

Нейротрофический кератит. Этиология, патогенез, клинические проявления. Обзор литературы. Часть 1



Е.А. Каспарова



Н.Р. Марченко

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(1):38–45

Нейротрофический кератит (также называемый нейротрофической кератопатией) (НТК) представляет собой дегенеративное заболевание роговицы, сопровождающееся нейрогенным воспалением. Оно обусловлено нарушением чувствительной иннервации тройничного нерва и характеризуется пониженной чувствительностью роговицы и нарушением процесса ее заживления. Вызывающие НТК повреждения тройничного нерва могут происходить на разных уровнях — от ядра до окончаний, расположенных в роговице, и быть обусловлены как глазными, так и системными заболеваниями. К наиболее распространенным причинам можно отнести герпетический кератит, диабет, химические ожоги, ятрогенные травмы при офтальмологических операциях, внутричерепные новообразования, нарушения мозгового кровообращения и нейрохирургические вмешательства. Изменения роговицы включают эпителиопатию (I степень), персистирующую эрозию (II степень), язву и ее осложнения (III степень). Определяющим диагностическим признаком НТК является снижение или потеря чувствительности роговицы. Морфологические характеристики нервов роговицы могут быть исследованы с помощью конфокальной микроскопии.

Ключевые слова: нейротрофический кератит, нейротрофическая кератопатия, эрозия роговицы, язва роговицы, нейрогенное воспаление, расплавление роговицы, нервы роговицы, фактор роста нервов

Для цитирования: Каспарова Е.А., Марченко Н.Р. Нейротрофический кератит. Этиология, патогенез, клинические проявления. Обзор литературы. Часть 1. *Офтальмология*. 2022;19(1):38–45. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-1-38-45>

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

Конфликт интересов отсутствует



Neurotrophic Keratitis. Etiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations. Review. Part 1

E.A. Kasparova, N.R. Marchenko

Research Institute of Eye Diseases

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(1):38–45

Neurotrophic keratitis (also called neurotrophic keratopathy) (NTH) is a degenerative disease of the cornea, accompanied with neurogenic inflammation. It caused by a sensitive innervation loss of the trigeminal nerve and characterized by reduced sensitivity of the cornea and a retardation of its healing process. NTC-causing damage to the trigeminal nerve can occur at different levels—from the nucleus to the terminals located in the cornea, and can be caused by ocular and systemic diseases both. The most common causes include herpetic keratitis, diabetes, chemical burns and iatrogenic injuries during ophthalmic operations, intracranial neoplasms, disorders of cerebral circulation and neurosurgical interventions. Corneal changes include epitheliopathy (grade I), persistent erosion (grade II), ulcer and its complications (grade III). The determining diagnostic sign of NTH is a decrease or loss of corneal sensitivity. The morphological characteristics of the corneal nerves can be studied using confocal microscopy.

Keywords: neurotrophic keratitis, neurotrophic keratopathy, corneal erosion, corneal ulcer, neurogenic inflammation, corneal melting, corneal nerves, nerve growth factor

For citation: Kasparova E.A., Marchenko N.R. Neurotrophic Keratitis. Etiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations. Review. Part 1. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(1):38–45. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-1-38-45>

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, также называемый нейротрофической кератопатией (НТК), представляет собой дегенеративно-воспалительное заболевание роговицы, обусловленное нарушением чувствительной иннервации тройничного нерва (ТН) [1].

Роговица иннервируется глазной ветвью ТН и вегетативными нервами. Нервные пучки входят в роговицу у лимба, идут к центру под передней третью стромы, проникают через боуменову мембрану и образуют густую сеть нервных волокон между боуменовой мембраной и базальным эпителием (суббазальное нервное сплетение) [2]. Большое количество чувствительных нервных окончаний делает роговицу наиболее плотно иннервируемой тканью в теле человека — плотность нервных волокон в роговице в 40 раз больше, чем в пульпе зуба, и в 400 раз больше, чем в коже [3, 4]. Большинство сенсорных нервных волокон, иннервирующих роговицу, имеют полимодальные ноцицептивные окончания, которые активируются повреждающими уровнями воздействия механической энергии, тепла, химических раздражителей либо эндогенных медиаторов, высвобождаемых измененной тканью роговицы и воспалительными клетками [1].

Нервные волокна роговицы играют ключевую роль в поддержании нормального функционирования глазной поверхности, запуская защитные рефлексы при повреждении роговицы и обеспечивая ее трофическими факторами. Денервация роговицы приводит к снижению жизнеспособности, метаболизма и митоза эпителиальных клеток, что в дальнейшем становится причиной цитопатических изменений эпителия (внутриклеточный отек, потеря микроворсинок) и аномального развития

базальной мембраны [3]. При этом отмечается нарушение процессов заживления, развиваются точечная эпителиопатия, персистирующие дефекты эпителиального слоя и язва роговицы [5].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность НТК сложно оценить вследствие того, что это заболевание не является самостоятельным, а представляет собой осложнение других патологических процессов, как локализованных, так и системных. Sacchetti и соавт. экстраполировали сведения о двух наиболее распространенных заболеваниях, приводящих к развитию НТК: герпетического кератита (частота 1,22/10 000) и послеоперационного повреждения ТН и его ветвей (частота 0,02/10 000) соответственно. Общую частоту НТК авторы оценили как 1,6/10 000 [6].

НТК развивается в среднем в 6 % случаев герпетического кератита, имеющего распространенность 149/100 000 [7], и в 12,8 % случаев кератита, вызванного вирусом опоясывающего герпеса (соответственно 26/100 000) [8].

Распространенность НТК после нейрохирургических вмешательств, выполненных для лечения невралгии тройничного нерва, составляет 1,5/10 000, оценивается как 0,02/10 000) [9]. Развитие НТК является осложнением этих операций и связано с частичным или полным повреждением волокон тройничного нерва, что происходит примерно в 2,8 % операций.

К другим распространенным состояниям, при которых может развиваться НТК, относятся длительное ношение контактных линз, химические ожоги, реже — внутричерепные объемные процессы, рассеянный склероз и лепра. До настоящего времени распространенность НТК в этих случаях не оценена [1].

E.A. Kasparova, N.R. Marchenko

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

Neurotrophic Keratitis. Etiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations. Review. Part 1

Широкое использование рефракционных операций привело к появлению новой разновидности НТК — синдрому нейропатического сухого глаза. Это заболевание сочетает проявления НТК и синдрома сухого глаза. Частота его варьирует от 2–5 до 30 % в зависимости от региона [1, 10].

ЭТИОЛОГИЯ

НТК развивается при заболеваниях, нарушающих проводимость тройничного нерва на любом уровне: ядра, проводящего пути, ганглия (гассерова узла) или иннервирующего роговицу сегмента его I ветви [11].

Наиболее распространенными заболеваниями, приводящими к снижению чувствительности роговицы, являются инфекции, вызванные простым и опоясывающим герпесом. При герпетическом кератите было продемонстрировано значимое снижение плотности суббазальных нервных сплетений [12].

Операции на роговице, такие как LASIK, кератопластика и разрезы роговицы при экстракции катаракты, также могут нарушать иннервацию роговицы и вызывать НТК. После операции регенерация нервов и восстановление чувствительности роговицы происходят постепенно в течение нескольких месяцев [13].

Другими предпосылками к развитию НТК являются травмы, ожоги, дистрофии роговицы, ношение контактных линз и длительное использование местных лекарственных препаратов (анестетиков, нестероидных противовоспалительных и противовирусных препаратов, бета-блокаторов, гипотензивных средств, антибиотиков) [6, 14].

Операции, направленные на лечение невралгии ТН (микросудистая декомпрессия, баллонная компрессия, радиочастотная термокоагуляция и радиохирurgia гамма-ножом) также могут вызывать его необратимое повреждение с последующей потерей чувствительности роговицы [9].

Другими, менее частыми причинами повреждения ТН являются внутричерепные и орбитальные опухоли, аневризмы, инсульт и травмы головы [5, 6]. При сопутствующем параличе лицевого нерва развивается лагофтальм, и к потере чувствительности роговицы присоединяется экспозиционная кератопатия, усугубляющая НТК. При данном состоянии, несмотря на интенсивное лечение, часто развиваются персистирующие эрозии, язвы (в том числе гнойные), стромальный лизис и перфорации роговицы [15].

При системных заболеваниях, таких как сахарный диабет (СД), рассеянный склероз и лепра, наблюдается снижение чувствительности роговицы и развитие НТК. Недавние исследования у пациентов с СД методом конфокальной микроскопии (КМ) показали связь между уровнями гликозилированного гемоглобина и снижением плотности нервных волокон роговицы, а также нарушением их хода и структуры [16, 17]. Периферическая панретинальная фотокоагуляция при пролиферативной

диабетической ретинопатии нередко усугубляет уже существующий НТК [18].

Длительная системная терапия нейролептиками и антигистаминными препаратами также может вызывать развитие НТК. Редкие врожденные заболевания сопровождаются НТК (синдром Райли — Дея, синдром Мебиуса, синдром Гольденхара — Горлина и врожденная анестезия роговицы) [6].

ПАТОГЕНЕЗ

Роговичные нервы и эпителиальные клетки симбиотически связаны и поддерживают жизнеспособность друг друга. Нервы роговицы выделяют множество эпителиотропных нейропептидов (вещество P, кальцитонин-ген-связанный пептид, ацетилхолин, норадреналин, серотонин, нейропептид Y и вазоактивный интестинальный пептид), которые поддерживают гомеостаз и целостность роговицы, способствуя пролиферации, миграции, адгезии и дифференцировке клеток роговичного эпителия. Клетки эпителия роговицы, в свою очередь, высвобождают растворимые нейротрофины (фактор роста нервов (ФРН), цилиарный нейротрофический фактор, глиальный нейротрофический фактор (ГНФ), эпидермальный фактор роста (ЭФР), нейротрофический фактор головного мозга (НФГМ)), способствующие росту и жизнеспособности нервных волокон. Они являются основными агентами взаимодействия между эпителием и нервами роговицы, что играет ведущую роль в поддержании стабильности и заживлении роговицы [2]. ФРН, ГНФ, их рецепторы TrkA и GFRA-1, а также НФГМ могут играть важную роль в поддержании функции стволовых клеток эпителия в области лимба роговицы [19]. Взаимодействия между эпителием и нервами особенно важны для естественного обновления клеток роговицы и ее заживления после травм.

ФРН был открыт в начале 1950-х годов Ритой Леви-Монтальчини и Стэнли Коэном, открытие было удостоено Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1986 г. ФРН представляет собой нейротрофин, способствующий ветвлению как интактных, так и поврежденных нервных волокон. ФРН стимулирует трофику и устраняет последствия повреждения периферических роговичных нервов [20]. Роговица человека вырабатывает ФРН и экспрессирует высокоаффинные рецепторы к нему. Этот фактор играет важную роль в поддержании структурной целостности и нормального функционирования глазной поверхности, стимулируя пролиферацию и жизнеспособность как эпителия, так и нервных волокон [21]. По данным исследований *in vivo*, после травмы эпителия наблюдается нарастание концентрации ФРН, а инстилляции ФРН ускоряют процессы заживления роговицы [22].

Чувствительные нервы роговицы реагируют на механические, химические и термические раздражители по двум рефлекторным дугам: моторной, запускающей

мигательные движения, и вегетативной, стимулирующей слезопродукцию. Снижение чувствительности роговицы нарушает эти рефлексы и приводит к изменению секреции и снижению стабильности слезной пленки [23].

Уменьшение секреции слезной жидкости и снижение жизнеспособности эпителиальных клеток могут стать причиной уменьшения количества нейротрофинов на поверхности глаза, в частности ФРН, который необходим для развития и поддержания жизнедеятельности симпатических и сенсорных нейронов, а также для обеспечения регенерации [24]. Изменения слезной пленки, усугубляемые потерей микроворсинок эпителия роговицы, уменьшают увлажнение глазной поверхности. При этом роговица становится уязвима к повреждениям и плохо восстанавливается после них [1, 23]. Замедление митоза приводит к торможению центростремительного движения эпителиальных клеток от лимба и ускоряет их гибель в центральной зоне. Это объясняет частое центральное расположение эпителиопатии и дальнейшее развитие изъязвления роговицы [1].

НТК сопровождается воспалением, имеющим нейрогенное происхождение. Нервные окончания соприкасаются с макрофагами — клетками Лангерганса, также называемыми дендритными клетками. Таким образом, нервная система взаимодействует с иммунной *in vivo*. Нейропептиды, выделяемые ноцицепторами, вызывают дегрануляцию и выработку провоспалительных цитокинов в дендритных клетках. Раздражение ноцицепторов, следовательно, способно провоцировать местную воспалительную реакцию [25]. Недавно полученные данные указывают на то, что между нервной и иммунной системами осуществляется тесное взаимодействие [1]. Первичные сенсорные нейроны, по-видимому, участвуют в поддержании иммунной привилегированности роговицы. Более того, сенсорные нейропептиды, секретлируемые полимодальными ноцицептивными нервными окончаниями (вещество Р и кальцитонин-ген-связанный пептид), способствуют развитию воспалительной реакции после повреждения ткани. Данный процесс получил название нейрогенного воспаления [26].

По мнению H.S. Dua и соавт., потеря трофического влияния эпителия повышает чувствительность нервов к повреждению и провоцирует их дисфункцию, создавая порочный круг: испарение слезы — чрезмерная стимуляция ноцицепторов — нейрогенное воспаление — повреждение эпителия — дальнейшее раздражение нервных окончаний — усиление воспаления [1].

Снижение слезопродукции является основной причиной замедления обновления слезы с последующим накоплением токсических агентов и провоспалительных цитокинов на поверхности глаза, что также может быть фактором развития воспаления [1].

Гиперосмолярность слезы при НТК индуцирует апоптоз клеток эпителия и воспаление в сочетании с повышенной экспрессией матриксных металлопротеиназ (ММП) [27]. Эти коллагенолитические ферменты

(особенно ММП-2 и -9) продуцируются эпителием и кератоцитами. Дисбаланс между активаторами и ингибиторами ММП является основным фактором прогрессирования и хронизации изъязвления стромы и расплавления коллагена, что в итоге приводит к перфорации роговицы [28].

Отмечается потеря целого ряда антимикробных пептидов, которые в норме присутствуют в слезной пленке и активно секретируются эпителием роговицы и конъюнктивы [29]. Таким образом, создаются условия для микробной инвазии и инфекции.

Механизм развития НТК представляется следующим [1].

А. Снижается или прекращается секреция слезной жидкости, слезная пленка становится более тонкой и нестабильной. Распределение муцина по поверхности глаза изменяется и становится неравномерным. Меняется баланс факторов роста, цитокинов, антимикробных пептидов и ионов, что отрицательно влияет на гомеостаз эпителия. Уменьшается защитная способность слезной жидкости.

Б. Из-за недостатка трофических нейромедиаторов замедляются процессы митоза и созревания эпителиальных клеток в области лимба, а также их центростремительная миграция. Это приводит к накоплению в центре роговицы более «старых», менее жизнеспособных клеток, готовых к эксфолиации и обладающих плохой способностью к смачиванию и легко повреждающиеся во время моргания. Изменения слезной пленки и отсутствие трофических факторов приводят к неровности эпителия и придают ему сероватый оттенок, что может сказаться на качестве и остроте центрального зрения.

В. Продолжительное повреждение эпителия приводит к его хронической нестабильности — утрате плотных межклеточных контактов, а также повышает риск адгезии бактерий.

Г. Развиваются эпителиальные дефекты, характеризующиеся центральной локализацией, скрученными границами. Края дефекта состоят из клеток, не способных прикрепиться к базальной мембране, возможно, покрытой денатурированными муцинами, которые больше не выводятся из-за отсутствия достаточной секреции слезной жидкости.

Д. Вследствие сухости глазной поверхности, действия воспалительных цитокинов и незаживающего дефекта нижележащая строма подвергается деструктивному действию матриксных металлопротеиназ, что приводит к лизису стромы роговицы [30].

Е. Степень и прогрессирование повреждения стромы определяются балансом между активаторами и ингибиторами протеаз. Патологическое заживление приводит к неадекватному отложению коллагена, рубцеванию, снижению прозрачности и грубым нарушениям зрения.

Ж. Прогрессирование заболевания и сохраняющаяся активность металлопротеиназ приводят к перфорации

роговицы. В итоге происходит утрата функции и необратимое повреждение структур глаза [31].

Патогенез НТК, связанного с герпетическим кератитом, имеет свои особенности. Рецидивирующий кератит, обусловленный вирусом простого герпеса, приводит к стойким дефектам эпителия роговицы, локализующимся на стороне пути пролегания пораженного тройничного нерва. Односторонний кератит, вызванный вирусом простого или опоясывающего герпеса, сопряжен с двусторонней утратой нервных рецепторов роговицы и ее инфильтрацией дендритными клетками [12, 32, 33]. Полученные данные подтверждаются результатами исследований на кроликах с односторонней аксотомией тройничного нерва и двусторонней утратой нервов роговицы и ее инфильтрацией иммунными клетками [34, 35]. Это свидетельствует о том, что одностороннее поражение (центральных) путей тройничного нерва может вызывать двустороннюю реакцию, вероятно, в виде нейрогенного воспаления. Несмотря на то что у пациентов клинические проявления являются преимущественно односторонними, в некоторых случаях и другой глаз может быть поражен НТК, не сопровождающейся клиническими проявлениями. Пока не известно, приведет ли лечение пораженного глаза к разрешению изменений в другом глазу.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

В связи с нарушенной чувствительностью роговицы пациенты с НТК редко испытывают симптомы дискомфорта или боль. Основными жалобами являются размытость изображения и снижение зрения из-за нестабильности эпителия [36]. На ранней стадии заболевания отмечаются светобоязнь, сухость и снижение частоты моргания. Симптомы обычно усиливаются при наличии неблагоприятных факторов, таких как продолжительная работа за компьютером, поток горячего воздуха, кондиционер, авиаперелеты [1].

Если при синдроме сухого глаза клиническая картина определяется дефицитом и/или нарушением состава слезы, то при НТК эти отклонения — только одно из многочисленных звеньев цепи патогенеза. В связи с этим данные признаки НТК сходны с проявлениями синдрома сухого глаза, такими как быстрый разрыв слезной пленки, узкий слезный мениск и точечное окрашивание нижней трети конъюнктивы и роговицы флуоресцеином. Данное состояние известно как поверхностный точечный кератит (ПТК). При НТК, развившемся после лазерной рефракционной хирургии, ПТК локализуется в центральной части роговицы и может то усиливаться, то ослабевать [37, 38].

Отмечается также снижение и неравномерность частоты моргания, которая в норме составляет 17 морганий в минуту [39]. Блеск роговицы уменьшается, эпителий становится мутным и неровным. По мере увеличения степени тяжести заболевания мелкие эрозии эпителия

сливаются и увеличиваются в размерах, в результате этого образуется крупный эпителиальный дефект, обычно располагающийся в центре роговицы. Процесс заживления дефекта протекает медленно и зачастую не приводит к полной эпителизации. По мере заживления и многократного смывания эпителия область дефекта меняется: со временем он становится стойким (персистирующий эпителиальный дефект, ПЭД), а его края — непрозрачными и скрученными. Эпителий по периметру дефекта неплотно прикреплен к нижележащему слою боуеновой мембраны, о чем свидетельствует просачивание красителя флуоресцеина под эпителий по краю дефекта. Обнаженная строма подвергается действию протеаз, что вызывает ее лизис и может привести к перфорации [1].

Патогномичным клиническим признаком заболевания считается снижение или отсутствие чувствительности роговицы. Однако в некоторых случаях на ранних стадиях заболевания возможна гиперестезия роговицы вследствие aberrантной регенерации и гиперрегенерации нервов [40].

КЛАССИФИКАЦИЯ НТК

В 1995 г. I.A. Mackie предложил классификацию НТК, ставшую к настоящему времени наиболее употребляемой [5]. H.S. Dua в 2018 г. выделил три степени тяжести НТК (легкую, средней тяжести и тяжелую), в целом соответствующие стадиям НТК по Mackie [1].

I стадия характеризуется наличием точечной кератопатии, отеком эпителия роговицы и его гиперплазией. Отмечается окрашивание нижней части конъюнктивы бенгальским розовым и точечное окрашивание эпителия роговицы флуоресцеином, повышенная вязкость слезы, уменьшенное время разрыва слезной пленки. Эта стадия может стать хронической, что приводит к поверхностной васкуляризации роговицы [5, 41].

II стадия характеризуется рецидивирующим или персистирующим дефектом эпителия, расположенным в центре или парацентрально в верхней половине роговицы. Дефект эпителия обычно горизонтально вытянут, имеет овальную или круглую форму; часто окружен утолщенным эпителием, завернутым внутрь напоподобие валика. Наблюдается отек стромы со складками десцеметовой мембраны, иногда взвесь воспалительных клеток в передней камере или даже стерильный гипопион [5, 42].

При **III стадии** наблюдается язва роговицы. Стромальный лизис является отличительной чертой этой стадии и может прогрессировать до истончения и перфорации роговицы. Вследствие нарушения чувствительности язва роговицы протекает с минимальными болевыми ощущениями или без них; возможно снижение зрения [5, 42]. Воспаление, вторичная инфекция и нерациональное использование кортикостероидов способствуют стромальному лизису и повышают риск перфорации [27].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НТК

Оценка чувствительности роговицы является основой диагностики НТК. В условиях амбулаторного приема чувствительность роговицы оценивают, прикасаясь волокном ваты к роговице обоих глаз. При этом следят за реакцией пациента и сравнивают реакцию обоих глаз. Пациенты с НТК обычно реже моргают и менее чувствительны к прикосновению к роговице [1]. Более тонкие исследования чувствительности роговицы проводят с помощью специальных градуированных волосков (метод Фрея — Самойлова), альгезиметров и кератоэстезиометров [43].

Волосковый метод определения тактильной чувствительности роговицы альгезиметром Радзиховского состоит в последовательном касании 13 точек роговицы тремя (с силой 0,3; 1 и 10 г на 1 мм³) или четырьмя (добавляют волосок с силой 3 г на 1 мм³) волосками. В норме волосок, давление которого составляет 0,3 г/мм³, ощущается в 7–8 точках, 1 г/мм³ — в 11–12 точках, а волосок, оказывающий давление 10 г/мм³, вызывает не только тактильные, но и болевые ощущения. Данный метод прост и доступен, но не лишен недостатков: невозможны стандартизация и стерилизация волосков, а также определение величины порогового восприятия [43].

Чувствительность роговицы может быть определена с помощью контактного эстезиометра Коше — Бонне или бесконтактного газового эстезиометра Бельмонта (БГЭБ). С помощью эстезиометра Коше — Бонне чувствительность роговицы оценивают по субъективной реакции пациента на выступающую нейлоновую нить разной длины, которой касаются роговицы; ее длину изменяют с 60 до 5 мм, что сопровождается соответствующим изменением силы с 11 до 200 г/мм² [44].

Работа БГЭБ основана на стимуляции роговицы откалиброванным выбросом газа из расположенного рядом с ней инжектора и анализе реакции пациента в виде моргания. Этот прибор позволяет оценивать различные компоненты чувствительности роговицы — механическую, химическую и термическую — путем изменения скорости потока, температуры и состава газа (концентрации CO₂). Метод хорошо воспроизводим, а благодаря его бесконтактному характеру более безопасен по сравнению с контактными методами [45, 46].

Конфокальная микроскопия (КМП) *in vivo* позволяет выполнять качественную и количественную оценку состояния нервов роговицы. Непосредственная визуализация нервов обеспечивает возможность определения плотности, извилистости, толщины, отражательной способности нервов. Учитываются признаки отклонений от нормы, такие как образование петель, скручивание, неравномерность диаметра, наличие «конусов роста» и усечение («тупиковые ветви») [17].

КМП имеет важное прогностическое значение. При частичном поражении тройничного ганглия либо преганглионарных поражениях чувствительность

роговицы может быть пониженной или отсутствовать, однако визуализируется нормальное суббазальное сплетение, сохраняющее анатомическую связь с ганглием и трофические функции. У таких пациентов обычно отмечается НТК легкой степени. При полном разрушении ганглия или постганглионарных повреждениях нерва определяется разрежение или отсутствие суббазального нервного сплетения, потеря чувствительности роговицы и повышение риска развития НТК средней или тяжелой степени [47].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Синдром сухого глаза, осложнения, связанные с использованием контактных линз, блефарит, кератоконъюнктивит, дефицит лимбальных стволовых клеток, экспозиционная кератопатия, лучевая кератопатия, токсические эффекты препаратов местного действия и консервантов, а также постоянное расчесывание глаз относятся к числу состояний, имеющих общие черты с НТК, и являются отдельными нозологическими формами, если не отмечается нарушение чувствительности роговицы. В последнем случае устанавливается диагноз НТК [1].

С другой стороны, «нейротрофический компонент» может сопровождать течение многочисленных заболеваний и травм роговицы и оставаться нераспознанным на фоне их проявлений. В таких ситуациях следует ориентироваться на исследование чувствительности роговицы и анализ клинической динамики (отрицательный эффект от применения лекарственных средств, длительное течение заболевания, персистенция и прогрессирование эпителиальных и стромальных дефектов при минимальной активности воспаления) [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НТК представляет собой пример дегенерации роговицы, сопровождающейся хроническим нейрогенным воспалением, причиной которой является нарушение иннервации роговицы.

Поверхность роговицы, не обладающая достаточной чувствительной иннервацией, подвержена риску развития НТК, проявляющемуся эпителиальными дефектами, стромальным лизисом и последующей перфорацией роговицы при отсутствии своевременного и соответствующего лечения. Существует множество причин гипестезии роговицы, однако герпетические инфекции и повреждение ТН являются наиболее распространенными.

Эпителиальные дефекты могут возникать даже при отсутствии явного повреждения. Первоначальное обследование направлено на обнаружение гипестезии и поиск основной причины потери чувствительности роговицы с особым вниманием потенциальной патологии центральной нервной системы. При отсутствии очевидной причины следует учитывать влияние лекарственных средств, нарушающих чувствительность роговицы.

Сухость и нарушения зрения являются главными симптомами НТК, а основным патогномичным клиническим признаком заболевания считается снижение или отсутствие чувствительности роговицы, вследствие этого пациент может не ощущать эпителиальные и стромальные дефекты. В большинстве случаев глаз остается спокойным, смешанная и перикорнеальная инъекция возможны при присоединении инфекции или очень активном воспалительном процессе. При I стадии НТК возможна кратковременная гиперестезия роговицы, а также невралгические боли, однако впоследствии развивается типичное снижение или потеря чувствительности роговицы и безболевого течения НТК.

Исследование чувствительности роговицы играет ключевую роль в выявлении и диагностике НТК. В клинической практике исследование чувствительности не всегда проводят в плановом порядке. Качественный тест (касание роговицы хлопковой нитью) весьма прилизителен и несет риск инфицирования роговицы.

В результате этого определение чувствительности роговицы до настоящего времени вызывает сложности у офтальмологов.

Объективный анализ состояния нервов роговицы стал возможен при введении в клиническую практику конфокальной микроскопии (КФМ) роговицы. Оценивают плотность, а также качественные показатели (ход, диаметр, равномерность) нервов роговицы. Определяемое при КФМ состояние суббазального нервного сплетения позволяет разграничить пре- и постганглионарные поражения тройничного нерва и является ценным прогностическим признаком при НТК.

При дифференциальной диагностике учитывают другие причины развития эпителиопатий, эрозий и язв роговицы. Ключевыми факторами считаются отсутствие болевых ощущений, «спокойный» глаз, длительное прогрессирующее течение процесса.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dua H.S., Said D.G., Messmer E.M., Rolando M., Benitez-Del-Castillo J.M., Hosain P.N., Shortt A.J., Geerling G., Nubile M., Figueiredo F.C., Rauz S., Mastropasqua L., Rama P., Baudouin C. Neurotrophic keratopathy. *Prog. Retin. Eye Res.* 2018 Sep;66:107–131. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.003
- 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.
- Sigelman S., Friedenwald J.S. Mitotic and wound healing activities of the corneal epithelium: effect of sensory denervation. *Arch Ophthalmol.* 1954;52:46–57.
- Simone S. De ricerche sul contenuto in acqua totale ed in azoto totale della cornea di coniglio in condizione di cheratite neuroparalitica sperimentale. *Arch Ottalmol.* 1958;62:151.
- Mackie I.A. Neuroparalytic keratitis. In: Fraunfelder F., Roy F.H., Meyer S.M., editors. *Current Ocular Therapy*. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders; 1995.
- Sacchetti M., Lambiase A., Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clin. Ophthalmol.* 2014;8:571–579. DOI: 10.2147/OPTH.S45921
- Labetoulle M., Auquier P., Conrad H., Crochard A., Daniloski M., Bouee S., El Hasnaoui A., Colin J. Incidence of herpes simplex virus keratitis in France. *Ophthalmology.* 2005;112:888–895.
- Dworkin R.H., Johnson R.W., Breuer J., Gnann J.W., Levin M.J., Backonja M., Betts R.F., Gershon A.A., Haanpaa M.L., McKendrick M.W., Nurmikko T.J., Oaklander A.L., Oxman M.N., Pavan-Langston D., Petersen K.L., Rowbotham M.C., Schmdader K.E., Stacey B.R., Tyring S.K., van Wijck A.J., Wallace M.S., Wasilew S.W., Whitley R.J. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin. Infect. Dis.* 2007;44 (Suppl. 1):S1–S26.
- Bhatti M.T., Patel R. Neuro-ophthalmic considerations in trigeminal neuralgia and its surgical treatment. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2005;16:334–340.
- Azuma M., Yabuta C., Fraunfelder F.W., Shearer T.R. Dry Eye in LASIK Patients. *BMC Res Notes.* 2014;7:420. DOI: 10.1186/1756-0500-7-420
- Versura P., Giannaccare G., Pellegrini M., Sebastiani S., Campos E.C. Neurotrophic keratitis: current challenges and future prospects. *Eye Brain.* 2018;10:37–45. DOI: 10.2147/EB.S117261
- Hamrah P., Cruzat A., Dastjerdi M.H., Zheng L., Shahatit B.M., Bayhan H.A., Dana R., Pavan-Langston D. Corneal sensation and subbasal nerve alterations in patients with herpes simplex keratitis: an in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology.* 2010;117(10):1930–1936. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.07.010
- Lee B.H., McLaren J.W., Erie J.C., Hodge D.O., Bourne W.M. Reinnervation in the cornea after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(12):3660–3664.
- Semeraro F., Forbice E., Romano V. Neurotrophic keratitis. *Ophthalmologica.* 2014;231(4):191–197. DOI: 10.1159/000354380
- Каспарова Евг.А., Каспаров А.А., Собокова О.И., Каспарова Е.А., Розина В.Н. Способ лечения гнойной язвы роговицы, развившейся на глазах с нейротрофическим кератитом и лагофтальмом. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(5) ч. 2:220–225. [Kasparova Evg.A., Kasparov A.A., Sobkova O.I., Kasparova E.A., Rozina V.N. A method of treating purulent corneal ulcers that have developed in the eyes with neurotrophic keratitis and lagophthalmos. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii* 2019;135(5) p. 2:220–225 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2019135052220
- Tavakoli M., Marshall A., Pitceathly R. Corneal confocal microscopy: a novel means to detect nerve fibre damage in idiopathic small fibre neuropathy. *Exp Neurol.* 2010;223(1):245–250. DOI: 10.1016/j.exjneuro.2009.08.033
- Аветисов С.Э., Черненко Н.А., Сурнина З.В., Ахмеджанова Л.Т., Фокина А.С., Строчков И.А. Возможности ранней диагностики диабетической полинейропатии на основе исследования нервных волокон роговицы. *Вестник офтальмологии* 2020;136(5):155–162. [Avetisov S.E., Chernenkova N.A., Curnina Z.V., Ahmedzhanova L.T., Fokina A.S., Strokov I.A. The possibilities of early diagnosis of diabetic polyneuropathy based on the study of corneal nerve fibers. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii* 2020;136(5):155–162 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2020136052155
- Banerjee P.J., Chandra A., Sullivan P.M., Charteris D.G. Neurotrophic corneal ulceration after retinal detachment surgery with retinectomy and endolaser: a case series. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(6):750–752. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.280
- Qi H., Chuang E.Y., Yoon K.C., de Paiva C.S., Shine H.D., Jones D.B., Pflugfelder S.C., Li D.Q. Patterned expression of neurotrophic factors and receptors in human limbal and corneal regions. *Mol. Vis.* 2007;13:1934–1941.
- Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science.* 1987;237(4819):1154–1162.
- 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. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506(Pt A):531–537. DOI: 10.1007/978-1-4615-0717-8_75
- Lambiase A., Manni L., Bonini S., Rama P., Micera A., Aloe L. Nerve growth factor promotes corneal healing: structural, biochemical, and molecular analyses of rat and human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(5):1063–1069.
- Heigle T.J., Pflugfelder S.C. Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. *Cornea.* 1996;15(2):135–138.
- Sacchetti M., Lambiase A. Neurotrophic factors and corneal nerve regeneration. *Neural Regen Res.* 2017;12(8):1220–1224. DOI: 10.4103/1673-5374.213534
- Hosoi J., Murphy G.F., Egan C.L., Lerner E.A., Grabbe S., Asahina A., Gransstein R.D. Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature.* 1993;363:159–163.
- Belmonte C., Acosta M.C., Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp. Eye Res.* 2004;78:513–525. DOI: 10.1016/j.exer.2003.09.023
- Baudouin C., Aragona P., Messmer E.M., Tomlinson A., Calonge M., Boboridis K.G., Akova Y.A., Geerling G., Labetoulle M., Rolando M. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul. Surf.* 2013;11:246–258. DOI: 10.1016/j.jtos.2013.07.003
- Fini M.E., Cook J.R., Mohan R. Proteolytic mechanisms in corneal ulceration and repair. *Arch. Dermatol. Res.* 1998;290 (Suppl. 1):S12–S23.
- Mohammed I., Said D.G., Dua H.S. Human antimicrobial peptides in ocular surface defense. *Prog. Retin. Eye Res.* 2017;61:1–22. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.03.004
- Pflugfelder S.C., Farley W., Luo L., Chen L.Z., de Paiva C.S., Olmos L.C., Li D.Q., Fini M.E. Matrix metalloproteinase-9 knockout confers resistance to corneal epithelial barrier disruption in experimental dry eye. *Am. J. Pathol.* 2005;166:61–71. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62232-8
- Chotikavanich S., de Paiva C.S., de Li Q., Chen J.J., Bian F., Farley W.J., Pflugfelder S.C. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009;50:3203–3209. DOI: 10.1167/iiov.08-2476
- Hamrah P., Cruzat A., Dastjerdi M.H., Prüss H., Zheng L., Shahatit B.M., Bayhan H.A., Dana R., Pavan-Langston D. Unilateral herpes zoster ophthalmicus results in bilateral corneal nerve alteration: an in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology* 2013;20:40–47. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.07.036
- Cavalcanti B.M., Cruzat A., Sahin A., Pavan-Langston D., Samayoa E., Hamrah P. In vivo confocal microscopy detects bilateral changes of corneal immune cells and

- nerves in unilateral herpes zoster ophthalmicus. *Ocul. Surf.* 2018;16:101–111. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.09.004
34. Yamaguchi T., Turhan A., Harris D.L., Hu K., von Andrian H.P.U., Hamrah P. Bilateral nerve alterations in a unilateral experimental neurotrophic keratopathy model: a lateral conjunctival approach for trigeminal axotomy. *PLoS One* 2013;14:e70908. DOI: 10.1371/journal.pone.0070908
 35. Yamaguchi T., Hamrah P., Shimazaki J. Bilateral alterations in corneal nerves, dendritic cells, and tear cytokine levels in ocular surface disease. *Cornea* 2016;35(Suppl.1):S65–S70. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000989
 36. Bonini S., Rama P., Olzi D., Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond)* 2003;17:989–995.
 37. Alio J.L., Pastor S., Ruiz-Colecha J., Rodriguez A., Artola A. Treatment of ocular surface syndrome after LASIK with autologous platelet-rich plasma. *J Refract Surg.* 2007;23(6):617–619.
 38. Ambrósio R. Jr, Tervo T., Wilson S.E. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg.* 2008;24(4):396–407. DOI: 10.3928/1081597X-20080401-14
 39. Bentivoglio A.R., Bressman S.B., Cassetta E., Carretta D., Tonali P., Albanese A. Analysis of blink rate patterns in normal subjects. *Mov Disord.* 1997;12(6):1028–1034. DOI: 10.1002/mds.870120629
 40. Al-Aqaba M.A., Otri A.M., Fares U., Miri A., Dua H.S. Organization of the regenerated nerves in human corneal grafts. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(1):29–37.e4. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.06.006
 41. Zabel R., Mintsoulis G. Hyperplastic precorneal membranes. Extending the Spectrum of Neurotrophic Keratitis. *Cornea.* 1989;8(4):247–250.
 42. Cavanagh H.D., Colley A.M., Pihlaja D.J. Persistent corneal epithelial defects. *Int Ophthalmol Clin* 1979;19(2):197–206.
 43. Радзиховский Б.Л., Лучик В.И. Чувствительность роговицы и ее диагностическое значение в патологии глаза и организма. Киев: Здоров'я, 1974:11–21. [Radzihovskiy B.L., Luchik V.I. Corneal sensitivity and its diagnostic significance in the pathology of the eye and the body. Kiev: Zdorov'e. 1974:11–21 (In Russ.).]
 44. Golebiowski B., Papas E., Stapleton F. Assessing the sensory function of the ocular surface: implications of use of a non-contact air jet aesthesiometer versus the Cochet-Bonnet aesthesiometer. *Exp Eye Res.* 2011;92(5):408–413. DOI: 10.1016/j.exer.2011.02.016
 45. Belmonte C., Acosta M.C., Schmelz M., Gallar J. Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO2 esthesiometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(2):513–519.
 46. Tesón M., Calonge M., Fernández I., Stern M.E., González-García M.J. Characterization by Belmonte's gas esthesiometer of mechanical, chemical, and thermal corneal sensitivity thresholds in a normal population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(6):3154–3160. DOI: 10.1167/iovs.11-9304
 47. Dhillon V.K., Elalfy M.S., Al-Aqaba M., Gupta A., Basu S., Dua H.S. Corneal hypoesthesia with normal sub-basal nerve density following surgery for trigeminal neuralgia. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(1):e6–10. DOI: 10.1111/aos.12697

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Каспарова Евгения Аркадьевна
кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-8594-2395>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Марченко Николай Ростиславович
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6945-237X>

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Kasparova Evgeniya A.
PhD, Leading Research Officer of the optical media of the eye pathology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Marchenko Nikolay R.
PhD, Research Officer of the optical media of the eye pathology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation



ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
Комплексные поставки
оборудования по стандартам
оснащения врачебных кабинетов
и ЛПУ по приказам Минздрава

**ВЫСОКОЕ КАЧЕСТВО
ВЫГОДНЫЕ УСЛОВИЯ**

- Авторефкератометры
- Пневмотонометры
- Периметры
- Фундус-камеры
- Щелевые лампы
- Ультразвуковые аппараты
- Рабочие места офтальмолога
- Лечебное оборудование

Опыт работы с 1992 года
Более 2 000 клиентов
Лизинг
Участие в аукционах



г.Москва, Научный проезд, д.8, стр.1
+7 495 334 7344, www.vidacom.ru