



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

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

Современные возможности хирургической невротизации роговицы. Обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

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

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

Подана: 11.09.2024

Принята: 11.11.2024

Контакты: pti.ca@bk.ru

Резюме

Нейротрофическая кератопатия – дегенеративное заболевание, сопровождающееся снижением или полной утратой чувствительности роговицы вследствие поражения ее нервов. Трудности в достижении стойкого удовлетворительного эффекта, несмотря на многообразие консервативных и хирургических подходов к лечению, связаны с отсутствием прямой патогенетической направленности большинства применяемых методик. Одним из действенных способов решения рассматриваемой проблемы явилась хирургическая невротизация роговицы – операция, используемая для восстановления ее чувствительности путем пересадки интактного сенсорного нерва непосредственно к пораженной роговице или опосредованно – при помощи интерпозиционного нервного трансплантата (для восстановления без натяжения). Несмотря на техническую сложность операции и необходимость междисциплинарного подхода, достичь восстановления чувствительности роговицы и ее реэпителизации удастся в большинстве случаев. Совершенствование методик хирургической невротизации роговицы имеет большие перспективы в лечении нейротрофической кератопатии благодаря их прямой патогенетической направленности.

Ключевые слова: нейротрофическая кератопатия, лечение, иннервация роговицы, хирургическая невротизация роговицы

Kumyкова D., Brzheskiy V., Efimova E. ✉

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Modern Possibilities of Corneal Neurotization Surgery. Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection of material, processing, writing the text – Kumyкова D.; final approval of text – Brzheskiy V.; concept and design of the study, text editing – Efimova E.

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

Submitted: 11.09.2024

Accepted: 11.11.2024

Contacts: pti.ca@bk.ru

Abstract

Neurotrophic keratopathy is a degenerative disease accompanied by decreased or complete loss of corneal sensitivity due to damage to corneal nerves. Difficulties in achieving a persistent satisfactory effect, despite the variety of conservative and surgical approaches to treatment, are associated with the lack of direct pathogenetic orientation of most of the methods used. One of the effective ways to solve the problem in question was surgical corneal neurotization – an operation used to restore corneal sensitivity by transplanting an intact sensory nerve directly to the affected cornea or indirectly, using an interposition nerve graft (for tension-free repair). Despite the technical complexity of the operation and the need for an interdisciplinary approach, restoration of corneal sensitivity and reepithelialization can be achieved in most cases. Improvement of techniques of surgical corneal neurotization has great prospects in the treatment of neurotrophic keratopathy because of their direct pathogenetic orientation.

Keywords: neurotrophic keratopathy, treatment, corneal innervation, surgical corneal neurotization

■ ВВЕДЕНИЕ

Нейротрофическая кератопатия (НК) – дегенеративное заболевание, сопровождающееся снижением или полной утратой чувствительности роговицы вследствие поражения ее нервов. Распространенность НК составляет от 1,6 до 11/10 000, при этом наиболее частой ее причиной является поражение тройничного нерва при герпетическом кератите [1]. Другими причинами возникновения НК являются заболевания и состояния, способные поражать тройничный нерв на различном его протяжении, такие как сахарный диабет, синдром сухого глаза, синдром Райли – Дея, лепра, опухоли головного мозга, применение местных лекарственных препаратов, ятрогенные повреждения в ходе нейрохирургических и офтальмологических операций и т. д. [2–5].

Нервы роговицы и их функции

Как известно, роговица получает иннервацию от тройничного нерва, глазная ветвь которого перед входом в орбиту отдает носоресничный нерв, а от него, в свою

очередь, отходят длинные ресничные нервы. Их ветви проникают в роговицу радиально по окружности лимба, затем, после проникновения в строму, они теряют периневрий и миелиновую оболочку, ветвясь и формируя сначала стромальное, а затем, прободая боуменову мембрану, и суббазальное нервное сплетение, которое снабжает нервными окончаниями вышележащий эпителий роговицы [6–8]. Эти нервные окончания несут информацию, связанную с ноцицепцией, температурой и ощущением давления, и позволяют роговице реагировать на различные раздражители [9].

Способность нервов экспрессировать субстанцию Р и факторы, связанные с геном кальцитонина, играет важную роль в пролиферации и миграции эпителия роговицы [4, 5]. В свою очередь, эпителиальные клетки роговицы и кератиноциты выделяют факторы роста, такие как нейротрофин-3, нейротрофиноподобный фактор роста нервов и цилиарный нейротрофический фактор, которые, наоборот, обеспечивают сохранность самих нервов [2, 4, 7, 9].

Патогенез и возможности консервативного лечения нейротрофической кератопатии

В развитии нейротрофической кератопатии основное значение имеет нарушение чувствительной и трофической иннервации роговицы, поскольку конечные ветви глазного нерва включают, кроме чувствительных, также и симпатические нервные волокна.

При этом потеря чувствительности роговицы нарушает еще ряд важнейших процессов – рефлекторного мигания, слезопродукции, экспрессии эпителиотропных медиаторов и нейротрофических факторов роста, тем самым повышая риск микроtraвм и деструкции эпителия роговицы, а также замедляя ее регенерацию (рис. 1) [2, 4, 5, 10–12].

НК, как правило, с трудом поддается лечению и приводит к потере прозрачности роговицы и выраженному снижению зрительных функций. Классический подход к ведению пациентов с НК предполагает длительную, а зачастую и пожизненную симптоматическую терапию, включающую инстилляцию искусственных слез, применение кератопротекторов, аутологичной сыворотки или плазмы крови, а также использование терапевтических контактных линз [10].

При отсутствии эффекта от консервативных способов лечения прибегают к хирургическим методам, таким как трансплантация амниотической мембраны и пересадка на роговицу конъюнктивального лоскута, хирургическая тарзорафия, индуцирование инъекциями ботулотоксина птоза верхнего века, аппликация цианоакрилатного клея, трансплантация лимбальных стволовых клеток роговицы, а также послойная и сквозная кератопластики [2, 3, 5].

Несмотря на частичное восстановление целостности роговицы, ни один из перечисленных выше способов лечения не приводит к оптимальным зрительным и косметическим результатам, не воздействует на первопричину НК и, соответственно, не обеспечивает стойкого эффекта.

Большим потенциалом обладает применение топических факторов роста нервов и нейропептидов, включая субстанцию Р, инсулиноподобный фактор роста 1 и рекомбинантный человеческий фактор роста нервов (Cenegermin) [2, 4]. Этот подход напрямую способствует реиннервации роговицы и стимулирует ее эпителизацию [13], однако риск контаминации, проблемы с доступностью, нередкая необходимость



Рис. 1. Основные звенья патогенеза НК [10]

Fig. 1. Main aspects of the pathogenesis of neurotrophic keratopathy [10]

в проведении повторных курсов лечения и высокая вероятность рецидивов создают необходимость в поиске более эффективного способа восстановления чувствительности роговицы [5, 14–19].

Хирургическая невротизация роговицы

Одним из действенных методов решения рассматриваемой проблемы явилась хирургическая невротизация роговицы – операция, используемая для восстановления ее чувствительности путем пересадки интактного сенсорного нерва непосредственно к пораженной роговице или опосредованно – при помощи интерпозиционного нервного трансплантата (для восстановления без натяжения) [20].

Как известно, иннервацию обеспечивают два основных механизма – паракринное высвобождение факторов роста нервов из донорского трансплантата и прямое прорастание аксонов через нейрорафию от проксимального поврежденного нервного окончания к дистальной культе нерва или непосредственно к тканям-мишеням [21–24].

Новые нервы могут иметь аномальное ветвление и вспомогательные тонкие нервные волокна, но при этом успешно функционировать [25]. Например, при

исследовании на крысах было установлено, что в такой невротизированной роговице плотность нервов по всей роговице неравномерна, утрачен характерный узор в виде завитка, аксоны более тонкие, присутствует большое количество миелинизированных волокон, которые не характерны для нормальной роговицы [12, 26]. Вместе с тем они способствовали повышению чувствительности роговицы и разрыву порочного круга патогенеза нейротрофической кератопатии.

Выбор донорского нерва

Идеальный донорский нерв должен быть богат аксонами, анатомически близок к реиннервируемой роговице для легкого доступа и минимальной хирургической травматизации при выделении, а также в случае не прямой пересадки должен быть максимально совместимым по калибру с интерпозиционным трансплантатом [20, 27–29].

Анатомически предпочтительнее использовать ипсилатеральные (И/Л) донорские нервы: надглазничный, надблоковый и подглазничный. При нарушении их функции могут использоваться контрлатеральные (К/Л) аналоги или И/Л большой ушной нерв.

Надглазничный нерв как наиболее мощный аксональный источник, имеющий крупный калибр, является наиболее предпочтительным для прямой пересадки [30].

К основным интерпозиционным нервам относятся икроножный, поскольку он является самым легкодоступным чувствительным нервом для трансплантации, и большой ушной нерв, ограниченная длина которого делает возможным его использование только для И/Л пересадки [12, 26, 31–36].

Способы соединения и фиксации донорских нервов

Наиболее распространенным методом, используемым для соединения донорского и интерпозиционного нервов, является эпиневрическое восстановление, при котором соединяют эпиневрий проксимального и дистального нервов. Концы нервов могут быть соединены по принципу «конец в конец» (КВК), «конец в бок» (КВБ) или «бок в бок» (БВБ) (рис. 2) [37]. При нейрорафии КВБ на донорском нерве создают эпиневриальное окно, к которому подсоединяют эпиневрий дистальной культы нерва. Как правило, длина заготовленного ауто трансплантата должна составлять 10–15 см и более, чтобы обеспечить анастомоз без натяжения и способствовать проращению нерва [31, 33, 35].

Наилучшее функциональное восстановление достигается при использовании метода КВК, что связано с увеличением количества, площади и плотности нервных волокон, однако при этом необходимо максимальное соответствие калибров нервов [37]. Нейрорафия КВБ используется при значительном различии в калибрах нервов и при работе с подглазничным нервом [38, 39]. Это связано с тем, что его перерезка приводит к неприятной потере чувствительности, особенно в слизистой оболочке рта, и требует более сложной диссекции в орбите с удалением кости [27].

По результатам многочисленных исследований, для уменьшения воспаления и рубцевания в местах коаптации, а также для предотвращения возможного аберрантного выхода аксонов (может привести к образованию невромы) эффективно обертывание анастомоза амниотической мембраной [2, 25, 26, 40, 41].

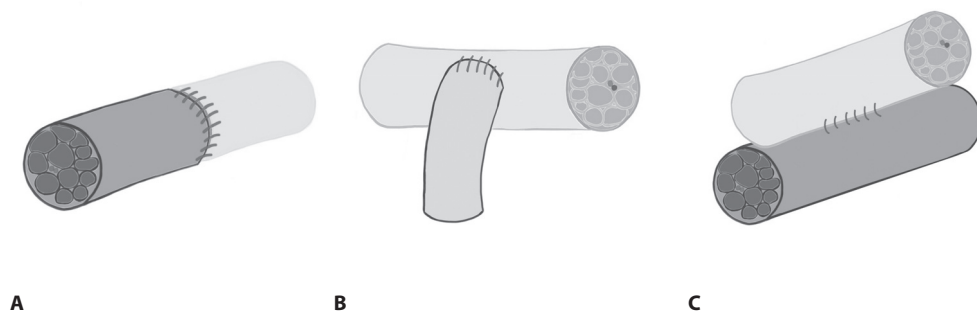


Рис. 2. Схема соединения нервов: конец в конец (А), конец в бок (В) и бок в бок (С)
Fig. 2. Schematic illustration of end-to-end (A), end-to-end (B), and side-to-side (C) nerve connections

Фиксация пучков донорского нерва к лимбу реиннервируемой роговицы возможна несколькими способами – при помощи фибринового клея, свободным расположением в субтеноновом пространстве, путем непосредственного подшивания к лимбу, а также путем формирования корнеосклерального туннеля с последующим размещением в нем нервных пучков [21, 22, 42, 43].

Так, упаковка донорских пучков в корнеосклеральные туннели увеличивает количество доступных для реиннервации аксонов, однако при этом снижает эффект восстановления чувствительности бульбарной конъюнктивы, который присутствует при субтеноновой фиксации. R. Malhotra и соавт. (2018) решили эту проблему комбинированием двух способов. Формируя корнеосклеральный туннель, они предлагают оставлять один или два дополнительных пучка для перилимбальной фиксации в субтеноновом пространстве при помощи фибринового клея [25].

J. Catarano и соавт. (2018), в свою очередь, сравнили субтеноновую и туннельную фиксации [12]. Последняя показала более быстрое восстановление чувствительности центральной зоны роговицы в первые 3 месяца после операции, при этом значимых различий в результатах между двумя группами через 6 месяцев после операции выявлено не было.

Методы невротизации роговицы и их модификации

Исторически первым хирургическую невротизацию роговицы (ХНР) описал M. Samii в 1972 г. В качестве интерпозиционного трансплантата между большим затылочным нервом и перерезанным глазным нервом им был использован икроножный нерв [44]. Однако описанная методика с использованием лобной краниотомии была сложной и требовала длительного времени выполнения, в связи с чем не пользовалась популярностью.

Прямая пересадка

В 2009 г. J.K. Terzis и соавт. первыми описали успешную прямую пересадку контралатеральных надблокового и надглазничного нервов в лимб денервированной роговицы шести пациентам с односторонним параличом лицевого нерва [21].

После операции пациенты наблюдались в среднем 16,3 года, у всех шестерых было зафиксировано улучшение чувствительности роговицы и повышение остроты зрения к 2,8 года наблюдения.

F. Allevi с соавт. в 2014 г. описали клинический случай с односторонним параличом тройничного и лицевого нервов после операции по поводу вестибулярной шванномы [42].

Они также провели прямую хирургическую невротизацию роговицы с использованием контрлатеральных надглазничного и надблокового нервов, однако с последующей пересадкой роговицы (через 6 месяцев). В итоге удалось повысить остроту зрения у пациента и сохранить здоровую поверхность роговицы.

Основными недостатками данной методики являются потеря чувствительности на К/Л стороне лба после операции, а также большой обезображивающий бикоронарный разрез и связанные с ним осложнения – образование невриномы и подапо-невротической гематомы [21].

В 2016 г. F. Jacinto с соавт. модифицировали подход J.K. Terzis и соавт. (2009), используя в качестве донорского нерва ипсилатеральный надглазничный нерв у пациента с односторонней анестезией роговицы и сохранной чувствительностью в области лба, т. е. с сохранным И/Л донорским нервом [45]. Вместо бикоронарного использовали меньший гемикоронарный разрез. Улучшение чувствительности роговицы и повышение остроты зрения отмечено через 8 месяцев после операции.

C. Menicacci с соавт. в 2016 г. представили прямую пересадку ипсилатерального подглазничного нерва на роговицу, анестезированную вследствие повреждения И/Л глазной ветви тройничного нерва (после операции по удалению невриномы преддверно-улиткового нерва) [46]. Восстановление чувствительности роговицы и ее эпителизация, а также увеличение количества и калибра нервных волокон в роговице были отмечены в течение 1 года наблюдения.

В 2018 г. I. Leyngold с соавт. впервые выполнили на кадаверных глазах эндоскопическую пересадку ипсилатерального надглазничного нерва [47]. Также ими была описана пересадка контрлатерального надглазничного нерва через комбинированный транспальпебрально-эндоскопический подход [48]. В 2020 г. C.E. Wisely с соавт. назвали этот метод минимально инвазивной прямой невротизацией роговицы и описали ее применение в серии случаев из четырех пациентов с использованием И/Л или К/Л надглазничного нерва [49]. Было зафиксировано полное заживление дефекта эпителия роговицы и возвращение ее чувствительности в течение 2–4 месяцев после операции.

Техника не прямой пересадки была впервые описана в 2014 г. U. Elbaz и соавт. Ими была проведена хирургическая невротизация роговицы у трех детей [31].

У двух из них в качестве донора использовался контрлатеральный надблоковый нерв, а одному ребенку с врожденной двусторонней анестезией роговицы была проведена двусторонняя невротизация роговицы с использованием ипсилатерального надблокового нерва. В качестве интерпозиционного трансплантата использовалась медиальная кожная ветвь икроножного нерва.

У двух детей значительное повышение чувствительности роговицы наблюдалось через 6 месяцев после операции, в то время как у одного пациента с переломом основания черепа чувствительность роговицы восстановилась лишь частично к 7,5 месяца наблюдения.

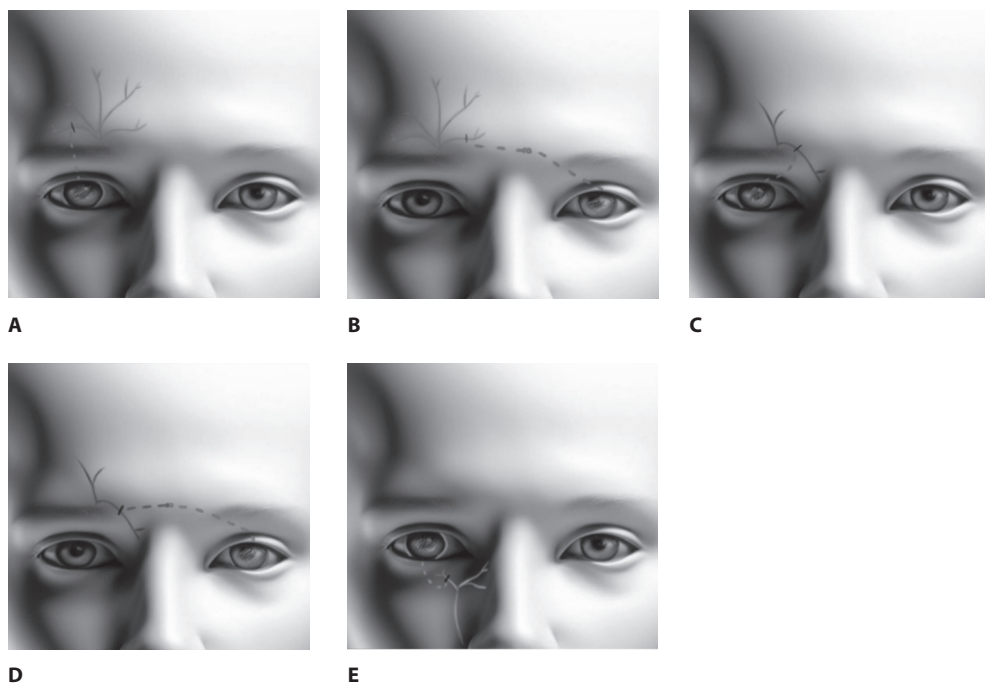


Рис. 3. Схема пересадки надглазничного нерва прямая (А) и непрямая через конduit (В). Пересадка надблокового нерва прямая (С) и через конduit (D). Прямая пересадка подглазничного нерва (Е)

Fig. 3. Schematic illustration of the types of supraorbital nerve grafting - direct (A) and indirect through the conduit (B). Direct transposition of the supraorbital nerve (C) and indirect through the conduit (D). Direct transposition of the suborbital nerve (E)

R.D. Bains и соавт. (2015) использовали аналогичную методику интерпозиционной трансплантации икроножного нерва у четырех детей и одного взрослого с тем же успехом, в основном используя контрлатеральный надблоковый нерв в качестве донорского [33].

J. Catarano с соавт. в 2019 г. описали непрямую ХНР с трансплантацией икроножного нерва на 19 глазах с давней нейротрофической кератопатией [12]. Во всех случаях было отмечено значительное повышение чувствительности роговицы и максимально скорректированной остроты зрения. Среди них на четырех глазах через 24–33 месяца после ХНР выполнена кератопластика (две глубокие передние ламеллярные, одна сквозная и еще одна сквозная кератопластика с последующей экстракцией катаракты). Полная реэпителизация роговицы отмечена через 4–8 недель после кератопластики. На сегодняшний день это наиболее используемая техника хирургической невротизации роговицы [50].

I. Leyngold и соавт. в 2019 г. представили метод, аналогичный подходу U. Elbaz и др., используя в качестве интерпозиционного трансплантата ацеллюлярный нервный аллотрансплантат вместо аутоотрансплантата [27].

Особенностью этой техники явилось то, что к донорскому нерву был подшит обработанный ацеллюлярный нервный аллотрансплантат (Avance Nerve Graft) размером 70×1–3 мм. Для защиты нейрорафии типа «конец в конец» был использован нервный коннектор (полупрозрачный коаптационный материал, предназначенный для восстановления перерезанного нерва с промежутком до 5 мм). Для коаптации типа «конец в бок» такой материал не требуется. Коаптированный пучок далее направляется к пораженной роговице. Таким образом избегается послеоперационное обезображивание большими шрамами, болезненность и облысение на донорском участке.

Вместе с тем в 2018 г. Н. Benkhatar и др. выполнили хирургическую невротизацию роговицы при односторонней нейротрофической кератопатии у пациента после резекции менингиомы [26]. В качестве интерпозиционного трансплантата использован большой ушной нерв из-за его лучшей совместимости с надблоковым нервом по калибру. Однако по результатам через 9 месяцев после операции наблюдалось лишь незначительное улучшение чувствительности роговицы, при том что острота зрения и внешний вид роговицы не изменились.

В 2019 г. N. Jowett с соавт. разработали новую методику, используя ипсилатеральный большой ушной нерв в качестве донорского нерва и икроножный нерв в качестве интерпозиционного трансплантата у двух пациентов с нейротрофической кератопатией [34]. Они выдвинули предположение, что использование большого ушного нерва (а не надблокового или надглазничного) в качестве донорского нерва выгоднее из-за его относительно большего размера и большего содержания аксонов, а также потому, что это минимизирует дальнейшую потерю чувствительности, связанную с использованием ветвей лобного нерва. Рассечение большого ушного нерва выполнялось эндоскопически через инфраурикулярный разрез с последующей коаптацией с икроножным нервом. У обоих пациентов отмечено повышение остроты зрения и чувствительности роговицы через 9 месяцев после операции.

Результаты хирургической реиннервации роговицы

Конфокальная микроскопия in vivo. S.S.M. Fung с соавт. (2018) были первыми, кто зафиксировал рост нервов роговицы при помощи конфокальной микроскопии через 6 месяцев после хирургической невротизации роговицы, что подтвердилось более поздними публикациями [32, 34, 45].

P. Fogagnolo с соавт. (2020) при оценке результатов ХНР на 26 глазах (16 прямых и 10 непрямых ХНР) отметили, что только в четырех глазах суббазальное нервное сплетение роговицы было обнаружено до операции, а в остальных 22 оно сформировалось через 3 месяца после нее [51]. Во всех 26 случаях оно достигло почти нормального состояния к первому году после операции.

Эстеziометрия. Субъективное улучшение наступает раньше, чем объективное [21]. Пациенты отмечают боль и дискомфорт уже через несколько недель после операции, в то время как объективное улучшение регистрируется примерно через 5–6 месяцев [21, 26, 33, 43, 45].

P. Fogagnolo с соавт. в 2020 г. сравнили прямой и непрямой подходы в нерандомизированном многоцентровом интервенционном исследовании. В группе прямой ХНР 80% пациентов, а непрямой ХНР 83,3% показали восстановление чувствительности роговицы спустя 1 год после операции [51].

В 2020 г. J.K. Park с соавт. опубликовали систематический обзор клинических результатов ХНР в период с декабря 2008 г. по февраль 2019 г. Все исследования, включенные в данный обзор, показали значительное увеличение чувствительности роговицы во всех случаях в среднем через $11,84 \pm 13,8$ месяца [50].

Зрительный прогноз. Повышению остроты зрения после невротизации роговицы в большинстве случаев препятствуют прежние рубцовые изменения роговицы и другие сопутствующие глазные заболевания [21, 48, 52, 53].

В связи с этим ряд авторов выступают за проведение невротизации роговицы на более ранних стадиях нейротрофической кератопатии, пока не наступило необратимое рубцевание роговицы и (в сенсорном детском возрасте) амблиопия [3, 53].

Побочные эффекты и осложнения. На ранних стадиях восстановления может наблюдаться дискомфорт в больном глазу из-за запуска процесса реиннервации поврежденного эпителия роговицы [31, 43]. Как правило, он проходит в течение 3–6 месяцев, хотя в одном случае сообщалось о десятилетнем периоде глазного дискомфорта [31, 43].

Также в раннем послеоперационном периоде может наблюдаться феномен возвратной фантомной чувствительности в месте физиологической иннервации донорского нерва. Так, например, описаны случаи, когда пациенты в ответ на раздражение реиннервированной роговицы предъявляли жалобы на зуд и дискомфорт в надглазничной области на стороне здорового глаза после контрлатеральной пересадки надглазничного нерва [21, 31].

Онемение в области донорского нерва во всех описанных случаях проходило в течение 3–9 месяцев благодаря наличию коллатералей от неповрежденных ветвей надблокового и надглазничного нервов.

К редким, но возможным побочным эффектам относятся гиперестезия, нейропатическая боль, подапоневротическая гематома, развитие невромы, грубого рубцевания в местах хирургического вмешательства и облысение в области коронарных разрезов. В одном случае было отмечено костное зарастание надглазничной вырезки [3, 21].

Опыт выполнения хирургической невротизации роговицы в Российской Федерации

Первая попытка выполнения хирургической невротизации роговицы для лечения нейротрофического кератита в Российской Федерации была описана Я.О. Грушей и соавт. в 2020 г. Операция была выполнена пациенту с поражением V и VII пар черепно-мозговых нервов методом трансплантации контрлатерального надблокового нерва через интерпозиционный трансплантат икроножного нерва. Появление чувствительности роговицы было отмечено через 6 месяцев после операции. При конфокальной микроскопии отмечалось прорастание новых нервных окончаний. Через год после операции чувствительность восстановилась во всех пяти секторах роговицы [54].

В 2023 г. М.Б. Гузиной и соавт. был представлен анализ 10 операций, выполненных по авторской методике прямой невротизации с одновременной трансплантацией ветвей надглазничного и надблокового нервов контрлатеральной стороны 10 пациентам с нейротрофической кератопатией в возрасте от 30 до 57 лет. Все они

отметили уменьшение дискомфорта, появление или улучшение чувствительности реиннервированной глазной поверхности [55].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование методик хирургической невротизации роговицы имеет большие перспективы в лечении нейротрофической кератопатии благодаря их прямой патогенетической направленности.

Отмечена корреляция между восстановлением чувствительности роговицы и достигнутой остротой зрения. При этом у лиц моложе 18 лет восстановление происходит быстрее и полнее.

Целесообразно проводить невротизацию роговицы на более ранних этапах, до формирования рубцовых процессов, приводящих к помутнению роговицы и нарушению зрительных функций, а у детей, к тому же, амблиопии. Хороший зрительный прогноз дает выполнение хирургической невротизации с последующей кератопластикой.

Существенной разницы в отдаленных результатах после прямой пересадки донорского нерва и не прямой с использованием интерпозиционного трансплантата выявлено не было. Тактика должна избираться индивидуально для каждого пациента в зависимости от его возраста, общего соматического статуса, характера поражения роговицы, чувствительности донорских нервов, а также исходя из возможностей оперирующего хирурга.

Сокращение расстояния между донорским нервом и пораженной роговицей ускоряет восстановление, поскольку минимизирует расстояние, которое придется преодолеть прорастающим нервным волокнам.

Для оптимизации регенерации нервов в месте нейрорафии целесообразно использовать фибриновый тканевый клей, синтетические нервные коннекторы и/или обертывание амниотической мембраной.

Несмотря на техническую сложность операции и необходимость междисциплинарного подхода, достичь восстановления чувствительности роговицы и ее реэпителизации авторам проанализированных работ удавалось в большинстве случаев, что требует более пристального внимания к технологиям хирургической невротизации роговицы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Saad S, Abdelmassih Y, Saad R, et al. Neurotrophic keratitis: Frequency, etiologies, clinical management and outcomes. *Ocul Surf.* 2020 Apr;18(2):231–236. doi: 10.1016/j.jtos.2019.11.008
2. Sacchetti M, Lambiase A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clin Ophthalmol.* 2014 Mar 19;8:571–9. doi: 10.2147/OPHT.545921
3. Dua HS, Said DG, Messmer EM, et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2018 Sep;66:107–131. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.003
4. Versura P, Giannaccare G, Pellegrini M, et al. Neurotrophic keratitis: current challenges and future prospects. *Eye Brain.* 2018;10:37–45. doi: 10.2147/EB.S117261
5. Ruiz-Lozano RE, Hernandez-Camarena JC, Loya-Garcia D, et al. The molecular basis of neurotrophic keratopathy: Diagnostic and therapeutic implications. A review. *Ocul Surf.* 2021 Jan;19:224–240. doi: 10.1016/j.jtos.2020.09.007
6. Shankland WE. The trigeminal nerve. Part II: the ophthalmic division. *Cranio.* 2001 Jan;19(1):8–12. doi: 10.1080/08869634.2001.11746145
7. Sacchetti M, Lambiase A. Neurotrophic factors and corneal nerve regeneration. *Neural Regen Res.* 2017 Aug;12(8):1220–1224. doi: 10.4103/1673-5374.213534
8. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Mar;37(3):588–98. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.12.037
9. Yang AY, Chow J, Liu J. Corneal Innervation and Sensation: The Eye and Beyond. *Yale J Biol Med.* 2018 Mar 28;91(1):13–21.



10. Brzheskiy VV, Popov VYu, Efimova EL, Golubev SYu. Modern capabilities in diagnosis and treatment of neurotrophic keratopathy. *Vestnik oftalmologii*. 2022;138(6):123–132. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2022138061123
11. Catapano J, Antonyshyn K, Zhang JJ, et al. Corneal neurotization improves ocular surface health in a novel rat model of neurotrophic keratopathy and corneal neurotization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:4345. doi: 10.1167/iovs.18-24843
12. Catapano J, Fung SSM, Halliday W, et al. Treatment of neurotrophic keratopathy with minimally invasive corneal neurotisation: long-term clinical outcomes and evidence of corneal reinnervation. *Br J Ophthalmol*. 2019 Dec;103(12):1724–1731. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313042
13. Efimova E.L., Brzheskiy V.V., Kumykova D.A. Recombinant Human Nerve Growth Factor in the Treatment of Neurotrophic Keratitis (Clinical Cases). *Ophthalmology Eastern Europe*, 2024;14(1):109–118. (In Russ.). doi: 10.34883/pi.2024.14.1.023
14. Yoon KC. Use of umbilical cord serum in ophthalmology. *Chonnam Med J*. 2014 Dec;50(3):82–5. doi: 10.4068/cmj.2014.50.3.82
15. 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;92:896–900. doi: 10.1136/bjo.2007.130013
16. Soni NG, Jeng BH. Blood-derived topical therapy for ocular surface diseases. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):22–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306842
17. Trinh T, Santaella G, Mimouni M, et al. Assessment of response to multimodal management of neurotrophic corneal disease. *Ocul Surf*. 2021 Jan;19:330–335. doi: 10.1016/j.jtos.2020.11.003
18. Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology*. 1999 Oct;106(10):1984–9. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90412-8
19. Bonini S, Lambiase A, Rama P, et al. Phase II randomized, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*. 2018;125:1332–43. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.02.022
20. Sweeney AR, Wang M, Weller CL, et al. Outcomes of corneal neurotisation using processed nerve allografts: A multicentre case series. *Br J Ophthalmol*. 2020;0:1–5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317361
21. Terzis JK, Dryer MM, Bodner BL. Corneal neurotization: a novel solution to neurotrophic keratopathy. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123:112–20. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181904d3a
22. Ting DSJ, Figueiredo GS, Henein C, et al. Corneal neurotization for neurotrophic keratopathy: Clinical outcomes and in vivo confocal microscopic and histopathological findings. *Cornea*. 2018;37:641–6. doi: 10.1097/ICO.0000000000001522
23. Gordon T, Hendry M, Lafontaine CA, et al. Nerve cross-bridging to enhance nerve regeneration in a rat model of delayed nerve repair. *PLoS One*. 2015 May 27;10(5):e0127397. doi: 10.1371/journal.pone.0127397
24. Kadakia S, Helman S, Saman M, et al. Concepts in neural coaptation: Using the facial nerve as a paradigm in understanding principles surrounding nerve injury and repair. *J Craniofac Surg*. 2015;26:1304–9. doi: 10.1097/SCS.0000000000001566
25. Malhotra R, Elalfy MS, Kannan R, et al. Update on corneal neurotisation. *Br J Ophthalmol*. 2019 Jan;103(1):26–35. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312104
26. Benkhatar H, Levy O, Goemaere I, et al. Corneal neurotization with a great auricular nerve graft: Effective reinnervation demonstrated by in vivo confocal microscopy. *Cornea*. 2018;37:647–50. doi: 10.1097/ICO.0000000000001549
27. Leyngold IM, Yen MT, Tian J, et al. Minimally Invasive Corneal Neurotization With Acellular Nerve Allograft: Surgical Technique and Clinical Outcomes. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019 Mar/Apr;35(2):133–140. doi: 10.1097/IOP.0000000000001181
28. Campbell WW. Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:1951–65. doi: 10.1016/j.clinph.2008.03.018
29. Kim JS, Bonsu N-Y, Leland HA et al. A systematic review of prognostic factors for sensory recovery after digital nerve reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2018;80:S311–6. doi: 10.1097/SAP.0000000000001440
30. Domeshek LF, Hunter DA, Santosa K, et al. Anatomic characteristics of supraorbital and supratrochlear nerves relevant to their use in corneal neurotization. *Eye (Lond)*. 2019 Mar;33(3):398–403. doi: 10.1038/s41433-018-0222-0
31. Elbaz U, Bains R, Zuker RM, et al. Restoration of corneal sensation with regional nerve transfers and nerve grafts: a new approach to a difficult problem. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Nov;132(11):1289–95. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2316
32. Fung SSM, Catapano J, Elbaz U, et al. In Vivo Confocal Microscopy Reveals Corneal Reinnervation After Treatment of Neurotrophic Keratopathy with Corneal Neurotization. *Cornea*. 2018 Jan;37(1):109–112. doi: 10.1097/ICO.0000000000001315
33. Bains RD, Elbaz U, Zuker RM, et al. Corneal neurotization from the supratrochlear nerve with sural nerve grafts: a minimally invasive approach. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Feb;135(2):397e–400e. doi: 10.1097/PRS.0000000000000994
34. Jowett N, Pineda li R. Corneal neurotisation by great auricular nerve transfer and scleral-corneal tunnel incisions for neurotrophic keratopathy. *Br J Ophthalmol*. 2019 Sep;103(9):1235–1238. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312563
35. Weis E, Rubinov A, Al-Ghoul AR, Yau FM. Sural nerve graft for neurotrophic keratitis: early results. *Can J Ophthalmol*. 2018 Feb;53(1):24–29. doi: 10.1016/j.jcjo.2017.10.044
36. Kolseth CM, Charlson ES, Kossler AL. Corneal Neurotization: A Surgical Treatment for Neurotrophic Keratopathy. *J Neuroophthalmol*. 2020 Jun;40(2):e11–e12. doi: 10.1097/WNO.0000000000000879
37. Rönkkö H, Göransson H, Taskinen H-S, et al. Comparison of peripheral nerve regeneration with side-to-side, end-to-side, and end-to-end repairs: An experimental study. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4:e1179. doi: 10.1097/GOX.0000000000001179
38. Frey M, Giovanoli P. End-to-side neurotization of sensory nerves. *Eur J Plast Surg*. 2003;26:85–8. doi: 10.1007/s00238-003-0475-z
39. Tos P, Colzani G, Ciclamini D, et al. Clinical applications of end-to-side neurotization: An update. *Biomed Res Int*. 2014;2014. doi: 10.1155/2014/646128
40. Kim SS, Sohn SK, Lee KY, et al. Use of human amniotic membrane wrap in reducing perineural adhesions in a rabbit model of ulnar nerve neurotization. *J Hand Surg Eur Vol*. 2010 Mar;35(3):214–9. doi: 10.1177/1753193409352410
41. Meng H, Li M, You F, et al. Assessment of processed human amniotic membrane as a protective barrier in rat model of sciatic nerve injury. *Neurosci Lett*. 2011 May 27;496(1):48–53. doi: 10.1016/j.neulet.2011.03.090
42. Allevi F, Fogagnolo P, Rossetti L, Biglioli F. Eyelid reanimation, neurotisation, and transplantation of the cornea in a patient with facial palsy. *BMJ Case Rep*. 2014 Aug 19;2014:bcr2014205372. doi: 10.1136/bcr-2014-205372
43. Giannaccare G, Bolognesi F, Biglioli F, et al. In Vivo and Ex Vivo Comprehensive Evaluation of Corneal Reinnervation in Eyes Neurotized With Contralateral Supratrochlear and Supraorbital Nerves. *Cornea*. 2020 Feb;39(2):210–214. doi: 10.1097/ICO.0000000000002083
44. Samii M. Autologe Nerven-Transplantation im Trigeminusbereich. *Med. Mitt*. 1972;46:189–194.

45. Jacinto F, Espana E, Padilla M, et al. Ipsilateral supraorbital nerve transfer in a case of recalcitrant neurotrophic keratopathy with an intact ipsilateral frontal nerve: A novel surgical technique. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2016 Jul 18;4:14–17. doi: 10.1016/j.ajoc.2016.07.001. Erratum in: *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2016 Sep 06;4:87.
46. Menicacci C, Gennaro P, Menicacci FI, et al. Sicsso Congress. Caserta: 2016. Jun 23–25. New "four hands" corneal neurotization technique in the treatment of iatrogenic paralysis of the facial nerve with involvement of the ophthalmic nerve: A case report.
47. Leyngold I, Weller C, Leyngold M, et al. Endoscopic corneal neurotization: Cadaver feasibility study. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery.* 2018;34:213–6. doi: 10.1097/IOP.0000000000000913
48. Leyngold I, Weller C, Leyngold M, Tabor M. Endoscopic corneal neurotization: Technique and initial experience. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2018;34:82–5. doi: 10.1097/IOP.0000000000001023
49. Wisely CE, Rafailov L, Cypen S, et al. Clinical and Morphologic Outcomes of Minimally Invasive Direct Corneal Neurotization. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2020 Sep/Oct;36(5):451–457. doi: 10.1097/IOP.0000000000001586
50. Park JK, Charlson ES, Leyngold I, Kossler AL. Corneal Neurotization: A Review of Pathophysiology and Outcomes. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2020 Sep/Oct;36(5):431–437. doi: 10.1097/IOP.0000000000001583
51. Fogagnolo P, Giannaccare G, Bolognesi F, et al. Direct Versus Indirect Corneal Neurotization for the Treatment of Neurotrophic Keratopathy: A Multicenter Prospective Comparative Study. *Am J Ophthalmol.* 2020 Dec;220:203–214. doi: 10.1016/j.ajo.2020.07.003
52. Villanueva O, Atkinson DS, Lambert SR. Trigeminal nerve hypoplasia and aplasia in children with goldenhar syndrome and corneal hypoesthesia. *J AAPOS.* 2005 Apr;9(2):202–4. doi: 10.1016/j.jaapos.2004.12.016
53. Lambley RG, Pereyra-Muñoz N, Parulekar M, et al. Structural and functional outcomes of anaesthetic cornea in children. *Br J Ophthalmol.* 2015 Mar;99(3):418–24. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305719
54. Grusha YO, Novikov ML, Danilov SS, et al. Corneal neurotization as a pathogenetically directed method of treatment of neurotrophic keratitis in patients with facial paralysis. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2020;136(5):52–57. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202013605152
55. Gushchina MB, Butsan SB, Sergeeva VYu, et al. Results of neurotrophic keratopathy treatment by direct corneal neurotization. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2023;35:37–48. (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2023-35-37-48