

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV79199>

Научная статья

Нейротрофическая кератопатия и синдром Валленберга – Захарченко: клинический случай



© М.Б. Эзугбая¹, С.Ю. Астахов¹, И.А. Рикс¹, С.С. Папанян¹, Р. Бутаба¹, Ю.Г. Михальченко², А.Р. Якушенко¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

² Клиника «Скандинавия», ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. В 1824 г. F. Magendie впервые описал дегенеративные изменения роговицы после пересечения тройничного нерва. Нейротрофическая кератопатия считается орфанным заболеванием, которое в настоящее время диагностируют всё чаще. Частота встречаемости по данным литературы составляет 5 на 10 000 населения. Постановка диагноза вызывает сложности из-за недостаточности знаний о данной патологии, редкого возникновения и наличия большого количества этиологических факторов.

Цель — определить причины развития нейротрофической кератопатии и тактику лечения у пациента с неврологическим заболеванием.

В статье представлен случай развития нейротрофической кератопатии у пациента с синдромом Валленберга – Захарченко. Поскольку заболевание было поздно диагностировано и правильное лечение было начато несвоевременно, не удалось избежать дальнейшего прогрессирования патологического процесса в роговице. Периодическое обострение нейротрофической кератопатии связано с основным хроническим неврологическим заболеванием.

Заключение. Нейротрофическая кератопатия требует ранней диагностики. В определённых клинических случаях для успешного лечения данной патологии необходимо назначение системной терапии.

Ключевые слова: роговица; нейротрофическая кератопатия; нейротрофический кератит; синдром Валленберга – Захарченко; эрозия роговицы; рецидивирующая эрозия роговицы; персистирующий эпителиальный дефект; конфокальная микроскопия *in vivo*.

Как цитировать:

Эзугбая М.Б., Астахов С.Ю., Рикс И.А., Папанян С.С., Бутаба Р., Михальченко Ю.Г., Якушенко А.Р. Нейротрофическая кератопатия и синдром Валленберга – Захарченко: клинический случай // Офтальмологические ведомости. 2021. Т. 14. № 3. С. 83–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV79199>

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV79199>

Scientific article

Neurotrophic keratopathy and Wallenberg – Zakharchenko syndrome: a clinical case

© Maggie B. Ezugbaya¹, Sergey Yu. Astakhov¹, Inna A. Riks¹, Sanasar S. Papanyan¹, Rafik Boutaba¹, Yuliya G. Mikhalchenko², Alexey R. Yakushenko¹

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Clinic "Scandinavia", LLC "AVA-PETER", Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Degenerative changes of cornea after transection of the trigeminal nerve were first described by F. Magendie in 1824. Neurotrophic keratopathy is considered to be an orphan disease which lately has been recognized more and more often. According to literature data, neurotrophic keratopathy affects 5 individuals in 10,000. The diagnosis is difficult due to the lack of information about this condition, the rare occurrence and the presence of a large number of etiological factors.

AIM: To determine the causes of the neurotrophic keratopathy development and the treatment tactics in a patient with a neurological disease. The article presents a case of neurotrophic keratopathy in a patient with Wallenberg – Zakharchenko syndrome.

Because of the fact that neurotrophic keratopathy was diagnosed late and the correct treatment did not start in time, further progression of the pathological process in the cornea could not be avoided. Periodic recurrence of neurotrophic keratopathy is associated with an underlying chronic neurological disease.

CONCLUSIONS: Neurotrophic keratopathy requires early diagnosis. In certain clinical cases, for the successful treatment of this pathology, it is necessary to prescribe systemic therapy.

Keywords: cornea; neurotrophic keratopathy; neurotrophic keratitis; Wallenberg – Zakharchenko syndrome; corneal erosion; recurrent corneal erosion; persistent epithelial defect; *in vivo* confocal microscopy.

To cite this article:

Ezugbaya MB, Astakhov SYu, Riks IA, Papanyan SS, Boutaba R, Mikhalchenko YuG, Yakushenko AR. Neurotrophic keratopathy and Wallenberg – Zakharchenko syndrome: a clinical case. *Ophthalmology Journal*. 2021;14(3):83-90. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV79199>

Received: 14.07.2021

Accepted: 10.08.2021

Published: 29.09.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейротрофическая кератопатия (НТК) считается орфанным заболеванием, но в настоящее время его диагностируют всё чаще. Впервые в 1824 г. F. Magendie описал похожие дегенеративные изменения роговицы после пересечения тройничного нерва [1]. Существует несколько взаимозаменяемых терминов для данной патологии: «нейротрофическая кератопатия», «нейротрофический кератит», «персистирующий эпителиальный дефект».

В 2018 г. H.S. Dua и соавт. [2] предложили новое определение: «НТК — это заболевание, связанное с патологическими изменениями нервных волокон роговицы, приводящими к нарушению сенсорной и трофической функции, с последующим разрушением эпителия роговицы, а также влияющее на здоровье и целостность слёзной плёнки, эпителия и стромы». Частота встречаемости НТК по данным зарубежной и отечественной литературы составляет 5 на 10 000 населения, поэтому данное заболевание считается орфанным [2]. Причины НТК разнообразны: системные и офтальмологические состояния (табл. 1) [3].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В октябре 2019 г. пациент И., 59 лет, обратился в клинику офтальмологии ПСПбГМУ с жалобами на жжение, периодическое покраснение, затуманивание зрения левого глаза. Считал себя больным около 4,5 лет. Первый подобный эпизод отмечал в конце 2014 г., тогда был поставлен диагноз: «Кератит неясной этиологии левого глаза». Назначено консервативное лечение: частая

инстилляцией противовирусных, антибактериальных препаратов, нестероидные противовоспалительные средства, трофические и репаративные препараты. Пациент отметил временное улучшение состояния левого глаза. Подобные эпизоды беспокоили пациента 1 раз в год, а последние 1,5 года участились до 3–4 раз.

При опросе было выяснено, что вместе с ухудшением зрения, периодическим покраснением и жжением левого глаза имелись парестезии и жжение по всей левой половине лица и головы. Острота зрения обоих глаз — 1,0; уровень внутриглазного давления в норме. При биомикроскопии обращали на себя внимание: наличие неоднородности эпителия, точечных дефектов эпителия в пределах оптической зоны, прокрашиваемые флюоресцеином (рис. 1), снижение слезопродукции (проба Ширмера: правый глаз — 15 мм, левый глаз — 9 мм), снижение времени разрыва слёзной плёнки по Норну: правый глаз — 8 с, левый глаз — 1 с, отсутствие чувствительности роговицы во всех квадрантах, определяемая при помощи увлажнённого ватного «фитилька».

Для определения глубины залегания точечных дефектов была проведена оптическая когерентная томография переднего отрезка, где определялись гиперрефлективные локальные очажки на уровне эпителия: максимальная глубина залегания — 50 мкм, толщина роговицы в центре — 520 мкм (рис. 2).

Была выполнена конфокальная микроскопия *in vivo* левого глаза: обращает на себя внимание изменённая морфология эпителиальных клеток, их повреждение (рис. 3, а), редукция волокон суббазального нервного сплетения, неравномерной толщины волокна данного

Таблица 1. Причины развития нейротрофической кератопатии

Table 1. Etiology of neurotrophic keratopathy

Общие	Офтальмологические
<p>Со стороны центральной нервной системы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дегенеративные нарушения (болезнь Альцгеймера, Паркинсона); • нейрохирургические вмешательства (удаление невриномы слухового нерва); • черепно-мозговые травмы; • новообразования; • аневризмы; • инсульт 	<p>Связанные непосредственно с глазной патологией:</p> <ul style="list-style-type: none"> • герпетический кератит; • акантамёбный кератит; • ожоги роговицы; • дистрофии роговицы
<p>Генетические [4]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • семейная гипестезия роговицы; • синдром Райли – Дея (Riley – Day); • синдром Goldenhar – Garlin; • синдром Мёбиуса 	<p>Вследствие офтальмохирургии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • кератопластика (сквозная и передняя послыная) [5]; • фактозмюльсификация; • эксимерная хирургия [6]; • коллагеновый кросслинкинг [7]
<p>Системные [8]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сахарный диабет; • синдром Валленберга – Захарченко; • рассеянный склероз; • дефицит витамина А; • амилоидоз; • лепра 	<p>Другие:</p> <ul style="list-style-type: none"> • длительная инстилляцией капель с консервантами [9]; • ношение контактных линз [10]

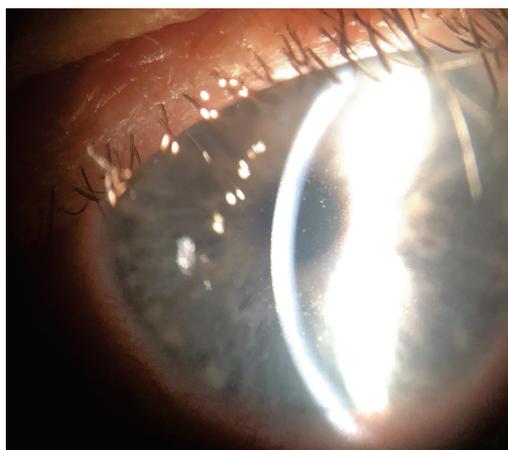


Рис. 1. Клинический случай нейротрофической кератопатии. Биомикроскопия левого глаза: неоднородность эпителия, точечные эпителиальные дефекты в пределах оптической зоны
Fig. 1. Clinical case of neurotrophic keratopathy. Biomicroscopy of the left eye: epithelial irregularity, dot-like epithelial defects within the optical zone

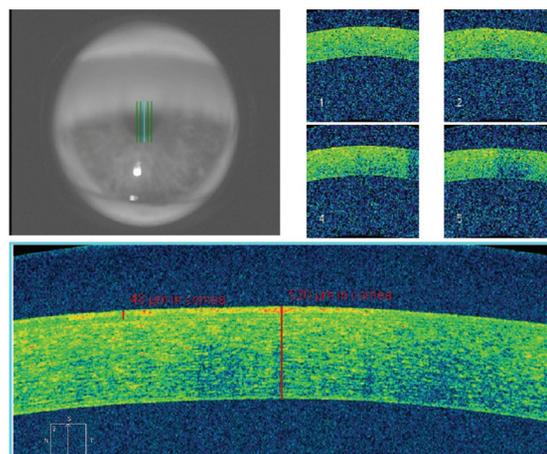
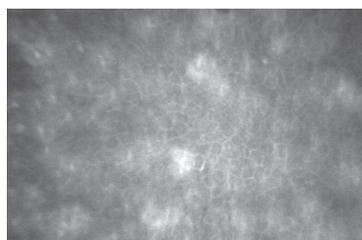
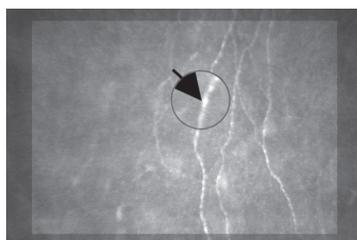


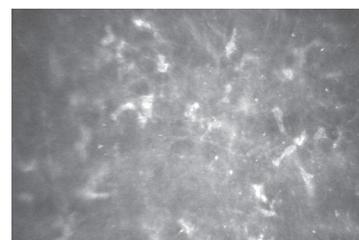
Рис. 2. Оптическая когерентная томограмма роговицы левого глаза (объяснение в тексте). Исследование проводила врач-офтальмолог С.Г. Белехова
Fig. 2. Optical coherence tomogram of the left cornea (explanation in the text). Examined by ophthalmologist S.G. Belehova



a



b



c

Рис. 3. Конфокальная микроскопия *in vivo*: *a* — слущенные эпителиальные клетки; *b* — суббазальное нервное сплетение (стрелка); *c* — изменения стромы при нейротрофической кератопатии (объяснения в тексте)
Fig. 3. *In vivo* confocal microscopy: *a* — desquamated epithelial cells; *b* — subbasal plexus (arrow); *c* — changes in the corneal stroma (explanation in the text)

сплетения, локальные повторяющиеся утолщения в виде «бус» (рис. 3, *b*), клетки Лангерганса, усиленный рисунок передней стромы, отёк стромы, гиперрефлективные клетки (воспалительные и «усиленные» кератоциты) (рис. 3, *c*).

Из анамнеза известно, что в ноябре 2014 г. пациент перенёс острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне вертебро-базиллярной артерии с альтернирующим синдромом. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии выявлено: хроническое нарушение мозгового кровообращения, постишемические кистозно-глиозные изменения левой гемисферы мозжечка, очаговые изменения белого вещества головного мозга, вероятно сосудистого генеза. Магнитно-резонансные признаки тромбоза интракраниального отдела левой позвоночной артерии с её узиформным расширением. Задняя нижняя левая мозжечковая артерия не прослеживается. В 2014 г. был установлен диагноз: «Церебро-вазкулярная болезнь, дисциркуляторная энцефалопатия II стадии; острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу от 13.11.2014. в вертебро-базиллярном бассейне с формированием альтернирующего синдрома Валленберга – Захарченко».

Синдром Валленберга – Захарченко получил своё название благодаря двум врачам, описавшим его в разное время независимо друг от друга. Немецкий невролог А. Валленберг составил описание данного недуга в 1895 г., а русский невропатолог М. Захарченко — в 1911 г. Данное заболевание входит в группу альтернирующих синдромов, которые характеризуются наличием параличей с противоположной от очага поражения стороне тела. Причина развития данного синдрома кроется в закупорке мозжечковой артерии, что приводит к недостаточному снабжению мозжечка питательными веществами и развитию сопутствующих неврологических проблем. У нашего пациента имеются следующие проявления синдрома: гемигипестезия правых конечностей, гипестезия левой половины лица, левосторонняя прозопалгия.

Согласно существующим классификациям пациенту поставлен диагноз нейротрофической кератопатии I стадии. Были отменены антибактериальные, противовирусные, противовоспалительные глазные капли. Назначены инстилляции лубрикантов, внутрь витамины группы В. На фоне назначенного лечения пациент отметил значительное улучшение состояния левого глаза. Однако в связи с наличием хронического сопутствующего заболевания

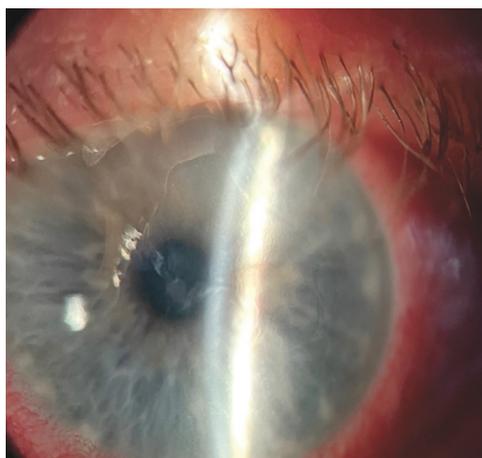


Рис. 4. Биомикроскопия роговицы: обширный персистирующий эпителиальный дефект в оптической и параоптической зонах
Fig. 4. Biomicroscopy of the cornea: extensive persistent epithelial defect in the optical and paraoptical zones

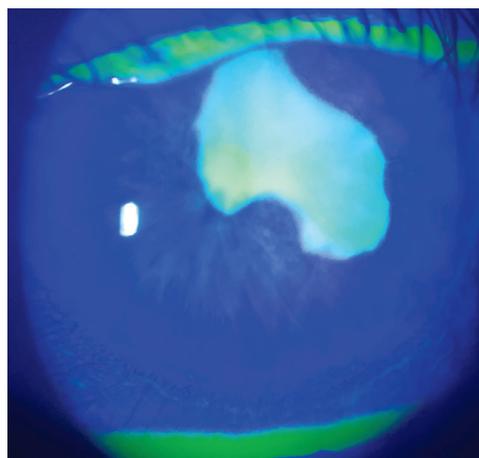


Рис. 5. Биомикроскопия роговицы. Окраска флюоресцеином
Fig. 5. Corneal biomicroscopy. Fluorescein staining

периодически отмечались ухудшения состояния левого глаза и характерные жалобы для НТК.

На повторном осмотре в марте 2020 г. у пациента наблюдалось увеличение количества точечных эпителиальных дефектов и появление мелких эрозий роговицы, в связи с чем было рекомендовано установить obturatory слёзных точек. Но из-за пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 этого сделать не удалось. В июне 2021 г. пациент вновь обратился с жалобами на резкое покраснение, «туман» перед левым глазом, сопровождающееся наличием парестезии всей левой половины лица, правой руки и ноги. При осмотре было обнаружено: выраженная смешанная инъекция глазного яблока, персистирующий обширный эпителиальный дефект с полной анестезией роговицы (рис. 4. 5).

Учитывая патологические изменения, был поставлен диагноз НТК II стадии. Установлена мягкая контактная линза, назначены антисептические препараты, нестероидные противовоспалительные средства, частая инстилляционная лубрикантов. Через 1 нед. было выявлено значительное улучшение состояния роговицы — заживление эрозии роговицы. После снятия мягкой контактной линзы у пациента наблюдались только точечные дефекты эпителия, характерные для I стадии НТК.

ОБСУЖДЕНИЕ

В 2018 г. Н. Dua была предложена новая клиническая классификация (табл. 2) [2, 11].

Благодаря современным инструментальным методам исследования появилась возможность визуализировать и анализировать *in vivo* гистологическое строение роговицы, что играет важную роль в дифференциальной диагностике различной её патологии. Поэтому многие исследователи предлагают классификацию различных нозологий, ориентируясь на результаты конфокального сканирования роговицы [12, 13].

В 2018 г. L. Mastropasqua и соавт. [14] предложили новую классификацию стадий НТК, основанную на конфокальном сканировании роговицы, где указана плотность суббазального нервного сплетения и общее количество нервных волокон (табл. 3). В данной классификации также учитывается чувствительность роговицы.

Согласно новым классификациям нами был поставлен диагноз нейротрофической кератопатии I стадии данному пациенту и назначено соответствующее лечение.

На протяжении всего периода наблюдения пациентов с НТК мы столкнулись с тем, что состояние роговицы во многом зависит от общего состояния и сопутствующей

Таблица 2. Классификация нейротрофической кератопатии с учётом чувствительности

Table 2. Classification of neurotrophic keratopathy with consideration of corneal sensitivity

Стадия	Клинические проявления
I	Изменения в пределах эпителиального слоя без эпителиального дефекта: неоднородность эпителия, нестабильность слёзной плёнки и гипо- или анестезия роговицы в одном или более квадрантов
II	Эпителиальный дефект без вовлечения стромы: персистирующий эпителиальный дефект с гипо- или анестезией роговицы
III	Вовлечение стромы: от центральной язвы до лизиса, приводящего к перфорации с гипо- или анестезией роговицы

Таблица 3. Клиническая классификация нейротрофической кератопатии [14]**Table 3.** Clinical classification of neurotrophic keratopathy [14]

Стадия	Биомикроскопические данные	Чувствительность роговицы	Плотность суббазального нервного сплетения, мкм/мм ²	Общее количество нервных волокон на мм ²
1A	Точечное прокрашивание флюоресцеином эпителия роговицы	Возможна гипестезия	≥5	≥1
1B	Точечное прокрашивание флюоресцеином эпителия роговицы	Возможна гипестезия	≤5	≤1
2A	Эпителиальный дефект с гладкими и закругленными краями	Гипестезия или анестезия всей роговицы	≥3	≥0,5
2B	Эпителиальный дефект с гладкими и закругленными краями	Гипо- или анестезия	≤3	≤0,5
3A	Поверхностная стромальная язва. Интончение стромы на ≤50 % всей толщины роговицы	Анестезия	–	–
3B	Поверхностная стромальная язва. Интончение стромы на ≥50 % всей толщины роговицы	Анестезия	–	–

Таблица 4. Лечение нейротрофической кератопатии по стадиям [2]**Table 4.** Treatment of neurotrophic keratopathy according to stages [2]

Стадия	Лечение
I	Отмена препаратов, содержащих консерванты!!! Противовоспалительная терапия при наличии признаков воспаления (нестероидные противовоспалительные средства могут быть токсичны). Назначение лубрикантов!!! Установка obturators слезных точек. Удаление поврежденного эпителия. Коррекция аномалий положения век
II	При присоединении инфекции назначают антибиотики (без консервантов). NTGF (нейротрофический фактор роста). При вероятности расплавления — цитрат/тетрациклин/макролиды. Q10 co-enzyme. Casciol20/RGTA (технология регенерирующих агентов). Аутогемотерапия (плазма, обогащенная тромбоцитами, инстилляционная аутоыворотки). Аутоконъюнктивальная пластика
III	Трансплантация амниотической мембраны (можно сочетать с тарзорафией). Конъюнктивальная пластика. NTGF (нейротрофический фактор роста). Кератопластика. Невротиизация роговицы. При перфорации: Акрилатный и фибриновый клей [20]

патологии. Принципы лечения НТК отличаются в зависимости от стадии заболевания (табл. 4) [2, 15–19].

Необходимо отметить, что основным в лечении пациентов с НТК является отмена препаратов, содержащих консерванты, назначение частых инстилляций лубрикантов без консервантов. При II стадии НТК и признаках присоединения вторичной бактериальной инфекции возможно назначение глазных капель с антибиотиками.

Аутогемотерапия также получила широкое распространение в лечении НТК. Возможно проведение аутоконъюнктивопластики, но эта операция приводит к значительному снижению зрительных функций. При III стадии НТК рекомендуется использование инстилляций препарата, содержащего нейротрофический фактор роста, который во многих странах, в том числе и в Российской Федерации, недоступен в настоящее время. Хирургическое лечение

при НТК III стадии включает: трансплантацию амниотической мембраны, послойную и сквозную кератопластику и невротизацию роговицы, которая является длительной дорогостоящей сложной операцией, выполняемой совместно с нейрохирургами, применение цианакрилатного клея [20].

В данном клиническом случае мы не наблюдали присоединения вторичной инфекции. Удалось купировать нейротрофический процесс при помощи частых инстилляций лубрикантов при I стадии НТК и ношением мягкой контактной линзы при развитии II стадии НТК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для постановки диагноза НТК важен сбор анамнеза, выявление сопутствующей соматической патологии, что может быть ключевым моментом для уточнения диагноза и вовремя назначенной эффективной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Magendie F. De l'influence de la cinquieme paire de nerfs sur la nutrition et les fonctions de l'oeil // *J Physiol Exp Pathol*. 1824. Vol. 4. P. 176–182. (In French)
2. Dua H.S., Said D.G., Messmer E.M., et al. Neurotrophic Keratopathy. [Internet] *Progress in Retinal and Eye Research*, 2018. Доступ по ссылке: [https://research.birmingham.ac.uk/portal/en/publications/neurotrophic-keratopathy\(2478a374-6546-4972-a335-54590310c27c\).html](https://research.birmingham.ac.uk/portal/en/publications/neurotrophic-keratopathy(2478a374-6546-4972-a335-54590310c27c).html). DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.003
3. Bonini S., Rama P., Olzi D., Lambiase A. Neurotrophic keratitis // *Eye (Lond)*. 2003. Vol. 17. P. 989–995. DOI: 10.1038/sj.eye.6700616
4. Morishige N., Morita Y., Yamada N., et al. Congenital hypoplastic trigeminal nerve revealed by manifestation of corneal disorders likely caused by neural factor deficiency // *Case reports in ophthalmology*. 2014. Vol. 5. No. 2. P. 181–185. DOI: 10.1159/000364899
5. Lin X., Xu B., Sun Y., et al. Comparison of deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty with respect to postoperative corneal sensitivity and tear film function // *Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2014. Vol. 252. P. 1779–1787. DOI: 10.1007/s00417-014-2748-6
6. Wilson S.E., Ambrosio R. Laser *in situ* keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy // *Am J Ophthalmol*. 2001. Vol. 132. No. 3. P. 405–406. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)00995-3
7. Wasilewski D., Mello G.H., Moreira H. Impact of collagen cross-linking on corneal sensitivity in keratoconus patients // *Cornea*. 2013. Vol. 32. No. 7. P. 899–902. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31827978c8
8. Lockwood A., Hope-Ross M., Chell P. Neurotrophic keratopathy and diabetes mellitus // *Eye (Lond)*. 2006. Vol. 20. P. 837–839. DOI: 10.1038/sj.eye.6702053
9. Semeraro F., Forbice E., Romano V., et al. Neurotrophic keratitis // *Ophthalmologica*. 2014. Vol. 231. P. 191–197. DOI: 10.1159/000354380
10. Hsu H.Y., Modi D. Etiologies, Quantitative Hypoesthesia, and Clinical Outcomes of Neurotrophic Keratopathy // *Eye Contact Lens*. 2015. Vol. 41. No. 5. P. 314–317. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000133

В настоящее время в Российской Федерации и других странах проводят длительное симптоматическое лечение пациентов с НТК, так как отсутствуют этиотропные препараты. В некоторых случаях НТК требуется назначение системной терапии, в зависимости от этиологических факторов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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

Источник финансирования. Не указан.

11. Mackie I.A. Neuroparalytic keratitis. In: F.T.Fraunfelder, F.H. Roy, J. Grove, editors. *Current Ocular Therapy*, 4 ed. W.B. Saunders. Philadelphia, 1995. P. 452–454.

12. Рикс И.А., Папанян С.С., Астахов С.Ю., Новиков С.А. Новая клиничко-морфологическая классификация эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы // *Офтальмологические ведомости*. 2017. Т. 10, № 3. С. 46–52. DOI: 10.17816/OV10346-52

13. Астахов С.Ю., Новиков С.А., Папанян С.С., Рикс И.А. Оценка эффективности ускоренного коллагенового кросслинкинга в лечении эндотелиальной декомпенсации роговицы // *Офтальмология*. 2020. Т. 17, № 4. С. 699–704. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-4-699-704

14. Mastropasqua L., Nubile M., Lanzini M., et al. *In vivo* microscopic and optical coherence tomography classification of neurotrophic keratopathy // *J Cell Physiol*. 2019. Vol. 234. No. 5. P. 6108–6115. DOI: 10.1002/jcp.27345

15. Kugadas A., Gadjeva M. Impact of Microbiome on Ocular Health // *Ocul Surf*. 2016. Vol. 14. No. 3. P. 342–349. DOI: 10.1016/j.jtos.2016.04.004

16. Ayaki M., Iwasawa A., Niwano Y. *In vitro* assessment of the cytotoxicity of six topical antibiotics to four cultured ocular surface cell lines // *Biocontrol Sci*. 2012. Vol. 17. No. 2. P. 93–99. DOI: 10.4265/bio.17.93

17. Bonini S., Lambiase A., Rama P., et al. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis // *Ophthalmology*. 2000. Vol. 107. No. 7. P. 1347–1351. DOI: 10.1016/s0161-6420(00)00163-9

18. Yamada N., Matsuda R., Morishige N., et al. Open clinical study of eye-drops containing tetrapeptides derived from substance P and insulin-like growth factor-1 for treatment of persistent corneal epithelial defects associated with neurotrophic keratopathy // *Br J Ophthalmol*. 2008. Vol. 92. No. 7. P. 896–900. DOI: 10.1136/bjo.2007.130013

19. Guerra M., Marques S., Gil J.Q., et al. Neurotrophic Keratopathy: Therapeutic Approach Using a Novel Matrix Regenerating Agent // *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017. Vol. 33. No. 9. P. 662–669. DOI: 10.1089/jop.2017.0010

20. Труфанов С.В. Применение цианоакрилатного клея в хирургическом лечении перфорации роговицы (клиническое наблюдение) // *Вестник офтальмологии*. 2020. Т. 136, № 5–2. С. 232–236. DOI: 10.17116/oftalma2020136052232

REFERENCES

- Magendie F. The influence of the fifth pair of nerves on nutrition and function of the eye. *J Physiol Exp Pathol.* 1824;4:176–182. (In French.)
- Dua HS, Said DG, Messmer EM, et al. Neurotrophic Keratopathy. [Internet] *Progress in Retinal and Eye Research*, 2018. Available from: [https://research.birmingham.ac.uk/portal/en/publications/neurotrophic-keratopathy\(2478a374-6546-4972-a335-54590310c27c\).html](https://research.birmingham.ac.uk/portal/en/publications/neurotrophic-keratopathy(2478a374-6546-4972-a335-54590310c27c).html). DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.003
- Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond).* 2003;17:989–995. DOI: 10.1038/sj.eye.6700616
- Morishige N, Morita Y, Yamada N, et al. Congenital hypoplastic trigeminal nerve revealed by manifestation of corneal disorders likely caused by neural factor deficiency. *Case reports in ophthalmology.* 2014;5(2):181–185. DOI: 10.1159/000364899
- Lin X, Xu B, Sun Y, et al. Comparison of deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty with respect to postoperative corneal sensitivity and tear film function. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology.* 2014;252:1779–1787. DOI: 10.1007/s00417-014-2748-6
- Wilson SE, Ambrosio R. Laser *in situ* keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(3):405–406. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)00995-3
- Wilson SE, Ambrosio R. Laser *in situ* keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(3):405–406. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)00995-3
- Lockwood A, Hope-Ross M, Chell P. Neurotrophic keratopathy and diabetes mellitus. *Eye (Lond).* 2006;20:837–839. DOI: 10.1038/sj.eye.6702053
- Semeraro F, Forbice E, Romano V, et al. Neurotrophic keratitis. *Ophthalmologica.* 2014;231:191–197. DOI: 10.1159/000354380
- Hsu HY, Modi D. Etiologies, Quantitative Hypoesthesia, and Clinical Outcomes of Neurotrophic Keratopathy. *Eye Contact Lens.* 2015;41(5):314–317. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000133
- Mackie IA. Neuroparalytic keratitis. In: Fraunfelder FT, Roy FH, Grove J, editors. *Current Ocular Therapy, 4 ed.* WB Saunders. Philadelphia, 1995. P. 452–454.
- Riks IA, Papanyan SS, Astakhov SYu, Novikov SA. Novel clinico-morphological classification of the corneal endothelial-epithelial dystrophy. *Ophthalmology journal.* 2017;10(3):46–52. (In Russ.) DOI: 10.17816/OV10346-52
- Astakhov SYu, Novikov SA, Papanyan SS, Riks IA. Evaluate the Effectiveness of Accelerated Collagen Crosslinking in the Treatment of Corneal Endothelial Decompensation. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(4):699–704. (In Russ.) DOI: 10.18008/1816-5095-2020-4-699-704
- Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, et al. *In vivo* microscopic and optical coherence tomography classification of neurotrophic keratopathy. *J Cell Physiol.* 2019;234(5):6108–6115. DOI: 10.1002/jcp.27345
- Kugadas A, Gadjeva M. Impact of Microbiome on Ocular Health. *Ocul Surf.* 2016;14(3):342–349. DOI: 10.1016/j.jtos.2016.04.004
- Ayaki M, Iwasawa A, Niwano Y. *In vitro* assessment of the cytotoxicity of six topical antibiotics to four cultured ocular surface cell lines. *Biocontrol Sci.* 2012;17(2):93–99. DOI: 10.4265/bio.17.93
- Bonini S, Lambiase A, Rama P, et al. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology.* 2000;107(7):1347–1351. DOI: 10.1016/s0161-6420(00)00163-9
- Yamada N, Matsuda R, Morishige N, et al. Open clinical study of eye-drops containing tetrapeptides derived from substance P and insulin-like growth factor-1 for treatment of persistent corneal epithelial defects associated with neurotrophic keratopathy. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(7):896–900. DOI: 10.1136/bjo.2007.130013
- Guerra M, Marques S, Gil JQ, et al. Neurotrophic Keratopathy: Therapeutic Approach Using a Novel Matrix Regenerating Agent. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33(9):662–669. DOI: 10.1089/jop.2017.0010
- Trufanov SV. Cyanoacrylate adhesive in surgical treatment of corneal perforation (clinical case). *The Russian annals of ophthalmology.* 2020;136(5–2):232–236. (In Russ.) DOI: 10.17116/oftalma2020136052232

ОБ АВТОРАХ

***Мэгги Бежановна Эзугбая**, аспирант;
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0421-1804>;
e-mail: maggie-92@mail.ru.

Сергей Юрьевич Астахов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-0777-4861>;
Scopus: 56660518500; eLibrary SPIN: 7732-1150;
e-mail: astakhov73@mail.ru.

Инна Александровна Рикс, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5187-1047>;
eLibrary SPIN: 4297-6543; e-mail: riks0503@yandex.ru.

Санасар Сурикович Папаян, канд. мед. наук, врач-офтальмолог;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3766-2211>;
eLibrary SPIN: 9794-4692; e-mail: Dr.papanyan@yandex.ru.

Рафик Бутаба, клинический ординатор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3700-8255>;
e-mail: boutabarafik@yahoo.fr.

Юлия Геннадьевна Михальченко, врач-офтальмолог;
e-mail: erisod29@mail.ru.

Алексей Романович Якушенко, студент 6-го курса;
e-mail: yakushenkoalex@yandex.ru.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Maggie B. Ezugbaya**, postgraduate student;
address: 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0421-1804>;
e-mail: maggie-92@mail.ru.

Sergey Yu. Astakhov, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-0777-4861>;
Scopus: 56660518500; eLibrary SPIN: 7732-1150;
e-mail: astakhov73@mail.ru.

Inna A. Riks, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5187-1047>;
eLibrary SPIN: 4297-6543; e-mail: riks0503@yandex.ru.

Sanasar S. Papanyan, MD, Cand. Sci. (Med.), ophthalmologist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3766-2211>;
eLibrary SPIN: 9794-4692; e-mail: Dr.papanyan@yandex.ru.

Rafik Boutaba, clinical resident;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3700-8255>;
e-mail: boutabarafik@yahoo.fr.

Yuliya G. Mikhailchenko, ophthalmologist;
e-mail: erisod29@mail.ru.

Alexey R. Yakushenko, student;
e-mail: yakushenkoalex@yandex.ru.