



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.1.023>



Ефимова Е.Л. ✉, Бржеский В.В., Кумыкова Д.А.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

Фактор роста нервов в терапии нейротрофической кератопатии (клинические наблюдения)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор и обработка материала, написание текста – Ефимова Е.Л.; концепция и дизайн исследования, написание текста – Бржеский В.В., сбор и обработка материала – Кумыкова Д.А.

Подана: 10.11.2023

Принята: 26.02.2024

Контакты: elena.efi@mail.ru

Резюме

На сегодняшний день нарушения чувствительной и трофической иннервации роговицы с развитием нейротрофической кератопатии (НК) отмечают не только при различных заболеваниях и повреждениях органа зрения, но и при системных заболеваниях, а также при различных поражениях головного мозга.

В патогенезе НК важную роль играет нарушение правильного взаимодействия между эпителием и нервами роговицы.

Клинические проявления НК весьма разнообразны. Основную роль в диагностике НК играет определение чувствительности роговицы и оценка прокрашивания глазной поверхности витальными красителями (раствор флюоресцеина).

Традиционная консервативная терапия нейротрофической кератопатии включает слезозаместительную терапию, инстилляцию препаратов аутокрови пациента и др.

Отсутствие эффекта от консервативной терапии служит показанием к хирургическим методам лечения пациентов с НК (окклюзия слезных точек, тарзорафия, перевязка слезного канальца, трансплантация амниотической мембраны, биологическое пломбирование язвенного дефекта роговицы конъюнктивой, теноновой оболочкой, тканевыми клеями и др., лечебная кератопластика).

Однако наибольшую патогенетическую ориентацию имеют инстилляцией препарата фактора роста нервов (ФРН) человека (глазные капли ценегермин). ФРН, воздействуя на пострадавшие нервные волокна, стимулируют регенерацию нервных и эпителиальных клеток роговицы.

Представленные в работе клинические случаи иллюстрируют эффективность терапии нейротрофического кератита у детей препаратом ценегермин.

Ключевые слова: нейротрофическая кератопатия, диагностика, лечение, фактор роста нервов rhNGF, хирургическая невротизация роговицы

Elena L. Efimova ✉, Vladimir V. Brzheskiy, Diana A. Kumykova
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Recombinant Human Nerve Growth Factor in the Treatment of Neurotrophic Keratitis (Clinical Cases)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection and processing of material, writing of the text, editing – Elena L. Efimova; the concept and design of the study, writing of the text – Vladimir V. Brzheskiy; collection and processing of material – Diana A. Kumykova.

Submitted: 10.11.2023

Accepted: 26.02.2024

Contacts: elena.efi@mail.ru

Abstract

To date, impairments of sensitive and trophic innervation of the cornea with the development of neurotrophic keratopathy (NK) are noted not only in various diseases and injuries of the eye, but also in systemic diseases and in some brain lesions.

The interact between the epithelium and corneal nerves is very important in the pathogenesis of NK.

Clinical manifestations of NK are quite diverse. The main ways of diagnostics of NK are quantitative evaluation of decreased corneal sensation and corneal staining with vital dye (Sodium Fluorescein).

Traditional conservative treatment of neurotrophic keratopathy includes tear replacement therapy and instillations of autologous blood-derived serum eye drops.

Lack of effect from conservative treatment is an indication for transition to surgical methods of treatment of patients with NK (lacrimal punctal occlusion; tarsorrhaphy; canalicular ligation; amniotic membrane transplantation; conjunctival flap transplantation, Tenon's patch graft; gluing by tissue adhesives; therapeutic penetrating keratoplasty, etc.).

However, the most pathogenetically oriented treatment method is therapy by instillation of Topical Recombinant Human Nerve Growth Factor (Cenegermin). NGF directly stimulates nerve fiber growth and regenerates the corneal epithelium.

The clinical cases presented in this work allow us to evaluate Cenegermin's effectiveness in treating neurotrophic keratitis in children.

Keywords: neurotrophic keratopathy, diagnosis, treatment, nerve growth factor rhNGF, surgical corneal neurotization

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние годы офтальмологи достаточно часто сталкиваются с проблемой возникновения длительно незаживающих дефектов эпителия роговицы на фоне снижения ее чувствительности. Ранее данную патологию ассоциировали лишь с денервацией роговицы при поражении ствола первой ветви тройничного нерва, называя ее нейропаралитическим кератитом [1]. Однако сейчас стало очевидно, что нарушения чувствительной и трофической иннервации роговицы встречаются и при многих других заболеваниях и повреждениях органа зрения. Учитывая это, суть рассматриваемой патологии более правильно отображает термин «нейротрофическая



кератопатия» (НК), который объединяет в себе элементы как воспалительных, так и дегенеративных изменений роговицы [2].

Согласно литературным данным, распространенность НК, которую сегодня еще классифицируют как редкое орфанное заболевание (ORPHA137596), составляет 1,6–11,0 на 10 000 человек [3–5].

Наиболее частой причиной, приводящей к снижению чувствительности роговицы, является инфицирование вирусом герпеса [6]. Также нарушать иннервацию и вызывать НК могут операции на роговице (LASIK, кератопластика и др.) [7], травмы, ожоги, дистрофии роговицы, ношение контактных линз и длительное использование местных анестетиков, нестероидных противовоспалительных и противовирусных препаратов, бета-блокаторов, гипотензивных средств, антибиотиков [8, 9]. Другими причинами НК являются внутричерепные и орбитальные опухоли, аневризмы, инсульт и травмы головы [8, 10]. После хирургического лечения внутричерепных образований мы часто сталкиваемся с поражением ветви тройничного нерва, что приводит к нарушению чувствительности роговицы, а при сопутствующем параличе лицевого нерва развивается лагофтальм, и к потере чувствительности присоединяются еще и ксеротические изменения роговицы, усугубляющие НК. При данном состоянии, несмотря на интенсивное лечение, часто возникает стромальный лизис и перфорация роговицы [11]. Системные заболевания, такие как сахарный диабет (СД), дефицит витамина А и рассеянный склероз, являются причиной снижения чувствительности роговицы и, как следствие, развития НК. НК сопровождаются и такие редкие врожденные заболевания, как синдром Райли – Дея, синдром Мебиуса, синдром Гольденхара – Горлина и врожденная анестезия роговицы [8].

Как известно, роговичные нервы и эпителиальные клетки связаны между собой и поддерживают жизнеспособность друг друга. Нервы роговицы выделяют эпителиотропные нейропептиды, которые способствуют пролиферации, миграции, адгезии и дифференцировке клеток роговичного эпителия.

В свою очередь, клетки эпителия роговицы высвобождают нейротрофины (в том числе фактор роста нервов), которые способствуют росту и жизнеспособности нервных волокон [12].

Нарушение метаболизма эпителия замедляет его обновление, в результате в центре роговицы возникает дефицит гликокаликса с закономерным нарушением распределения в этой зоне слезной пленки и последующее развитие эпителиопатии (а в дальнейшем и изъязвления роговицы). Деструкция эпителия при этом локализуется преимущественно в центре роговицы, а по ее границам располагаются клетки со слабой адгезией к базальной мембране, частично покрытой денатурированными муцинами [13].

Снижение частоты миганий приводит к чрезмерному испарению слезной пленки, что «охлаждает» роговицу и в свою очередь стимулирует ее холодовые рецепторы, которые начинают функционировать как ноцицепторы (болевые рецепторы). Их стимуляция приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов, что поддерживает воспаление и утяжеляет деструкцию эпителия, «обнажающую» нервные волокна, создавая порочный круг [13, 14].

На фоне снижения слезопродукции испарение влаги из конъюнктивальной полости повышает осмолярность слезной пленки, вызывая апоптоз клеток и воспаление в сочетании с повышенной активностью матриксных металлопротеиназ (ММП), что

приводит к «размягчению» коллагена, лизису стромы роговицы и в итоге к ее изъязвлению и перфорации [15–17].

Клинические проявления НК весьма разнообразны. На ранней стадии заболевания отмечаются светобоязнь, сухость и снижение частоты моргания [18].

На роговице появляются мелкие эрозии эпителия, которые по мере усугубления тяжести заболевания увеличиваются в размерах и сливаются, в результате образуется крупный эпителиальный дефект, обычно располагающийся в центре роговицы. Процесс заживления дефекта протекает медленно и зачастую не приводит к полной эпителизации. Слабая адгезия эпителия к боуеновой мембране вокруг эрозии проявляется просачиванием флюоресцеина под эпителий за край дефекта [13].

Специфику имеют и субъективные симптомы НК. Так, при выраженном снижении или полной потере чувствительности роговицы субъективная симптоматика практически отсутствует, что отчасти снижает настороженность пациента и врача.

Патогенетическим клиническим признаком НК является снижение или отсутствие чувствительности роговицы. Ее оценка является основой диагностики НК. Наиболее простым и поэтому чаще всего используемым методом определения чувствительности роговицы является проба с использованием ватного фитилька. Поочередно прикасаясь влажным волоском ватки к роговице обоих глаз, следят за реакцией пациента и сравнивают реакцию обоих глаз. Пациенты с НК менее чувствительны к прикосновению к роговице и реже моргают. Более тонкие исследования чувствительности роговицы проводят с помощью специальных альгезиметров и кератоэстезиометров.

Традиционно первым шагом в лечении таких пациентов является консервативная терапия. Обычно ее начинают с инстилляций бесконсервантных препаратов «искусственной слезы» (при легкой и крайне тяжелой форме ксероза роговицы назначают препараты низкой вязкости, а при ксерозе средней и тяжелой степени (более характерен для НК) – высоковязкие растворы и гели) [20]. Возможности слезозаместительной терапии дополняют инстилляции аутосыворотки, закапывания и субконъюнктивальные инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы [21].

Основу противовоспалительной терапии пациентов с НК, при отсутствии деструктивных процессов в роговице, составляют инстилляции дексаметазона (например, бесконсервантного 0,01% раствора в гемодезе [2]). При развитии ксеротических изменений глазной поверхности эффективны систематические закапывания циклоспорина-А в концентрации 0,05–0,1% [13].

Метаболическая терапия у пациентов с НК осуществляется путем применения стимуляторов репаративной регенерации (декспантенол), назначения глазных капель и мазей с витаминами А (обеспечивает дифференциацию бокаловидных клеток конъюнктивы), В₁₂ (с антиоксидантным эффектом) и др. [22–24].

Вместе с тем существенный прогресс в лечении пациентов с НК оказался связан с местным применением фактора роста нервов (ФРН). Опубликованные данные свидетельствуют о положительном влиянии мышинового фактора роста нервов в поддержании гомеостаза роговицы и в лечении ее нейротрофических язв в условиях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* [25, 26].

С разработкой препарата ценогермин (зарегистрирован в США в 2018 г.) стало возможным клиническое применение ФРН – рекомбинантной формы человеческого ФРН из бактерий *Escherichia coli*. «Мишенью» ценогермина служат пострадавшие нервные волокна, вызвавшие развитие НК, что позволяет устранить нарушение



репаративных процессов: усилить пролиферацию, дифференциацию и выживание нервных и эпителиальных клеток [22, 27, 28].

Отсутствие эффекта от консервативной терапии служит показанием к хирургическим методам лечения пациентов с НК. К таким методам относятся окклюзия слезных точек, тарзорафия, перевязка слезного канальца, трансплантация амниотической мембраны, биологическое пломбирование язвенного дефекта роговицы конъюнктивой, теноновой оболочкой, тканевыми клеями и др., лечебная кератопластика [5].

Наиболее патогенетически оправданным в лечении таких пациентов является метод хирургической невротизации роговицы. При этом ветви донорского нерва вводят в лимб утратившей чувствительность роговицы (так называемая прямая невротизация, описанная J.K. Terzis и соавт. в 2009 г.) [4, 29]. Однако широкого клинического использования невротизация утратившей чувствительность (или не имевшей ее) роговицы пока не получила.

Нами представлены два клинических наблюдения над детьми с НК, получавшими инстилляции инновационного препарата ценегермин.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Пациент Н., 5 лет, диагноз: нейротрофическая кератопатия левого глаза, помутнение роговицы правого глаза после перенесенного рецидивирующего метагерпетического кератита обоих глаз.

Сопутствующий диагноз: хронический блефарит, неправильный роговичный астигматизм обоих глаз.

Из анамнеза известно, что мальчик с 6 мес. наблюдается офтальмологом по поводу непрерывно рецидивирующего метагерпетического кератита обоих глаз. На протяжении последних 3 лет получал противовирусную, антибактериальную, витаминную и кератопротекторную терапию с кратковременным положительным эффектом.

При поступлении в офтальмологическое отделение жалобы на покраснение глаз, чувство инородного тела, светобоязнь, периодическое гнойное отделяемое из конъюнктивальной полости.

Vis OD = 0,08 н/к. Vis OS = 0,04 н/к.

При осмотре отмечается слабовыраженный роговичный синдром.

OD – конъюнктивит без инъекции. На роговице в оптической зоне облачковидное помутнение размером 3×2 мм после перенесенного кератита. Раствором флюоресцеина роговица не прокрашивается.

OS – конъюнктивит век гиперемирован. Расширенная перилимбальная сосудистая сеть. На роговице в оптической и параоптической зонах имеется участок помутнения с признаками инфильтрации и выраженным истончением в центре, эпителий роговицы прокрашивается раствором флюоресцеина на протяжении 30% площади роговицы. Имеются участки глубокой и поверхностной васкуляризации роговицы.

Выполнена эстеziометрия по Коше – Бонне: OD – в норме (60 мм в 5 точках), OS – чувствительность отсутствует во всех точках.

Проведена ОКТ переднего отрезка глазного яблока и пахиметрия: истончение роговицы до 185 мкм на левом глазу.

Учитывая тяжелое течение нейротрофической кератопатии левого глаза, отсутствие чувствительности роговицы, прокрашивание эпителия раствором

флюоресцеина, снижение зрительных функций, а также резистентность к консервативной терапии, ребенок был включен в программу лечения нейротрофического кератита препаратом ценегермин.

С декабря 2022 г. по февраль 2023 г. проводилась терапия ценегермином. Пациент закапывал лекарственный препарат в левый глаз 6 раз в день с интервалом 2 часа в течение 8 недель.

Осмотр после завершения терапии ценегермином: Vis OS = 0,15 н/к.

Светобоязни, слезотечения и блефароспазма нет. Вспомогательный аппарат глаза не изменен. Конъюнктивa без инъекции. На роговице в оптической и параоптической зоне имеется эпителизированное на всем протяжении помутнение размером 3×4 мм, имеются единичные точечные участки прокрашивания (5 точек), инфильтрации нет, васкуляризация роговицы отсутствует.

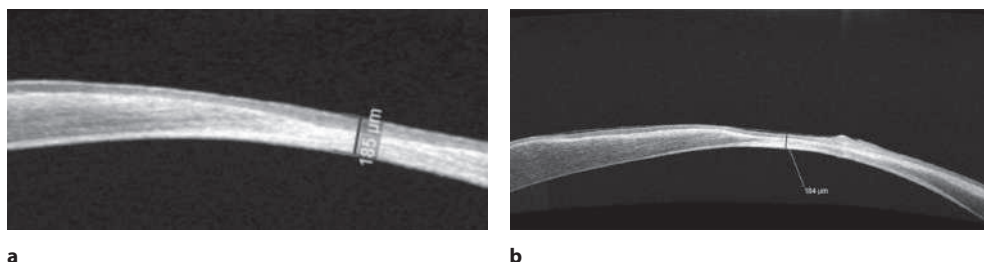


Рис. 1. Толщина роговицы по данным ОКТ в зоне наибольшего истончения (а – до лечения, б – после лечения)

Fig. 1. Corneal thickness using optical coherence tomography (OCT) in thinnest point of the cornea (a – before treatment, b – after treatment)

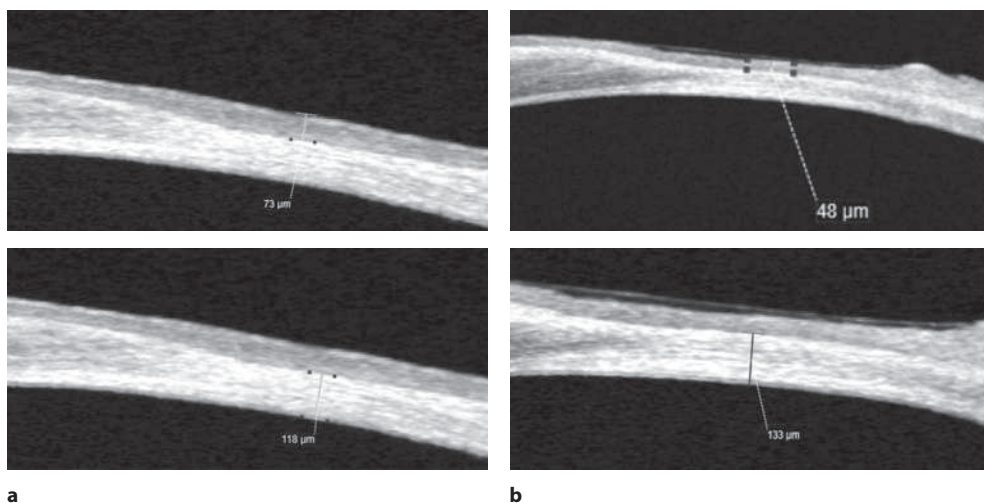


Рис. 2. Толщина эпителия и стромы роговицы по данным ОКТ в зоне наибольшего истончения (а – до лечения, б – после лечения)

Fig. 2. Compare of measurements of corneal epithelial and stromal thickness using optical coherence tomography (OCT) in thinnest point of the cornea (a – before treatment, b – after treatment)



Со слов мамы, отмечается повышение слезопродукции (глаз стал более блестящим, влажным). Выполнить пробу Норна и Ширмера не представилось возможным из-за маленького возраста ребенка.

Выполнена эстеziометрия по Коше – Бонне: OD – в норме (60 мм в 5 точках), OS – 30 мм во всех точках.

Проведена ОКТ переднего отрезка глазного яблока и пахиметрия: выявлено истончение роговицы до 184 мкм на левом глазу. На рис. 1 и 2 представлена динамика толщины роговицы, ее эпителия и стромы до и после лечения ценегермином.

После окончания терапии рецидивов заболевания не отмечалось, и при осмотре через 6 мес. после завершения лечения ценегермином эпителий роговицы левого глаза не прокрашивается раствором флюоресцеина. Имеется помутнение глубоких слоев стромы роговицы. Васкуляризации нет. Чувствительность роговицы по данным эстеziометрии по Коше – Бонне увеличилась до 40 мм.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Пациент М., 13 лет, диагноз: нейротрофическая кератопатия, васкуляризированное бельмо роговицы, лагофталм, оперированное сходящееся паретическое косоглазие левого глаза после перенесенного хирургического вмешательства по поводу кавернозной мальформации варолиева моста.

Сопутствующий диагноз: кавернозная мальформация варолиева моста, состояние после хирургического лечения от 09.03.2011. Парез лицевого нерва слева.

Из анамнеза болезни известно, что в феврале 2011 г. в возрасте 1 года у ребенка появилось сходящееся косоглазие и неврологическая симптоматика (пирамидные и бульбарные нарушения). В марте 2011 г. выполнена операция: удаление кавернозной мальформации моста (диагноз подтвержден гистологически). Бульбарная, пирамидная симптоматика справа регрессировала, сохранился парез лицевого нерва и лагофталм слева. В июне 2013 г. на фоне лагофтальма слева развилась кератопатия, а в последующем сформировалось бельмо OS. Несмотря на проводимую консервативную терапию, заболевание прогрессировало, и в апреле 2017 г. на фоне выраженного истончения роговицы была выполнена трансплантация амниотической мембраны на роговицу левого глаза. Летом 2019 г. после купания в аквапарке состояние роговицы левого глаза резко ухудшилось, на фоне ее ксероза появились свежие воспалительные инфильтраты. Пациент получал противовоспалительную и метаболическую терапию, однако несмотря на проводимую терапию сформировалась глубокая язва роговицы. В октябре 2019 г. проведена конъюнктивальная пластика язвы роговицы с временной блефарорафией левого глаза. В последующем пациент получал постоянную консервативную терапию.

При очередном осмотре в марте 2023 г. выявлено прогрессирование нейротрофической кератопатии левого глаза. Vis OD = 1,0, Vis OS = 0,02 эксцентрично н/к.

OS: глазная щель смыкается не полностью (за счет опущения нижнего века). На роговице в нижне-внутреннем квадранте васкуляризированный конъюнктивальный лоскут, прикрывающий ее оптическую часть. В меридиане 2 ч. в параоптической зоне помутнение с признаками воспалительной инфильтрации и васкуляризации. Также отмечается васкуляризация роговицы вдоль нижнего лимба. Множественные дефекты эпителия практически по всей поверхности роговицы, прокрашивающиеся раствором флюоресцеина.

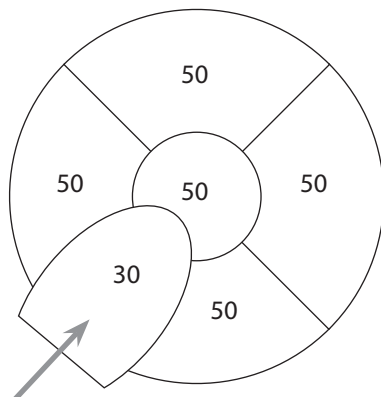


Рис. 3. Показатели эстеziометрии по Коше – Бонне пациента М. после 8 недель курса терапии ценегермином (стрелкой показан участок роговицы, покрытый конъюнктивой)

Fig. 3. Cochet-Bonnet aesthesiometer values in a patient after 8 weeks of treatment with Cenegermin

Чувствительность роговицы отсутствует полностью.

Проба Норна: справа – 9 сек., слева – 2–3 сек. Проба Ширмера: справа – 12 мм, слева – 3 мм.

В сентябре – октябре 2023 г. проведена терапия ценегермином.

Осмотр после завершения терапии ценегермином: Vis OD = 1,0, Vis OS = 0,02 эксцентрично н/к.

OS: глазная щель смыкается не полностью (за счет опущения нижнего века). На роговице в нижне-внутреннем квадранте васкуляризированный конъюнктивальный лоскут, прикрывающий ее оптическую часть. В меридиане 2 ч. в параоптической зоне облачковидное помутнение. Легкая васкуляризация роговицы вдоль нижнего лимба. Роговица полностью эпителизирована, при окрашивании раствором флюоресцеина участков прокрашивания не выявлено.

Проба Норна: справа – 10 сек., слева – 8 сек. Проба Ширмера: справа – 12 мм, слева – 12 мм.

Чувствительность роговицы восстановилась частично (рис. 3).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Обеспечивая жизнедеятельность роговицы, ФРН способствуют выживаемости и регенерации нервных волокон, которые в свою очередь, выделяя нейромедиаторы, будут обеспечивать пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток эпителия роговицы. Это позволит обеспечить необходимый уровень слезопродукции и стимулировать восстановление иннервации роговицы.

С разработкой препарата ценегермин стало возможным клиническое применение ФРН – рекомбинантной формы человеческого ФРН.

На примере двух представленных клинических случаев отмечено прежде всего улучшение чувствительности роговицы у обоих пациентов на фоне повышения слезопродукции. Как ни парадоксально, но улучшение состояния эпителия роговицы



проявляется в уменьшении его толщины (вероятно, за счет уменьшения отека и увеличения плотности эпителиальных клеток), профиль роговицы на ОКТ-снимках выглядит более равномерным, без шероховатости. При биомикроскопии после проведенного лечения отмечается уменьшение площади прокрашивания роговицы раствором флюоресцеина (или ее полная эпителизация). Соответственно, применение ФРН позволяет разорвать порочный круг в механизме развития НК и добиться ее регенерации и снижения частоты рецидивов заболевания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день применение препарата ценегермин является одним из основных направлений в терапии нейротрофической кератопатии, поскольку он позволяет воздействовать непосредственно на патогенез данного заболевания. В результате восстанавливается чувствительность роговицы, увеличивается слезопродукция и удается добиться в большинстве случаев полной эпителизации роговицы у пациентов с НК.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barbel' I.E. Neurogenickeratitis. *Multivolume Guide to Eye Diseases*. Ed. Arkhangel'skiy V.N. M.: Medgiz; 1960;245–247. (in Russian)
2. Brzheskiy V.V., Popov V.Yu., Efimova E.L., Golubev S.Yu. Modern capabilities in diagnosis and treatment of neurotrophic keratopathy. *Vestnik Oftalmologii*. 2022;138(6):123–132. doi: 10.17116/oftalma2022138061123. (in Russian)
3. Than J., Balal S., Wawrzynski J., Nesaratnam N., Saleh G.M., Moore J., Patel A., Shah S., Sharma B., Kumar B., Sharma. Fingerprick autologous blood: a novel treatment for dry eye syndrome. *Eye*. 2017;31(12):1655–1663. Available at: <https://doi.org/10.1038/eye.2017.118>
4. Benkhatar H., Levy O., Goemaere I., Borderie V., Laroche L., Bouheraoua N. Corneal neurotization with a great auricular nerve graft: effective reinnervation demonstrated by in vivo confocal microscopy. *Cornea*. 2018;37(5):647–650. Available at: <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000001549>
5. Kasparova Evg.A., Sobkova O.I., Kasparova E.A., Fedorov A.A., Kasparov A.A. Surgical treatment of purulent corneal ulcers in eyes with neurotrophic keratitis and paralytic lagophthalmos. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2017;133(5):32–37. Available at: <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133532-37>. (in Russian)
6. Hamrah P., Cruzat A., Dastjerdi M.H., Zheng L., Shahatit B.M., Bayhan H.A., Dana R. Pavan-Langston 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
7. 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.
8. Sacchetti M., Lambiase A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clin. Ophthalmol*. 2014;8:571–579. doi: 10.2147/OPHT.S45921
9. Semeraro F., Forbice E., Romano V. Neurotrophic keratitis. *Ophthalmologica*. 2014;231(4):191–197. doi: 10.1159/000354380
10. Mackie I.A. Neuroparalytic keratitis. In: Fraunfelder F., Roy F.H., Meyer S.M., editors. *Current Ocular Therapy*. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders; 1995.
11. Kasparova Evg.A., Kasparov A.A., Sobkova O.I., Kasparova E.A., Rozinova V.N. A method of treating purulent corneal ulcers that have developed in the eyes with neurotrophic keratitis and lagophthalmos. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2019;135(5):220–225. doi: 10.17116/oftalma201913505220. (in Russian)
12. 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.
13. Dua H.S., Saida D.G., Messmer E.M., Rolando M., Benitez-Del-Castillo M.G., Hossain P.N. Neurotrophic keratopathy. *Progr Ret Eye Res*. 2018;66:107–131. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.04.003>
14. Liu C.Y., Arteaga A.C., Fung S.E., Cortina S.M., Leyngold I.M., Aakalu V.K. Corneal neurotization for neurotrophic keratopathy: review of surgical techniques and outcomes. *Ocul Surf*. 2021;20:163–172. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2021.02.010>
15. Saad S., Abdelmassih Y., Saad R., Guindolet D., Khoury S., Doan S., Cochereau I., Gabison E.E. Neurotrophic keratitis: Frequency, etiologies, clinical management and outcomes. *Ocul Surf*. 2020;18(2):231–236. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.11.008>
16. Bing Bu J., Gericke A., Pfeiffer N., Wasielica-Poslednik J. Neurotrophic keratopathy: Clinical presentation and effects of cenegermin. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022;26:101488. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101488>
17. Pedrotti E., Bonetto J., Cozzini T., Fasolo A., Marchini G. Cenegermin in pediatric neurotrophic keratopathy. *Cornea*. 2019;38(11):1450–1452. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jajoc.2022.101488>
18. Bonini S., Rama P., Olzi D., Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond)*. 2003;17:989–995.
19. Radzhivskiy 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 Russian)
20. 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(1):61–71. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)62232-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)62232-8)

21. Lasagni Vitar R.M., Rama P., Ferrari G. The two-faced effects of nerves and neuropeptides in corneal diseases. *Progr Retinal Eye Res.* 2022;86(1):100974. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.100974>
22. Sheha H., Tighe S., Hashem O., Hayashida Y. Update on cenegegermin eye drops in the treatment of neurotrophic keratitis. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:1973–1980. Available at: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S185184>
23. Brzheskii V.V., Popov V.Yu., Kalinina N.M., Brzheskaya I.V. Prevention and treatment of degenerative changes in ocular surface epithelium in patients with dry eye syndrome. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2018;134(5):126–134. Available at: <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134051126>. (in Russian)
24. Deback C., Rousseau A., Breckler M., Molet L., Boutolleau D., Roque-Afonso A.M., Labetoulle M. Antiviral effects of Cacicol, a heparan sulfate biomimetic for corneal regeneration therapy, for herpes simplex virus type-1 and varicella zoster virus infection. *AntivirTher.* 2018;23(8):665–675. Available at: <https://doi.org/10.3851/imp3254>
25. Lambiase A., Sacchetti M., Bonini S. Nerve growth factor therapy for corneal disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23(4):296–302. Available at: <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e3283543b61>
26. Reichard M., Hovakimyan M., Guthoff R.F., Stachs O. In vivo visualisation of murine corneal nerve fibre regeneration in response to ciliary neurotrophic factor. *Exp Eye Res.* 2014;120:20–27. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.12.015>
27. Mertsch S., Alder J., Dua H.S., Geerling G. Pathogenesis and epidemiology of neurotrophic keratopathy. *Ophthalmologe.* 2019;116(2):109–119. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00347-018-0823-9>
28. Bruscolini A., Marengo M., Albanese G.M., Lambiase A., Sacchetti M. Long-term clinical efficacy of topical treatment with recombinant human nerve growth factor in neurotrophic keratopathy: a novel cure for a rare degenerative corneal disease? *Orphan J Rare Dis.* 2022;17(1):57. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02236-6>
29. Terzis J.K., Dryer M.M., Bodner B.J. Corneal neurotization: a novel solution to neurotrophic keratopathy. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(1):112–120. Available at: <https://doi.org/10.1097/prs.0b013e32181904d3a>