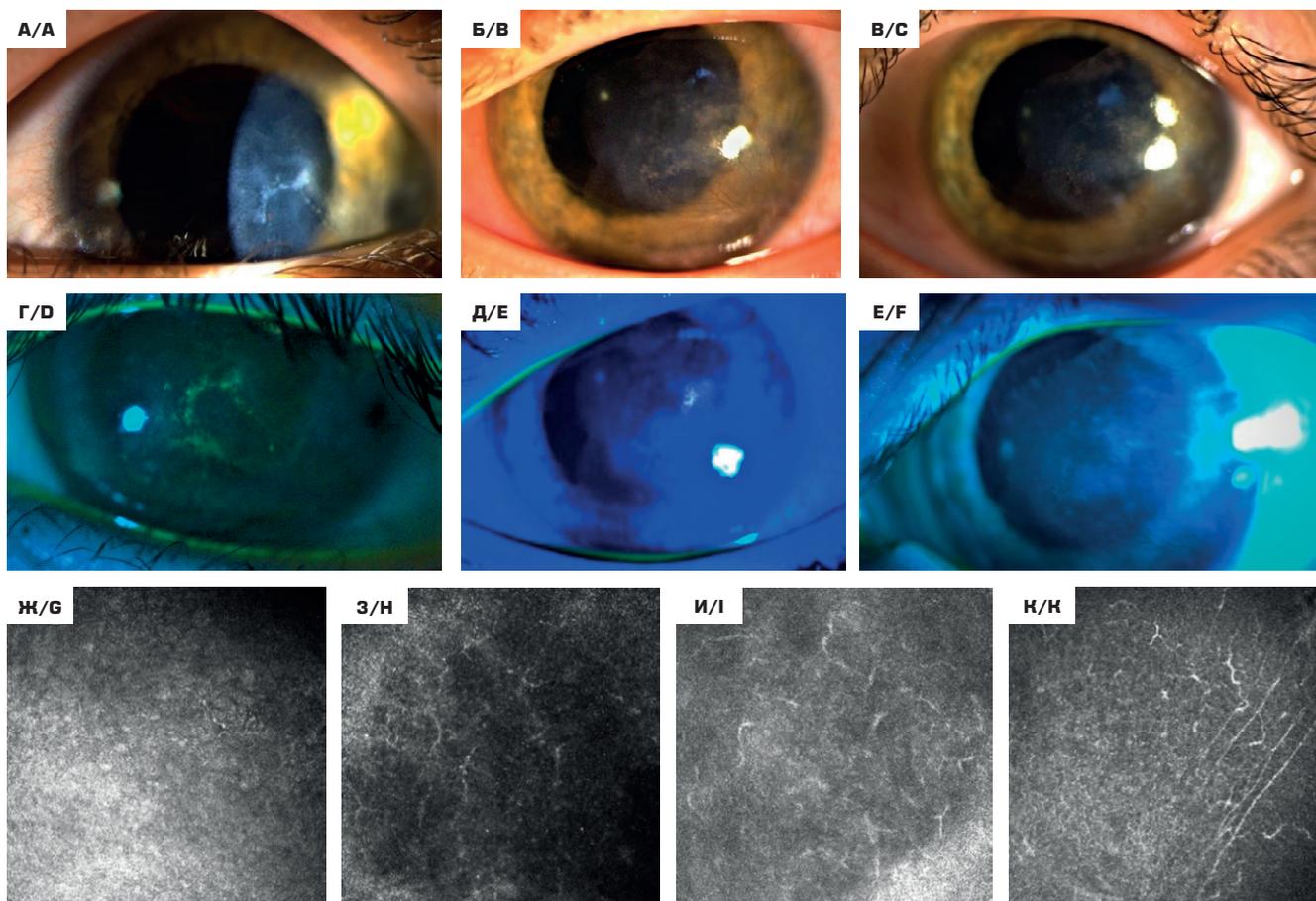
## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 4 пациентов с нейротрофическим кератитом различной этиологии (постгерпетической, постлучевой, посттравматической). Всем пациентам применялись инстилляци 0,002 % ценегермина 6 раз в сутки на протяжении 8 недель. Критериями назначения ценегермина являлись стойкое нарушение эпителизации (более 3-х месяцев) и отсутствие выраженного клинического эффекта от интенсивного и длительного применения репаративной терапии (Корнерегель, Баларпан, Стиллавит, Хилозар-комод, Аргенсепт, СфероОко, плазма крови, бандажные контактные линзы). Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, а также специализированное, включавшее оценку передней поверхности роговицы с окрашиванием флюоресцеином, определение чувствительности роговицы, тест Ширмера, фоторегистрацию и оптическую когерентную томографию переднего отрезка глаза. Помимо этого, всем пациентам выполняли конфокальную микроскопию роговицы с помощью прибора HRT3-RCM (Heidelberg Engineering, Германия) с количественной оценкой нервного сплетения (плотность нервного сплетения, максимальная, минимальная и суммарная длина нервов). С данной целью проводилось сканирование роговицы на уровне суббазального нервного сплетения (примерно 50 мкм) с получением серии снимков размером 400×400 мкм. Затем выбирались 3 конфокальные сканограммы одного пациента в одной области, каждую из которых оценивали с помощью программы для анализа и обработки изображений ImageJ с предустановленным плагином для оценки нервов NeuronJ (National Institutes of Health, США). После этого высчитывали среднее значение изучаемых количественных показателей. Для определения плотности нервного сплетения использовался «Способ определения плотности нервных волокон роговицы у пациентов офтальмологического профиля» (патент RU на изобретение 2824430, 07.08.24<sup>1</sup>). Обследование пациентов проводилось до лечения, а также на 8 неделе использования ценегермина, через 6 и 12 месяцев (1 пациент) после лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов было выявлено снижение чувствительности роговицы, персистирующий дефект эпителия, расположенный в центральной или парацентральной зоне роговицы, прокрашивающийся флюоресцеином,

<sup>1</sup> Патент RU 2824430, 07.08.24. Способ определения плотности нервных волокон роговицы у пациентов офтальмологического профиля.



**Рис. 1.** Фоторегистрация переднего отрезка глаза, окрашивание флюоресцеином и конфокальная микроскопия роговицы пациента с нейротрофическим кератитом до и после лечения рекомбинантной формой фактора роста нервов человека: А–В — дефект эпителия до лечения (А), полная эпителизация через 8 недель терапии (В), сохранение целостности эпителия с повышением прозрачности роговицы через 6 месяцев после лечения (В); Г–Е — окрашивание роговицы флюоресцеином: прокрашивание эпителия до лечения, подтверждающее нарушение его целостности (Г), эпителий не прокрашивается через 8 недель терапии (Д) и через 6 месяцев после лечения (Е); Ж–К — конфокальная микроскопия роговицы: до лечения — один фрагмент суббазального нерва (Ж), значительное увеличение плотности суббазального нервного сплетения спустя 8 недель терапии (З) и через 6 месяцев после лечения (И), существенное увеличение длины суббазальных нервов через 12 месяцев после лечения (К)

**Fig. 1.** Anterior segment photographs, fluorescein staining, and confocal microscopy of patient with neurotrophic keratopathy before and after recombinant human nerve growth factor therapy: A–C — epithelial defect before treatment (A), complete epithelialization after 8 weeks of therapy (B) and preservation of epithelial integrity with increased corneal transparency 6 months after treatment (C); D–F — fluorescein staining of the cornea: staining of the epithelium before treatment, confirming its damage (D), the epithelium is not stained after 8 weeks of therapy (E) and 6 months after treatment (F); G–H — confocal corneal microscopy: a single subbasal nerve fragment is identified before treatment (G), significant increase in subbasal nerve plexus density after 8 weeks of therapy (H) and 6 months after treatment (I), and a significant increase in subbasal nerve length 12 month after treatment (K)

что соответствует стадии II НК по критериям Маскье. При оценке конфокальных сканограмм до лечения у двух пациентов суббазальное нервное сплетение не определялось, у двух — визуализировались остаточные фрагментированные суббазальные нервы (рис. 1).

По окончании курса терапии ценегермином (8 недель) у всех пациентов достигнута полная эпителизация и повышение чувствительности роговицы. Количественные характеристики, касающиеся изменения суббазального нервного сплетения, по данным конфокальной микроскопии представлены в таблице 1. После 8 недель терапии ценегермином общее количество нервов увеличилось с 0–6 до 7–17 н/мм<sup>2</sup>, отмечалось повышение плотности

суббазального нервного сплетения и суммарной длины нервов в 5–15 раз, минимальной длины нервов в 1–1,5 раза и максимальной длины нервов в 2–2,5 раза от исходного значения. Через 6 месяцев после окончания терапии плотность суббазального нервного сплетения и суммарная длина нервов увеличились в 1–1,8 раза, минимальная длина нервов в 1,5–6 раз, максимальная длина нервов в 2–3 раза по сравнению с прошлым периодом наблюдения (8 недель терапии) и в 7–28 раз, 1,25–2,5 раза, 4,25–5,76 раза соответственно по сравнению с исходным значением. Общее количество нервов увеличилось на 1–3 н/мм<sup>2</sup>. У одной пациентки на сроке наблюдения 12 месяцев плотность суббазального нервного сплетения

**Таблица 1.** Параметры суббазального нервного сплетения до и после лечения рекомбинантной формой фактора роста нервов человека.**Table 1.** Parameters of the subbasal nerve plexus before and after recombinant human nerve growth factor therapy.

	До лечения (1-е измерение) / Baseline (1 measurement)	8 недель терапии (2-е измерение) / 8 weeks of therapy (2 measurement)	6 месяцев после терапии (3-е измерение) / 6 months after therapy (3 measurement)	12 месяцев после терапии (4-е измерение) / 12 months after therapy (4 measurement)	Δ (1-е и 2-е измерения) / Δ (1 and 2 measurements)	Δ (2-е и 3-е измерения) / Δ (2 and 3 measurements)	Δ (3-е и 4-е измерения) / Δ (3 and 4 measurements)
Пациент 1 (постгерпетический НК) / Patient 1 (neurotrophic keratopathy after herpetic keratitis)							
Плотность суббазального нервного сплетения (мм/мм <sup>2</sup> ) / Density of the subbasal nerve plexus (mm/mm <sup>2</sup> )	0,25	3,9	7	10,25	3,65	3,1	3,25
Суммарная длина нервов (мм) / Total nerves length (mm)	0,04	0,63	1,12	1,64	0,59	0,49	0,52
Минимальная длина нервов (мм) / Minimum nerve length (mm)	0,04	0,06	0,09	0,12	0,02	0,03	0,03
Максимальная длина нервов (мм) / Maximum nerve length (mm)	0,04	0,04	0,05	0,07	0	0,01	0,02
Пациент 2 (НК после лучевой терапии) / Patient 2 (neurotrophic keratopathy after radiation treatment)							
Плотность суббазального нервного сплетения (мм/мм <sup>2</sup> ) / Density of the subbasal nerve plexus (mm/mm <sup>2</sup> )	0	8	8,4	—	8	0,4	—
Суммарная длина нервов (мм) / Total nerves length (mm)	0	1,28	1,35	—	1,28	0,07	—
Минимальная длина нервов (мм) / Minimum nerve length (mm)	0	0,07	0,16	—	0,08	0,09	—
Максимальная длина нервов (мм) / Maximum nerve length (mm)	0	0,01	0,06	—	0,01	0,05	—
Пациент 3 (посттравматическая нейропатия лицевого и тройничного нервов) / Patient 3 (neurotrophic keratopathy after traumatic facial and trigeminal nerves injury)							
Плотность суббазального нервного сплетения (мм/мм <sup>2</sup> ) / Density of the subbasal nerve plexus (mm/mm <sup>2</sup> )	1,31	6,06	9,94	—	4,75	3,88	—
Суммарная длина нервов (мм) / Total nerves length (mm)	0,21	0,97	1,59	—	0,76	0,62	—
Минимальная длина нервов (мм) / Minimum nerve length (mm)	0,04	0,06	0,15	—	0,02	0,09	—
Максимальная длина нервов (мм) / Maximum nerve length (mm)	0,02	0,03	0,05	—	0,01	0,02	—
Пациент 4 (НК после лучевой терапии) / Patient 4 (neurotrophic keratopathy after radiation treatment)							
Плотность суббазального нервного сплетения (мм/мм <sup>2</sup> ) / Density of the subbasal nerve plexus (mm/mm <sup>2</sup> )	0	4,19	7,69	—	4,19	3,50	—
Суммарная длина нервов (мм) / Total nerves length (mm)	0	0,67	1,23	—	0,67	0,56	—
Минимальная длина нервов (мм) / Minimum nerve length (mm)	0	0,07	0,15	—	0,07	0,08	—
Максимальная длина нервов (мм) / Maximum nerve length (mm)	0	0,04	0,10	—	0,05	0,06	—

и суммарная длина увеличились в 1,5 раза, минимальная длина нервов — в 1,4 раза, максимальная длина нервов — в 1,7 раза по сравнению с 6 месяцем наблюдения и в 41, 1,75 и 7,25 раза соответственно по сравнению с исходным значением. При этом общее количество нервов не отличалось от его значения на 6-месячном сроке наблюдения. Таким образом, через 8 недель терапии ценегермином имело место максимальное увеличение общего количества нервов, плотности суббазального нервного сплетения и суммарной длины нервов. Через 6–12 месяцев после терапии продолжалось увеличение плотности суббазального нервного сплетения, однако в большей степени было выражено увеличение как минимальной, так и макси-

мальной длины нервов. Соответственно, по окончании терапии увеличивалось в большей степени количество нервных волокон, а при дальнейшем наблюдении — их длина.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании полная эпителизация и повышение чувствительности роговицы на сроке 8 недель терапии ценегермином наблюдались у всех пациентов, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [23–25]. Сразу после окончания курса терапии общее количество суббазальных нервов роговицы увеличилось с 0–6 до 7–17 н/мм<sup>2</sup>, а плотность

суббазального нервного сплетения с 0–1,31 до 3,9–8,0 мм/мм<sup>2</sup>. Полученные данные согласуются с исследованием А. Balbuena-Pareja и соавт. (2023), по результатам которого сразу после терапии ценегермином общее количество суббазальных нервов увеличилось с 2,1–10,4 до 6,3–21,9 н/мм<sup>2</sup>, а плотность суббазального нервного сплетения с 0,4–3,9 до 2,1–5,3 мм/мм<sup>2</sup> [25]. Большой разброс значений в вышеупомянутом исследовании, по-видимому, связан с большим количеством клинического материала (25 пациентов). Однако в данном исследовании проводилась оценка эффективности лечения только после 8 недель терапии и отсутствовали отдаленные результаты, при этом анализировались только плотность и общее количество нервов роговицы без дополнительной оценки их длины. В исследовании Е. Pedrotti и соавт. (2022) период наблюдения составил 8 месяцев [30].

Авторы отмечают значительное увеличение плотности суббазального нервного сплетения через 8 недель терапии с последующим замедлением темпов ее прироста при дальнейшем наблюдении. В нашем исследовании максимальное увеличение плотности нервного сплетения

также наблюдалось сразу после окончания терапии ценегермином, при этом по мере наблюдения плотность суббазального нервного сплетения продолжала увеличиваться, но в меньшей степени, и была связана в основном с увеличением суммарной, минимальной и максимальной длины нервов, а не с их общим количеством.

## ВЫВОДЫ

Лечение рекомбинантной формой фактора роста нервов человека (ценегермин) в течение 8 недель способствует восстановлению и значительному увеличению плотности суббазального нервного сплетения, эпителизации и повышению чувствительности роговицы.

На сроке наблюдения 6–12 месяцев реиннервация роговицы продолжается за счет удлинения нервных волокон.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Таевере М.Р. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, написание текста, сбор и интерпретация данных; Майчук Д.Ю. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, написание текста, анализ и интерпретация данных; окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Roth M, Dierse S, Alder J, Holtmann C, Geerling G. Incidence, prevalence, and outcome of moderate to severe neurotrophic keratopathy in a German tertiary referral center from 2013 to 2017. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(6):1961–1973. doi: 10.1007/s00417-021-05535-z.
- Каспарова ЕА, Марченко НР. Нейротрофический кератит. Этиология, патогенез, клинические проявления. Обзор литературы. Часть 1. Офтальмология. 2022;19(1):38–45. Kasparova EA, Marchenko NR. Neurotrophic Keratitis. Etiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations. Review. Part 1. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(1):38–45 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2022-1-38-45.
- Puca A, Meglio M, Vari R, Tamburrini G, Tancredi A. Evaluation of fifth nerve dysfunction in 136 patients with middle and posterior cranial fossae tumors. *Eur Neurol*. 1995;35(1):33–37. doi: 10.1159/000117086.
- Lockwood A, Hope-Ross M, Chell P. Neurotrophic keratopathy and diabetes mellitus. *Eye (Lond)*. 2006;20(7):837–839. doi: 10.1038/sj.eye.6702053.
- Xie C, Liu B, Zhao X, He Q, Liu L, Wei R. Characteristics of the ocular surface in neurotrophic keratitis induced by trigeminal nerve injury following neurosurgery. *Int Ophthalmol*. 2023;43(4):1229–1240. doi: 10.1007/s10792-022-02521-0.
- Майчук ДЮ, Тарханова АА, Таевере МР, Шацких АВ, Судакова СА. Подсемейство бета-герпесвирусов как причина эпителиальных и стромальных кератитов. Вестник офтальмологии. 2024;140(1):25–31. Maychuk DYU, Tarkhanova AA, Taevere MR, Shatskih AV, Sudakova SA. Subfamily of betaherpesviruses as a cause of epithelial and stromal keratitis. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2024;140(1):25–31 (In Russ.). doi: 10.17116/ofaltma202414001125.
- Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond)*. 2003;17(8):989–995.
- Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*. 2003;76(5):521–542. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00050-2.
- Shimizu T, Izumi K, Fujita S, Koja T, Sorimachi M, Ohba N, Fukuda T. Capsaicin-induced corneal lesions in mice and the effects of chemical sympathectomy. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;243:690–695.
- Reid TW, Murphy CJ, Iwahashi CK, Foster BA, Mannis MJ. Stimulation of epithelial cell growth by the neuropeptide substance P. *J Cell Biochem* 1993;52:476–485. doi: 10.1002/jcb.240520411.
- Versura P, Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, Campos EC. Neurotrophic keratitis: current challenges and future prospects. *Eye Brain*. 2018;10:37–45. doi: 10.2147/EB.S117261.
- Al-Aqaba MA, Anis FS, Mohammed I, Dua HS. Nerve terminals at the human corneal limbus. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(4):556–561. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311146.
- Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 1987;237:1154–1162.
- Linhares ACB, Martinelli AC, Ghem MRD, Dias PB, Wasilewski D. Amniotic membrane transplantation for neurotrophic corneal ulcers. *Arq Bras Oftalmol*. 2024 Mar 4;87(2):e20220341. doi: 10.5935/0004-2749-2022-0341.
- Каспарова ЕВГА, Каспаров АА, Собкова ОИ, Каспарова ЕЛА, Розина ВН. Способ лечения гнойной язвы роговицы, развившейся на глазах с нейротрофическим кератитом и лагофтальмом. Вестник офтальмологии. 2019;135(5 ч. 2):220–225.
- Kasparova EA, Kasparov AA, Sobkova OI, Kasparova EA, Rozinova VN. A method of treating purulent corneal ulcer in the eyes with neuroparalytic keratitis and lagophthalmos. *Vestnik oftalmologii*. 2019;135(5 Pt. 2):220–225 (In Russ.). doi: 10.17116/ofaltma2019135052220.
- Giannaccare G, Coco G, Rossi C, Borselli M, Lucisano A, Vaccaro S, Verdiglione M, Scoria V. Combined Use of Therapeutic Hyper-CL Soft Contact Lens and Insulin Eye Drops for the Treatment of Recalcitrant Neurotrophic Keratopathy. *Cornea*. 2024;43(1):120–124. doi: 10.1097/ICO.0000000000003361.
- Груша ЯО, Новиков МЛ, Данилов СС, Фетцер ЕИ, Карапетян АС. Невротизация роговицы как патогенетически направленный метод лечения нейротрофического кератита у пациентов с лицевым параличом. Вестник офтальмологии. 2020;136(5):52–57. Grusha YO, Novikov ML, Danilov SS, Fetscher EI, Karapetyan AS. Neurotization of the cornea as pathogenetically targeted method of treating neurotrophic keratitis in patients with facial paralysis. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(5):52–57 (In Russ.). doi: 10.17116/ofaltma202013605152.
- Catapano J, Fung SSM, Halliday W, Jobst C, Cheyne D, Ho ES, Zuker RM, Borschel GH, Ali A. Treatment of neurotrophic keratopathy with minimally invasive corneal neurotization: long-term clinical outcomes and evidence of corneal reinnervation. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(12):1724–1731. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313042.
- Saini M, Kalia A, Jain AK, Gaba S, Malhotra C, Gupta A, Soni T, Saini K, Gupta PC, Singh M. Clinical outcomes of corneal neurotization using sural nerve graft in neurotrophic keratopathy. *PLoS One*. 2023;18(11):e0294756. doi: 10.1371/journal.pone.0294756.
- Fogagnolo P, Giannaccare G, Bolognesi F, Digiuni M, Tranchina L, Rossetti L, Dipinto A, Allevi F, Lozza A, Rabbiosi D, Mariani S, Pellegrini M, Cazzola FE, Bagaglia S, Mazzotta C, Gabriele G, Gennaro P, Badiali G, Marchetti C, Campos EC, Biglioli F. Direct Versus Indirect Corneal Neurotization for the Treatment of Neurotrophic Keratopathy: A Multicenter Prospective Comparative Study. *Am J Ophthalmol*. 2020;220:203–214. doi: 10.1016/j.ajo.2020.07.003.
- Hamrah P, Yavuz Saricay L, Ozmen MC. Cutting Edge: Topical Recombinant Nerve Growth Factor for the Treatment of Neurotrophic Keratopathy-Biologicals as a Novel Therapy for Neurotrophic Keratopathy. *Cornea*. 2022;41(6):673–679. doi: 10.1016/j.ajo.2020.07.003.
- Bu JB, Gericke A, Pfeiffer N, Wasielica-Posednik J. Neurotrophic keratopathy: Clinical presentation and effects of cenegermin. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022;26:101488. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101488.
- Epitropoulos AT, Weiss JL. Topical human recombinant nerve growth factor for stage 1 Neurotrophic Keratitis: Retrospective case series of cenegermin treatment. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022;27:101649. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101649.
- Hao M, Cheng Y, Wu J, Cheng Y, Wang J. Clinical observation of recombinant human nerve growth factor in the treatment of neurotrophic keratitis. *Int J Ophthalmol*. 2023;16(1):60–66. doi: 10.18240/ijo.2023.01.09.
- Balbuena-Pareja A, Bogen CS, Cox SM, Hamrah P. Effect of recombinant human nerve growth factor treatment on corneal nerve regeneration in patients with neurotrophic keratopathy. *Front Neurosci*. 2023 30;17:1210179. doi: 10.3389/fnins.2023.1210179.
- Hamrah P, Massaro-Giordano M, Schanzlin D, Holland E, Berdy G, Goisis G, Pasedis G, Mantelli F. Phase IV Multicenter, Prospective, Open-Label Clinical Trial of Cenegermin (rhNGF) for Stage 1 Neurotrophic Keratopathy (DEFENDO). *Ophthalmol Ther*. 2024;13(2):553–570. doi: 10.1007/s40123-023-00866-y.

27. Inferrera L, Aragona E, Wylegala A, Valastro A, Latino G, Postorino EI, Gargano R, Orzechowska-Wylegala B, Wylegala E, Roszkowska AM. The Role of Hi-Tech Devices in Assessment of Corneal Healing in Patients with Neurotrophic Keratopathy. *J Clin Med*. 2022;11(6):1602. doi: 10.3390/jcm11061602.
28. Balbuena-Pareja A, Bogen CS, Cox SM, Hamrah P. Effect of recombinant human nerve growth factor treatment on corneal nerve regeneration in patients with neurotrophic keratopathy. *Front Neurosci*. 2023;17:1210179. doi: 10.3389/fnins.2023.1210179.
29. Niruthisard D, Fung SSM. Recombinant Human Nerve Growth Factor for Pediatric Neurotrophic Keratopathy. *Eye Contact Lens*. 2022;48(7):303–305. doi: 10.1097/ICL.0000000000000912.
30. Pedrotti E, Bonacci E, Chierigo C, De Gregorio A, Cozzini T, Brighenti T, Caldarella G, Pastore G, Fasolo A, Marchini G. Eight months follow-up of corneal nerves and sensitivity after treatment with cenergermin for neurotrophic keratopathy. *Ophthalmol J Rare Dis*. 2022;17(1):63. doi: 10.1186/s13023-022-02237-5.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Таевере Мариям Рамазановна  
кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-офтальмолог  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-1013-6924>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Майчук Дмитрий Юрьевич  
доктор медицинских наук, заведующий отделом терапевтической  
офтальмологии  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-1674-4656>

## ABOUT THE AUTHORS

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Taevere Mariyam R.  
PhD, research officer, ophthalmologist  
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-1013-6924>

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Maychuk Dmitry Yu.  
MD, head of Ophthalmology therapeutic department  
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-1674-4656>