

Статья поступила в редакцию 19.10.2025 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2025-4-21-31 EDN: DNRSUX

Информация для цитирования:

Созуракова Е.А., Чашин А.П., Мозес В.Г., Елгина С.И., Рудаева Е.В., Мозес К.Б., Черных Н.С. СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО КЕРАТИТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ // Медицина в Кузбассе. 2025. №4. С. 21-31.

Созуракова Е.А., Чашин А.П., Мозес В.Г., Елгина С.И., Рудаева Е.В., Мозес К.Б., Черных Н.С.

Кемеровский государственный университет,
Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия



СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО КЕРАТИТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Цель исследования – систематизировать литературные данные о принципах и подходах к лечению нейротрофического кератита.

Материалы и методы. При составлении литературного обзора проведена оценка информационных баз PubMed, E-library. Слова для поиска литературных источников: «нейротрофический кератит», «трофическая язва роговицы», «нейротрофическая кератопатия».

Результаты исследования. По результатам проведенного поиска электронных информационных баз обнаружены 809 источников: в PubMed – 777, в e-library – 32. Из анализа исключены 758 источников: отсутствие полного бесплатного доступа к тексту публикации – 390, отсутствие полной версии публикации – 120, несоответствие заголовку – 248. Критериям поиска соответствовали 51 публикация.

Нейротрофический кератит (НТК) является дегенеративным заболеванием роговицы, которое сопровождается воспалением нейрогенного характера. Основной причиной заболевания служит расстройство чувствительной иннервации, которое обеспечивается тройничным нервом на любом участке его пути. Традиционная терапия, включающая антисептики, слезозаменители и корнеопротекторы, направленная преимущественно на стимуляцию регенеративных процессов в роговице и профилактику дальнейшего прогрессирования патологии, не устраняет ее причину и часто оказывается недостаточно эффективной. Современная стратегия ведения пациентов с НТК требует комплексного подхода, основанного на стадии и тяжести заболевания. Систематизация актуальных методов выявила значительный прогресс в терапии: консервативное лечение все шире включает биологические препараты (аутосоротку крови, факторы роста), рекомбинантные нейротрофические факторы и больший спектр традиционных препаратов (слезозаменители и репаранты), в то время как арсенал хирургических методов пополнился эффективными вмешательствами, такими как различные виды кератопластик, невротизация роговицы, пересадка лимбальных клеток.

Заключение. Применение новейших методик существенно расширило возможности лечения пациентов с тяжелыми формами НТК.

Ключевые слова: нейротрофический кератит; язва роговицы; рекомбинантный фактор роста нервов; инсулин; аутологичная соротка; невротизация роговицы; трансплантация лимбальных стволовых клеток

Sozurakova E.A., Chashchin A.P., Moses V.G., Elgina S.I., Rudaeva E.V., Moses K.B., Chernykh N.S.

Kemerovo State University,
Kuzbass Regional Clinical Hospital S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF NEUROTROPHIC KERATITIS: REVIEW LITERATURE

The aim of the study is to systematize the literature data on the principles and approaches to the treatment of neurotrophic keratitis.

Materials and methods. When compiling the literature review, an assessment of the information databases PubMed, E-library was carried out. Search words for literature sources: "neurotrophic keratitis", "trophic corneal ulcer", "neurotrophic keratopathy".

Research results. According to the results of the search of electronic information databases, 809 sources were found: 777 in PubMed, and 32 in e-library. 758 sources were excluded from the analysis: 390 due to the lack of full free access to the publication text, 120 due to the lack of a full version of the publication, and 248 due to the mismatch between the title and the publication. 51 publications met the search criteria.

Neurotrophic keratitis (NK) is a degenerative disease of the cornea that is accompanied by neurogenic inflammation. The main cause of the disease is a disorder of sensory innervation, which is provided by the trigeminal nerve at any point along its course. Traditional therapy, which includes antiseptics, tear substitutes, and corneoprotectors, is primarily aimed at stimulating regenerative processes in the cornea and preventing further progression of the disease, but it does not address the underlying cause and is often insufficiently effective.

The current management strategy for patients with NTC requires a comprehensive approach based on the stage and severity of the disease. Systematization of current methods has revealed significant progress in therapy: conservative treatment increasingly includes biological drugs (autologous blood serum, growth factors), recombinant neurotrophic factors, and a wider range of traditional drugs (tear substitutes and reparants), while the arsenal of surgical methods has been expanded with effective interventions such as various types of keratoplasties, corneal neurotization, and corneal transplants. transplantation of limbal cells.

Conclusion. The use of the latest techniques has significantly expanded the possibilities of treating patients with severe forms of NTC.

Key words: neurotrophic keratitis; corneal ulcer; recombinant nerve growth factor; insulin; autologous serum; corneal neurotization; limbal stem cell transplantation

Нейротрофический кератит (НТК) – это дегенеративное заболевание роговицы, вызванное нарушением ее сенсорной иннервации. Заболевание характеризуется снижением или полным отсутствием чувствительности роговицы, что приводит к нарушению ее трофики, разрушению эпителия, снижению регенеративной способности и, в конечном итоге, к развитию трофической язвы, расплавлению и перфорации роговицы [1].

Этиопатогенетической основой развития нейротрофического кератита является нарушение иннервации роговицы, связанное с повреждением волокон тройничного нерва на любом его участке – от центральных ядер до периферических окончаний, иннервирующих роговицу. Эти повреждения могут быть обусловлены как офтальмологическими, так и хроническими системными заболеваниями. Среди наиболее распространенных причин выделяют инфекционные кератиты, вызванные вирусами герпеса (простого и опоясывающего), хирургические операции на роговице (кераторефракционная хирургия и трансплантация роговицы), сахарный диабет, длительное использование контактных линз, хронический синдром «сухого глаза», а также патологию нервной системы, внутричерепные и орбитальные новообразования, инсульт [2-5].

Иннервация роговицы играет ключевую роль в поддержании нормального состояния глазной поверхности, участвуя в инициации защитных рефлексов при ее повреждении и обеспечении трофической поддержки составляющих ее тканей [6, 7].

Между нервными волокнами и эпителиальными клетками роговицы существует взаимозависимость, основанная на обмене биологически активными веществами. Роговичные нервы вырабатывают ряд эпителиотропных нейромедиаторов, таких как вещество Р, ацетилхолин и норадреналин, способствующие поддержанию гомеостаза и регенерации корнеального эпителия, стимулируя клеточную пролиферацию, миграцию, адгезию и дифференцировку. В свою очередь, эпителиальные клетки продуцируют нейротрофические факторы, включая фактор роста нервов (ФРН/NGF), глиальный нейротрофический фактор (ГНФ/GDNF), эпидермальный фактор роста (ЭФР/EGF) и нейротрофический фактор головного мозга (НФГМ/BDNF), которые поддерживают рост, выживание и восстановление нервных волокон [6, 8, 9].

Функционирование защитных рефлексов роговицы (двигательного (моргание) и автономного (слезопродукция)) происходит в ответ на раздражающие факторы (химические, термические или меха-

нические) и напрямую зависит от ее чувствительной иннервации, снижение которой нарушает описанные рефлексы, ухудшая выработку и стабильность слезной пленки [8, 10]. Снижение секреции слезы в комбинации с ухудшением функциональной активности эпителиальных клеток приводит к дефициту нейротрофических факторов глазной поверхности, в частности ФРН. Этот процесс инициирует повреждение эпителия и замедление процессов заживления роговицы [8, 9, 11, 12]. Параллельно, недостаточная слезопродукция нарушает процесс обновления слезной пленки, способствуя накоплению токсинов и провоспалительных цитокинов. Такая среда создает условия, благоприятные для формирования трофической язвы роговицы [1].

Все вышеописанные механизмы приводят к замедлению процессов заживления, возникновению точечных эпителиопатий (I стадия), персистирующих дефектов эпителиального слоя (II стадия) и формированию язвы роговицы (III стадия) [13].

Наиболее важными аспектами лечения нейротрофического кератита становится стимуляция регенерации роговичного эпителия, активация клеточных репаративных процессов, профилактика прогрессирования до более развитых стадий НТК.

Цель исследования – систематизировать литературные данные о принципах и подходах к лечению нейротрофического кератита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При составлении литературного обзора проведена оценка информационных баз PubMed, e-library. Слова для поиска литературных источников: «нейротрофический кератит», «трофическая язва роговицы», «нейротрофическая кератопатия».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного поиска электронных информационных баз обнаружены 809 источников: в PubMed – 777, в e-library – 32. Из анализа исключены 758 источников: отсутствие полного бесплатного доступа к тексту публикации – 390, отсутствие полной версии публикации – 120, несоответствие заголовку – 248. Критериям поиска соответствовали 51 публикация.

Принципы консервативного лечения

Терапия больным с НТК должна быть назначена незамедлительно после постановки диагноза. Выбор метода лечения всегда основывается на ста-

дии развития НТК и степени тяжести процесса. Даже на ранних стадиях лечение трофических язв является сложной задачей. Это обусловлено слабым ответом денервированной роговицы на проводимую терапию, а также трудностью в определении этиологического фактора развития кератита.

Ключевая цель лечения трофических язв — восстановление и повышение корнеальной чувствительности.

На I стадии НТК главной задачей терапии является поддержание целостности эпителия роговицы. Следует прекратить прием всех препаратов для местного и системного применения, которые являются токсичными для передней оболочки глазного яблока. Кроме того, следует обратить внимание на любые нарушения положения век (например, лагофтальм) и устранить их.

Базисная терапия, направленная на улучшение состояния глазной поверхности и ее увлажнение, основана на применении препаратов искусственной слезы различной степени вязкости (капли, гели). Крайне важно отдавать предпочтение безконсервантным формам, поскольку длительное применение препаратов с консервантами само по себе является этиологическим фактором развития НТК. Подбор оптимального средства определяется тяжестью и степенью выраженности синдрома сухого глаза (ксерофтальмии): при легких и крайне тяжелых формах применяют низковязкостные препараты, тогда как при ксерозе средней и тяжелой степени (чаще встречающиеся при НТК) — растворы высокой вязкости и гели [14].

Некоторые авторы рекомендуют к применению уже на ранних стадиях ингибиторы матриксных металлопротеиназ, такие как пероральные тетрациклины (в частности доксициклин), с целью снижения риска расправления роговицы [1, 15].

С целью улучшения увлажнения роговицы и эффективности терапии препаратами искусственной слезы возможно применение окклюдеров слезных точек, но следует учитывать, что в данном случае в составе слезы происходит увеличение медиаторов воспаления и отложений различных продуктов клеточного метаболизма, что повышает риск инфицирования переднего отрезка глаза [15, 16]. При дисфункции мейбомиевых желез к лечению обязательно добавляют гигиену и массаж век с помощью доступных в продаже растворов и салфеток для гигиены век [17].

При нейротрофическом кератите II и III стадии терапевтическая стратегия направлена на стимуляцию реэпителизации язвенного дефекта, профилактику вторичной инфекции и замедление прогрессирующего стромального лизиса. Ввиду высокого риска бессимптомного разрушения стромы и перфорации роговицы, необходим тщательный мониторинг состояния переднего отрезка пораженного глаза. Местная антибиотикотерапия является ключевым компонентом для минимизации инфекционных осложнений. Необходимо соблюдать осторожность при назначении топических кортикостероидов вви-

ду потенциального риска замедления процессов эпителизации и присоединении вторичной инфекции. Тем не менее, их применение оправдано в случае выраженного воспаления для снижения его интенсивности и замедления стромального лизиса. Применение местных НПВС при НТК противопоказано из-за их эпителиотоксичности и стимулирования расплавления коллагена [15].

Лечебные контактные линзы. Бандажные и склеральные контактные линзы могут быть безопасным и эффективным методом лечения на любой стадии заболевания благодаря поддержанию постоянного контакта между слезной жидкостью и роговицей, защите ее от механического воздействия при моргании. Также линзы могут способствовать небольшому улучшению зрительных функций у пациентов с нейротрофическим кератитом [18].

Производные компонентов крови. В современной офтальмологической практике для терапии патологий глазной поверхности, в том числе нейротрофического кератита, активно применяются инстилляции глазных капель на основе аутологичной сыворотки крови. Данные препараты содержат комплекс естественных компонентов слезной жидкости: широкий спектр факторов роста [эпидермальный, трансформирующий (ТГФ/TGF), тромбоцитарного происхождения (ФРТГ/PDGF), фибробластов (ФРФ/FGF), фактор роста нервов и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1/IGF-1)], витамины (А, С), глюкоза, природные антимикробные агенты (поверхностный IgA, дефенсины, лизоцим), белки, участвующие в репарации тканей (фибронектин)]. Эти биологические свойства аутологичной сыворотки способствуют эпителизации дефектов роговичной поверхности, стимулируют миграцию, адгезию и пролиферацию клеток [19].

Несмотря на отсутствие данных рандомизированных контролируемых исследований для данного метода лечения, сообщается, что глазные капли с сывороткой способствуют значительному улучшению состояния пациентов с трофической язвой, не поддающейся традиционному лечению, в течение 7-28 дней [20]. Тройченко Л.Ф., Дрожжина Г.И. использовали аутологичную сыворотку в комплексном лечении 80 пациентов (83 глаза) с трофической язвой роговицы различной этиологии, резистентной к традиционной терапии. Использование данного метода в комплексном лечении трофической язвы роговицы улучшило регенерацию роговицы и привело к полной эпителизации дефектов роговицы в 77,1% случаев [21].

Богатая тромбоцитами плазма (PRP) представляет собой жидкую часть крови с повышенным содержанием интактных тромбоцитов и различным содержанием аутологичной сывороткой профилем присутствия факторов роста (преобладанием тромбоцитарных факторов над факторами роста нервов) [22]. Лошкарева А.О., Майчук Д.Ю. применили PRP для лечения 11 пациентов с хроническими нарушениями эпителизации роговицы после перенесенных герпесвирусных кератитов и сообщили о полном за-

живлении язв в 54% случаев ($n = 6$) и значительном уменьшении размера язв в 27% случаев ($n = 3$) [23]. Wrybel-Dudzińska D. с соавт. провели лечение 25 глаз с II-й и III-й стадиями НТК с помощью PRP и сообщили о полном заживлении язв в 80% случаев ($n = 20$) и значительном уменьшении размера язв в 16% случаев ($n = 4$) [24].

Исходя из данных исследований, аутологичная сыворотка является более предпочтительным выбором в терапии НТК, что обусловлено ее оптимальным составом (включая ключевой для лечения нейротрофического кератита компонент — фактор роста нервов), способствующим эпителизации язвенных дефектов, высокой биосовместимостью и биодоступностью, поддерживающей гомеостаз и стабильное состояние глазной поверхности, а также более высокой степенью доказанности терапевтического эффекта в контексте данного заболевания.

PRP может рассматриваться как альтернатива или дополнение к терапии, особенно в сложных или резистентных случаях, где может быть полезна его способность стимулировать стромальное заживление и образовывать фибриновую пленку. Однако отсутствие или крайне низкое содержание NGF является ключевым ограничивающим фактором для воздействия на нейротрофический компонент заболевания. Доказательная база по применению PRP при НТК также существенно уступает таковой для аутологичной сыворотки.

Матричные регенерирующие агенты. Совсем недавно в практику лечения язв роговицы вошли препараты семейства матричных регенерирующих агентов (RGTA). Одним из таких препаратов является Casico1, являющийся первым препаратом для матричной терапии в офтальмологии. RGTA — это биоразлагаемые полимеры на основе глюкозы, которые химически модифицированы для формирования аналогов компонентов внеклеточного матрикса. RGTA формируют своеобразный биокаркас, индуцирующий адгезию к нему компонентов, участвующих в заживлении тканей (например, коллагена, фибронектина, эластина), и осуществляет их протеолитическую защиту [25]. В рамках проспективного наблюдательного исследования применили RGTA к 20 пациентам (20 глазам) со 2-й/3-й стадиями НТК, не поддающимися традиционному лечению. Полное заживление роговицы наблюдалось в 13 глазах (65%) в течение 1-3 месяцев, при этом в четырех глазах (20%) через несколько месяцев после прекращения лечения наблюдались рецидивы [26].

Рекомбинантный фактор роста нервов человека. Одним из самых перспективных направлений лечения трофических язв роговицы является применение рекомбинантного фактора роста нервов человека (ФРН) (rh-NGF). Ценегермин — это рекомбинантный ФРН, производимый в кишечной палочке; его молекула идентична человеческому фактору. Доклиническое исследование различных доз глазных капель с человеческим rh-NGF продемонстрировало хорошую переносимость и безопасность препарата. Клинические исследования REPARO 1 и 2

также продемонстрировали эффективность и безопасность рекомбинантного человеческого ФРН в дозах 10 мкг/мл и 20 мкг/мл для ускорения заживления роговицы при легкой и тяжелой формах НТК. Препарат с более высокой концентрацией показал лучшие клинические результаты без изменений в переносимости. Ценегермин был одобрен FDA в 2018 году в концентрации 0,002%, и представляет собой офтальмологический раствор rh-NGF, являющийся первым в мире биологическим препаратом для местного применения, одобренным в области офтальмологии, и первым препаратом, одобренным для лечения НТК [27]. Было доказано, что препарат обладает высокой специфичностью в отношении переднего отрезка глаза и играет важную роль в поддержании заживления роговицы и сохранении ее целостности при дозировке по одной капле шесть раз в день в течение восьми недель [28].

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, проведенное Pflugfelder S.C. с соавт. с участием 48 пациентов с НТК, показало значительно более высокую скорость заживления в группе, получавшей рекомбинантный ФРН. Авторы продемонстрировали, что у пациентов, получавших Ценегермин, наблюдалось статистически значимое уменьшение размера очагов и скорости прогрессирования заболевания во время лечения, и не наблюдалось серьезных побочных эффектов [29].

Roszkowska AM и соавт. [30] обследовали 21 пациента с умеренной и тяжелой формой НТК, которые получали лечение Ценегермином. Участники были обследованы в начале лечения и через 4 и 8 недель терапии. В группе с умеренной формой НТК через 4 недели полного заживления достигли 37,5% глаз, а через 8 недель полное выздоровление было зарегистрировано в 100% глаз. Напротив, в группе с тяжелой формой НТК через 4 недели лечения полностью излечились 69%, через 8 недель — 100% глаз.

Применение инсулина. Инсулин — известное и доступное лекарственное средство, которое, согласно исследованиям, помогает заживлению поврежденной роговицы как в лабораторных условиях, так и у животных с диабетом [31]. Такая способность инсулина обусловлена его структурным сходством с ИФР-1, что позволяет ему связываться с рецепторами этого фактора роста и активировать их. Кроме того, оба эти элемента обладают синергией к субстанции P, способствуя через этот механизм стимуляции процессов пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток и заживлению поврежденной поверхности роговицы. К возможным преимуществам данной методики относятся доступность препарата и низкая возможность развития осложнений [32]. Manchini A. и соавт. [32] провели проспективное, открытое, неконтролируемое исследование, в котором применили инстилляции глазных капель на основе инсулина короткого действия (концентрация — 1 ЕД/мл, режим — 4 раза в день) у 8 пациентов (9 глаз) с нейротрофическим кератитом, рефрактерным к традиционному лечению.

Полная реэпителизация дефектов роговицы произошла во всех случаях в среднем через $25,78 \pm 8,39$ дней.

Местное сочетанное применение пептидов, полученных из субстанции Р и ИФР-1, оказывает аналогичное действие. Yamada N. с соавт. [33] доказали, что пептид SSSR, соответствующий последовательности из четырех аминокислот в С-доме IGF-1, является минимальной необходимой последовательностью для синергической стимуляции веществом Р миграции эпителия роговицы. Сочетание пептида, полученного из вещества Р (FGLM-NH2), и SSSR, воздействует непосредственно на эпителиальные клетки роговицы, минуя нервные волокна и запуская миграцию эпителия посредством активации внутриклеточных сигнальных систем. Недавнее исследование применения глазных капель с комбинацией пептидов из субстанции Р (FGLM-NH2) и ИФР-1 (SSSR) в лечении пациентов с НТК, связанного с лепрой, показали улучшение состояния роговицы у 83,3% пациентов. Осложнений, связанных с лечением, не наблюдалось [34].

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение рассматривается преимущественно у пациентов с язвами роговицы (III стадия), устойчивыми к консервативному лечению, а также при развитии тяжелых осложнений нейротрофического кератита.

Блефарорафия (тарзорафия). Среди хирургических подходов, применяемых при нейротрофических поражениях роговицы, одним из основных методов остается проведение медиальной, латеральной или срединной блефарорафии (временной или постоянной (кровоавой)). Данная методика способствует ускорению и более эффективному заживлению язвенного дефекта, а также снижает риск перфорации роговицы, особенно при наличии глубоких стромальных язв, десцеметоцеле.

При уже случившейся перфорации роговицы такая методика служит неотложной паллиативной мерой, способствующей стабилизации язвенного процесса, возможному закрытию небольших перфораций, или предотвращая увеличение их размеров, сохраняя тем самым целостность глазного яблока до момента выполнения кератопластики, особенно в условиях недостаточности донорского материала. Суть операции заключается в механическом сближении краев век пораженного глаза при помощи их сшивания между собой. Это приводит к сужению глазной щели, ограничивая тем самым травматизацию роговицы при моргании, и уменьшает скорость испарения слезной пленки, способствуя восстановлению эпителия в зоне дефекта. Однако такая хирургия сопряжена с формированием стойкого косметического дефекта, что нередко вызывает необходимость у пациентов. В некоторых случаях вместо хирургического лечения можно использовать инъекцию ботулинического токсина А, который, как было доказано, эффективен для временного птоза с целью защиты роговицы. Преимуществом этого мето-

да перед тарзорафией является возможность избежать хирургического повреждения края века, пациентам легче закапывать глазные капли, а птоз проходит в течение 4-24 недель [35].

Трансплантация амниотической мембраны. Трансплантация амниотической мембраны (АМ) — одна из форм реконструктивного хирургического вмешательства при НТК, осложненном язвой роговицы. АМ содержит факторы роста, такие как ФРН и фактор роста кератиноцитов, которые, как было доказано, способствуют заживлению ран эпителия роговицы, а также обладает антимикробным, антиангиогенным и противовоспалительным действиями, содержит ферменты, вызывающие апоптоз воспалительных клеток, ответственных за лизис стромы роговицы [36, 37]. Трансплантат амниотической мембраны можно использовать как в однослойном, так и в многослойном варианте (при глубоких язвах с потерей стромальной ткани), применяя технику наложения или вшивания. При технике вшивания АМ применяется в качестве постоянной замены базальной мембраны роговицы и накладывается эпителиальной стороной наружу, что позволяет клеткам эпителия реципиента мигрировать на АМ. При технике наложения АМ действует как своеобразный «пластырь» или биологическая «повязка» и накладывается эпителиальной стороной внутрь, а через 1-2 недели язвенный дефект отделяется от поверхности роговицы [36].

Аутоконъюнктивальное покрытие роговицы. Метод конъюнктивальной пластики роговицы является в настоящее время достаточно эффективным методом хирургического лечения тяжелых осложнений нейротрофического кератита, и считается методом выбора при необходимости в экстренной трансплантации роговицы в условиях отсутствия донорского материала. Благодаря контакту денервированной роговицы с васкуляризированной конъюнктивальной тканью происходит частичное восполнение недостатка нервной трофики. Дополнительно, мигрирующие с лоскута конъюнктивы клетки формируют защитный слой на поверхности роговицы, предохраняя ее от механических повреждений и избыточной дегидратации. Данный метод может эффективно комбинироваться с кератопластикой и частичной тарзорафией, что позволяет одноверменно устранить гнойно-воспалительный очаг, снизить вероятность повторного развития корнеолизиса, уменьшить площадь испарения слезной пленки и обеспечить, как собственную роговицу, так и трансплантат, необходимыми ресурсами и трофическими факторами, необходимыми для реэпителизации и более быстрого восстановления [38].

Кератопластика. При развитии прогрессирующих язв роговицы кератопластика часто является единственным возможным методом хирургии с органосохранной целью. В контексте НТК, к тектонической или лечебной кератопластике прибегают при развитии двух клинических сценариев: при обширном стромальном лизисе, ведущем к формированию десцеметоцеле и перфорации, и при вторичном ин-

функций, а в послеоперационном периоде требует назначения пациенту специальной иммуносупрессивной терапии [43, 46, 47].

- CLAU, несмотря на высокую эффективность в изученных исследованиях (~70-80%), уступает SLET в безопасности для донорского глаза из-за риска ятрогенной лимбальной недостаточности (5-10%), и его применение оправдано в основном при отсутствии возможности выполнения SLET или CLET [43, 50, 51].

Таким образом, стратегия лечения СЛН при нейротрофическом кератите должна основываться на наличии поражения второго глаза, степени лимбальной недостаточности и доступности специализированного оборудования для приготовления трансплантата. Будущие исследования должны оптимизировать протоколы лимбальных трансплантаций для улучшения их долгосрочных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная стратегия ведения пациентов с НТК требует комплексного подхода, основанного на стадии и тяжести заболевания. Систематизация актуальных методов выявила значительный прогресс в терапии: консервативное лечение все шире включает биологические препараты (аутосорвотку кро-

ви, факторы роста), рекомбинантные нейротрофические факторы и больший спектр традиционных препаратов (слезозаменители и репаранты), в то время как арсенал хирургических методов пополнился эффективными вмешательствами, такими как различные виды кератопластик, невротизация роговицы, пересадка лимбальных клеток.

Применение данных новейших методик существенно расширило возможности лечения пациентов с тяжелыми формами НТК. Ключевыми факторами успешного лечения остаются ранняя диагностика и своевременное назначение адекватной стадийной терапии, что крайне важно для сохранения целостности роговицы. Несмотря на достигнутый прогресс, проведенный анализ выявил необходимость дальнейших масштабных клинических исследований для оптимизации существующих протоколов, оценки долгосрочной эффективности новых методов и повышения доступности современных видов помощи для всех пациентов с нейротрофическим кератитом.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Dua HS, Said DG, Messmer EM, Rolando M, Benitez-Del-Castillo JM, et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2018; 66: 107-131. doi:10.1016/j.preteyeres.2018.04.003
2. Bonini S, Lambiase A, Rama P, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology.* 2000; 107(7): 1347-1352. doi:10.1016/s0161-6420(00)00163-9
3. Darwish T, Brahma A, O'Donnell C, Efron N. Subbasal nerve fiber regeneration after LASIK and LASEK assessed by noncontact esthesiometry and in vivo confocal microscopy: prospective study. *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33(9): 1515-1521. doi:10.1016/j.jcrs.2007.05.023
4. Ozaki K, Terayama Y, Matsuura T. Extended Duration of Hyperglycemia Result in Human-Like Corneal Nerve Lesions in Mice With Alloxan- and Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59(15): 5868-5875. doi:10.1167/iovs.18-25693
5. Zhurova S. Neurotrophic corneal and conjunctival xerosis. *Ophthalmology Reports.* 2014; 7(1): 59-65. Russian (Журова С.Г. Нейротрофический роговично-конъюнктивальный кератит //Офтальмологические ведомости. 2014. Т. 7, № 1. С. 59-65.) doi: 10.17816/OV2014159-65
6. 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
7. Sigelman S, Friedenwald JS. Mitotic and wound-healing activities of the corneal epithelium; effect of sensory denervation. *AMA Arch Ophthalmol.* 1954; 52(1): 46-57. doi: 10.1001/archoph.1954.00920050048005
8. Ruiz-Lozano RE, Hernandez-Camarena JC, Loya-Garcia D, Merayo-Llones J, Rodriguez-Garcia A. The molecular basis of neurotrophic keratopathy: Diagnostic and therapeutic implications. A review. *Ocul Surf.* 2021; 19: 224-240. doi: 10.1016/j.jtos.2020.09.007
9. 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
10. Heigle TJ, Pflugfelder SC. Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. *Cornea.* 1996; 15(2): 135-138. doi: 10.1097/00003226-199603000-00005
11. Bonini S, Aloe L, Bonini S, Rama P, Lamagna A, Lambiase A. Nerve growth factor (NGF): an important molecule for trophism and healing of the ocular surface. *Advances in experimental medicine and biology.* 2002; 506(Pt. A): 531-537. doi: 10.1007/978-1-4615-0717-8_75
12. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond).* 2003; 17(8): 989-995. doi: 10.1038/sj.eye.6700616
13. Mackie IA. Neuroparalytic keratitis. *Current Ocular Therapy.* 1995; 452-454.
14. Egorov EA. Features of dry eye syndrome treatment. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2018; 3: 146-149. Russian (Егоров Е.А. Особенности терапии синдрома «сухого глаза» //РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018; Т. 3, С. 146-149.) doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-146-149

15. Trinh T, Santaella G, Mimouni M, Mednick Z, Cohen E, Sorkin N, et al. Assessment of response to multimodal management of neurotrophic corneal disease. *Ocul Surf.* 2021; 19: 330-335. doi: 10.1016/j.jtos.2020.11.003
16. Brzheskii VV, Radkhuan MR. Relative effectiveness of methods of obturating the lacrimal duct in the treatment of patients with dry eye syndrome. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2019; 135(1): 12-20. Russian (Бржеский В.В., Радхуан М.Р. Сравнительная эффективность методов obturации слезоотводящих путей в лечении пациентов с синдромом сухого глаза //Вестник офтальмологии. 2019; Т. 135, № 1, С. 12-20.) doi: 10.17116/oftalma201913501112
17. Riks IA, Trufanov SV, Boutaba R. Modern approaches to the treatment of meibomian gland dysfunction. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2021; 137(1): 130-136. Russian (Рикс И.А., Труфанов С.В., Бутаба Р. Современные подходы к лечению дисфункции мейбомиевых желез //Вестник офтальмологии. 2021; Т. 137, № 1, С. 130-136.) doi: 10.17116/oftalma2021137011130
18. Witsberger E, Schornack M. Scleral Lens Use in Neurotrophic Keratopathy: A Review of Current Concepts and Practice. *Eye Contact Lens.* 2021; 47(3):144-148. doi: 10.1097/ICL.0000000000000748
19. Rauz S, Saw VP. Serum eye drops, amniotic membrane and limbal epithelial stem cells-tools in the treatment of ocular surface disease. *Cell Tissue Bank.* 2010; 11(1): 13-27. doi: 10.1007/s10561-009-9128-1
20. Semeraro F, Forbice E, Romano V, Angi M, Romano MR, Filippelli ME, et al. Neurotrophic keratitis. *Ophthalmologica.* 2014; 231(4): 191-197. doi: 10.1159/000354380
21. Pozdeeva NA, Domentyeva LN, Vasilyeva AY, Ovchinnikova VN. Using the autologous serum in ocular surface diseases. *Practical medicine.* 2014; 1(77): 111-115. Russian (Поздеева Н.А., Дометьева Л.Н., Васильева А.Ю., Овчинникова В.Н. Применение аутологичной сыворотки при заболеваниях глазной поверхности //Практическая медицина. 2014; № 1(77). С. 111-115.)
22. Mussano F, Genova T, Munaron L, Petrillo S, Erovigni F, Carossa S. Cytokine, chemokine, and growth factor profile of platelet-rich plasma. *Platelets.* 2016; 27(5): 467-471. doi: 10.3109/09537104.2016.1143922
23. Loshkareva AO, Maychuk DY. Use of Platelet-rich Plasma in Patients with Chronic Corneal Erosions. *Modern Technologies in Ophthalmology.* 2016; 4: 131-132. Russian (Лошкарева А.О., Майчук Д.Ю. Применение богатой тромбоцитами плазмы у пациентов с хроническими эрозиями роговицы //Современные технологии в офтальмологии. 2016. № 4. С. 388-393.)
24. Wróbel-Dudzińska D, Alio J, Rodriguez A, Suchodoła-Ratajewicz E, Kosior-Jarecka E, Rymgayfło-Jankowska B, et al. Clinical Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Neurotrophic Corneal Ulcer. *J Ophthalmol.* 2018; 2018: 3538764. doi: 10.1155/2018/3538764
25. Arvola RP, Robciuc A, Holopainen JM. Matrix Regeneration Therapy: A Case Series of Corneal Neurotrophic Ulcers. *Cornea.* 2016; 35(4): 451-455. doi: 10.1097/ICO.0000000000000759
26. Cochener B, Zagnoli C, Hugny-Larroque C, Derrien S. Healing of resistant corneal neurotrophic ulcers using a matrix regenerating agent. *J Fr Ophthalmol.* 2019; 42(2): 159-165. doi: 10.1016/j.jfo.2018.05.009
27. Sheha H, Tighe S, Hashem O, Hayashida Y. Update On Cenergermin Eye Drops In The Treatment Of Neurotrophic Keratitis. *Clin Ophthalmol.* 2019; 13: 1973-1980. doi: 10.2147/OPHT.S185184
28. Deeks ED, Lamb YN. Cenergermin: A Review in Neurotrophic Keratitis. *Drugs.* 2020; 80(5): 489-494. doi: 10.1007/s40265-020-01289-w
29. Pflugfelder SC, Massaro-Giordano M, Perez VL, Hamrah P, Deng SX, Espandar L, et al. Topical Recombinant Human Nerve Growth Factor (Cenergermin) for Neurotrophic Keratopathy: A Multicenter Randomized Vehicle-Controlled Pivotal Trial. *Ophthalmology.* 2020; 127(1): 14-26. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.08.020
30. Roszkowska AM, Inferrera L, Aragona E, Gargano R, Postorino EI, Aragona P. Clinical and instrumental assessment of the corneal healing in moderate and severe neurotrophic keratopathy treated with rh-NGF (Cenergermin). *Eur J Ophthalmol.* 2022; 32(6): 3402-3410. doi: 10.1177/11206721221097584
31. Zagon IS, Klocek MS, Sassani JW, McLaughlin PJ. Use of topical insulin to normalize corneal epithelial healing in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol.* 2007; 125(8): 1082-1088. doi: 10.1001/archophth.125.8.1082
32. Mancini A, Mancini M, Taloni A, Bifezzi L, Romeo MA, Rijillo L, et al. Topical insulin used alone or in combination with drug-depository contact lens for refractory cases of neurotrophic keratopathy. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2024; 36: 102227. doi: 10.1016/j.ajoc.2024.102227
33. Yamada N, Yanai R, Kawamoto K, Nagano T, Nakamura M, Inui M, Nishida T. Promotion of corneal epithelial wound healing by a tetrapeptide (SSSR) derived from IGF-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47(8): 3286-3292. doi: 10.1167/iovs.05-1205
34. Kondo S, Okano Y, Iraha S, Tokunaga S. Substance P- and Insulin-like Growth Factor 1-derived Tetrapeptides for Neurotrophic Keratopathy Related to Leprosy: A Clinical Trial. *Ophthalmol Sci.* 2024; 5(2): 100634. doi: 10.1016/j.xops.2024.100634
35. Gusek-Schneider GC, Erbguth F. Protective ptosis by botulinum A toxin injection in corneal affectations. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1998; 213(1): 15-22. doi: 10.1055/s-2008-1034938
36. Meller D, Pauklin M, Thomasen H, Westekemper H, Steuhl KP. Amniotic membrane transplantation in the human eye. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108(14): 243-248. doi: 10.3238/arztebl.2011.0243
37. Rodríguez-Ares MT, Touriño R, López-Valladares MJ, Gude F. Multilayer amniotic membrane transplantation in the treatment of corneal perforations. *Cornea.* 2004; 23(6): 577-583. doi: 10.1097/01.ico.0000121709.58571.12
38. Kasparova EvgA, Kasparov AA, Sobkova OI, Kasparova EIA, Rozinova VN. A method of treating purulent corneal ulcer in the eyes with neuroparalytical keratitis and lagophthalmos. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2019; 135(5-2): 220225. Russian (Каспарова Евг.А., Каспарова А.А., Собкова О.И., Каспарова Ел.А., Розинова В.Н. Способ лечения гнойной язвы

- роговицы, развившейся на глазах с нейротрофическим кератитом и лагофталмом //Вестник офтальмологии. 2019; Т. 135. № 5-2. С. 220225.) doi: 10.17116/oftalma2019135052220
39. Kymionis GD, Vakalopoulos DG, Chatzea MS, Togka KA, Tsagkogiannis VA, Petrou PC. Allogeneic anterior lens capsule transplantation (ALCT) for the management of HSV neurotrophic keratitis. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2025; 38: 102292. doi: 10.1016/j.ajoc.2025.102292
 40. Bains RD, Elbaz U, Zuker RM, Ali A, Borschel GH. Corneal neurotization from the supratrochlear nerve with sural nerve grafts: a minimally invasive approach. *Plast Reconstr Surg.* 2015; 135(2): 397-400. doi: 10.1097/PRS.0000000000000994
 41. Elbaz U, Bains R, Zuker RM, Borschel GH, Ali A. Restoration of corneal sensation with regional nerve transfers and nerve grafts: a new approach to a difficult problem. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132(11): 1289-1295. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2316
 42. Yelgina SI, Ushakova GA, Nikulina EN. Reproductive system in full-term and preterm newborn girls. *Fundamental and clinical medicine.* 2016; 1(3): 39-45. Russian (Елгина С.И., Ушакова Г.А., Никулина Е.Н. Репродуктивная система доношенных и недоношенных новорожденных девочек //Фундаментальная и клиническая медицина. 2016. Т. 1, № 3. С. 39-45.)
 43. Gushchina MB, Butsan SB, Sergeeva VY, Salikhov KS, Tereshchenko AV, Erokhina EV, Mal'kov SA. Results of neurotrophic keratopathy treatment by direct corneal neurotization. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2023; 3S: 37-48. Russian (Гущина М.Б., Буцан С.Б., Сергеева В.Ю., Салихов К.С., Терещенко А.В., Ерохина Е.В., Мальков С.А. Результаты хирургического лечения нейротрофической кератопатии методом прямой невротизации роговицы // Офтальмохирургия. 2023. № 3S. С. 37-48.) doi: 10.25276/0235-4160-2023-3S-37-48
 44. Kengrunpanich S, Chirapapaisan C, Ngowyutagon P, Chotikavanich S, Sikarinkul R, Taetrongchit N, et al. Comparative analysis of long-term results of three epithelial cell transplantation procedures for treating limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf.* 2024; 32: 71-80. doi: 10.1016/j.jtos.2024.01.003
 45. Sangwan VS, Basu S, MacNeil S, Balasubramanian D. Simple limbal epithelial transplantation (SLET): a novel surgical technique for the treatment of unilateral limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96(7): 931-934. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301164
 46. Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Amemiya T, Kanamura N, Kinoshita S. Transplantation of cultivated autologous oral mucosal epithelial cells in patients with severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88(10): 1280-1284. doi: 10.1136/bjo.2003.038497
 47. Jurkunas UV, Yin J, Johns LK, Li S, Negre H, Shaw KL, et al. Cultivated autologous limbal epithelial cell (CALEC) transplantation: Development of manufacturing process and clinical evaluation of feasibility and safety. *Sci Adv.* 2023; 9(33): eadg6470. doi: 10.1126/sciadv.adg6470
 48. Elalfy M, Elsayah K, Maqsood S, Jordan N, Hassan M, Zaki A, et al. Allogenic Cultured Limbal Epithelial Transplantation and Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation in Limbal Stem Cells Deficiency: A Comparative Study. *Ophthalmology and Therapy.* 2025; 14(2): 413-432. doi: 10.1007/s40123-024-01083-x
 49. Shanbhag SS, Patel CN, Goyal R, Donthinani PR, Singh V, Basu S. Simple limbal epithelial transplantation (SLET): Review of indications, surgical technique, mechanism, outcomes, limitations, and impact. *Indian J Ophthalmol.* 2019; 67(8): 1265-1277. doi: 10.4103/ijo.IJO_117_19
 50. Basu S, Sureka SP, Shanbhag SS, Kethiri AR, Singh V, Sangwan VS. Simple Limbal Epithelial Transplantation: Long-Term Clinical Outcomes in 125 Cases of Unilateral Chronic Ocular Surface Burns. *Ophthalmology.* 2016; 123(5): 1000-1010. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.12.042
 51. Ganger A, Singh A, Kalaivani M, Gupta N, Vanathi M, Mohanty S, Tandon R. Outcomes of surgical interventions for the treatment of limbal stem cell deficiency. *Indian J Med Res.* 2021; 154(1): 51-61. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1139_18

Сведения об авторах:

СОЗУРАКОВА Евгения Алексеевна, канд. мед. наук, преподаватель кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО КемГУ; врач-офтальмолог хирургического отделения № 4, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: edel_86@mail.ru

ЧАЩИН Алексей Павлович, врач-офтальмолог хирургического отделения № 5, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: chaschin99@gmail.com

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор медицинских наук, профессор, директор медицинского института, ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru

Information about authors:

SOZURAKOVA Evgenia Alexeevna, candidate of medical sciences, lecturer, department of internal medicine, Kemerovo State University; ophthalmologist of the surgical department № 4, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: edel_86@mail.ru

CHASHCHIN Alexey Pavlovich, ophthalmologist of the surgical department № 5, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: chaschin99@gmail.com

MOSES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, professor, director of the medical institute, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

RUDAIEVA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru

MOZES Kira Borisovna, assistant of the department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: kbsolo@mail.ru

CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ЕЛГИНА Светлана Ивановна, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а, ФГБОУ ВО КемГМУ

Минздрава России

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: elginas.i@mail.ru