ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РФ ГБОУ ВПО КРАСГМУ ИМ. ПРОФ. В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО МЗ и СР РФ

Кафедра офтальмологии имени профессора М.А.Дмитриева с курсом ПО

**РЕФЕРАТ**

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ КЕРАТИТ

Выполнила: Снегирева А.Д.

ординатор 1 года обучения

Проверила: ассистент кафедры

Балашова П.М.

г. Красноярск 2023 год

**СОДЕРЖАНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ ……………………………………………………………………3

ПАТОГЕНЕЗ ………………………………………………………………….6

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ……………………………………………………8

КЛИНИКЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ …………………………………………10

КЛАССИФИКАЦИЯ ………………………………………………………...10

ДИАГНОСТИКА ……………………………………………………………..11

ЛЕЧЕНИЕ ……………………………………………………………………..13

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ……………………………………………………………….15

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ …………………………………………………....18

**ВВЕДЕНИЕ**

Нейротрофический кератит длительное время оставался за рамками интереса практических офтальмологов. Являясь достаточно редким видом дегенеративных изменений роговицы, НК развивается на фоне значительного снижения иннервации тройничного нерва и приводит к нарушению стабильности и плотности эпителия роговицы, трудно поддающемуся коррекции, с возможностью развития тяжелых язв роговицы с нередкими перфорациями. Механическая защита поверхности роговицы, обеспечение ее прозрачности, увлажнение и питание – наиболее важные аспекты поддержания оптической системы в хорошем физиологическом состоянии. Роговица представляет собой высокочувствительную ткань с плотностью чувствительных нервных окончаний примерно 300–400 раз выше, чем в коже. Распространенность НТК сложно оценить вследствие того, что это заболевание не является самостоятельным, а представляет собой осложнение других патологических процессов, как локализованных, так и системных.

**Нейротрофический кератит, также называемый нейротрофической кератопатией (НТК)** - дегенеративно-воспалительное заболевание роговицы, обусловленное нарушением чувствительной иннервации тройничного нерва (ТН).

Роговица иннервируется глазной ветвью ТН и вегетативными нервами. Нервные пучки входят в роговицу у лимба, идут к центру под передней третью стромы, проникают через боуменову мембрану и образуют густую сеть нервных волокон между боуменовой мембраной и базальным эпителием (суббазальное нервное сплетение). Большинство сенсорных нервных волокон, иннервирующих роговицу, имеют полимодальные ноцицептивные окончания, которые активируются повреждающими уровнями воздействия механической энергии, тепла, химических раздражителей либо эндогенных медиаторов, высвобождаемых измененной тканью роговицы и воспалительными клетками. Нервные волокна роговицы играют ключевую роль в поддержании нормального функционирования глазной поверхности, запуская защитные рефлексы при пореждении роговицы и обеспечивая ее трофическими факторами.

Денервация роговицы приводит к снижению жизнеспособности, метаболизма и митоза эпителиальных клеток, что в дальнейшем становится причиной цитопатических изменений эпителия (внутриклеточный отек, потеря микроворсинок) и аномального развития базальной мембраны. При этом отмечается нарушение процессов заживления, развиваются точечная эпителиопатия, персистирующие дефекты эпителиального слоя и язва роговицы.

**ЭТИОЛОГИЯ НТК**

Нарушение иннервации круговой мышцы глаза приводит к невозможности смыкания век, увеличению открытой глазной поверхности и нарушению прекорнеальной слезной пленки, адекватное восстановление которой невозможно из-за отсутствия полноценных мигательных движений. Поражение тройничного нерва проявляется снижением или отсутствием чувствительности в соответствующей части лица. Денервация роговицы сопровождается ее гипо- или анестезией, нейротрофическими расстройствами, что вызывает длительно текущий нейротрофический кератит рецидивирующего характера. Существенное снижение регенераторных функций роговицы обусловлено отсутствием высвобождения нейропептидов из нервных окончаний, которые в норме способствуют пролиферации клеток эпителия, их дифференциации, миграции и адгезии.

* нарушения проводимость тройничного нерва на любом уровне: ядра, проводящего пути, ганглия (гассерова узла) или иннервирующего роговицу сегмента его I ветви. Наиболее распространенными заболеваниями, приводящими к снижению чувствительности роговицы, являются инфекции, вызванные простым и опоясывающим герпесом. При герпетическом кератите было продемонстрировано значимое снижение плотности суббазальных нервных сплетений.
* операции на роговице, такие как LASIK, кератопластика и разрезы роговицы при экстракции катаракты, также могут нарушать иннервацию роговицы и вызывать НТК.
* травмы, ожоги, дистрофии роговицы, ношение контактных линз и длительное использование местных лекарственных препаратов (анестетиков, нестероидных противовоспалительных и противовирусных препаратов, бета-блокаторов, гипотензивных средств, антибиотиков).
* внутричерепные и орбитальные опухоли, аневризмы, инсульт и травмы головы. При сопутствующем параличе лицевого нерва развивается лагофтальм, и к потере чувствительности роговицы присоединяется экспозиционная кератопатия, усугубляющая НТК. При данном состоянии, несмотря на интенсивное лечение, часто развиваются персистирующие эрозии, язвы (в том числе гнойные), стромальный лизис и перфорации роговицы.
* при системных заболеваниях, таких как сахарный диабет (СД), рассеянный склероз и лепра, наблюдается снижение чувствительности роговицы и развитие НТК.

**ПАТОГЕНЕЗ**

Роговичные нервы и эпителиальные клетки симбиотически связаны и поддерживают жизнеспособность друг друга. Нервы роговицы выделяют множество эпителиотропных нейропептидов (*вещество P, кальцитонин-ген-связанный пептид, ацетилхолин, норадреналин, серотонин, нейропептид Y и вазоактив‑ ный интестинальный пептид*), которые поддерживают гомеостаз и целостность роговицы, способствуя пролиферации, миграции, адгезии и дифференцировке клеток роговичного эпителия. Клетки эпителия роговицы, в свою очередь, высвобождают растворимые нейротрофины (*фактор роста нервов (ФРН), цилиарный нейротрофический фактор, глиальный нейротрофический фактор (ГНФ), эпидермальный фактор роста (ЭФР), нейротрофический фактор головного мозга (НФГМ)*), способствующие росту и жизнеспособности нервных волокон. Они являются основными агентами взаимодействия между эпителием и нервами роговицы, что играет ведущую роль в поддержании стабильности и заживлении роговицы. Взаимодействия между эпителием и нервами особенно важны для естественного обновления клеток роговицы и ее заживления после травм. ФРН представляет собой нейротрофин, способствующий ветвлению как интактных, так и поврежденных нервных волокон. ФРН стимулирует трофику и устраняет последствия повреждения периферических роговичных нервов. Роговица человека вырабатывает ФРН и экспрессирует высоко аффинные рецепторы к нему. Этот фактор играет важную роль в поддержании структурной целостности и нормального функционирования глазной поверхности, стимулируя пролиферацию и жизнеспособность как эпителия, так и нервных волокон. Чувствительные нервы роговицы реагируют на механические, химические и термические раздражители по двум рефлекторным дугам: моторной, запускающей мигательные движения, и вегетативной, стимулирующей слезопродукцию. Снижение чувствительности роговицы нарушает эти рефлексы и приводит к изменению секреции и снижению стабильности слезной пленки. Уменьшение секреции слезной жидкости и снижение жизнеспособности эпителиальных клеток могут стать причиной уменьшения количества нейротрофинов на поверхности глаза, в частности ФРН, который необходим для развития и поддержания жизнедеятельности симпатических и сенсорных нейронов, а также для обеспечения регенерации. Изменения слезной пленки, усугубляемые потерей микроворсинок эпителия роговицы, уменьшают увлажнение глазной поверхности. При этом роговица становится уязвима к повреждениям и плохо восстанавливается после них. Замедление митоза приводит к торможению центростремительного движения эпителиальных клеток от лимба и ускоряет их гибель в центральной зоне. Это объясняет частое центральное расположение эпителиопатии и дальнейшее развитие изъязвления роговицы. НТК сопровождается воспалением, имеющим нейрогенное происхождение. Нервные окончания соприкасаются с макрофагами  — клетками Лангерганса, также называемыми дендритными клетками. Нейропептиды, выделяемые ноцицепторами, вызывают дегрануляцию и выработку провоспалительных цитокинов в дендритных клетках. Раздражение ноцицепторов, следовательно, способно провоцировать местную воспалительную реакцию. Потеря трофического влияния эпителия повышает чувствительность нервов к повреждению и провоцирует их дисфункцию, создавая порочный круг: **испарение слезы — чрезмерная стимуляция ноцицепторов — нейрогенное воспаление — повреждение эпителия  — дальнейшее раздражение нервных окончаний — усиление воспаления**. Снижение слезопродукции является основной причиной замедления обновления слезы с последующим накоплением токсических агентов и провоспалительных цитокинов на поверхности глаза, что также может быть фактором развития воспаления. Гиперосмолярность слезы при НТК индуцирует апоптоз клеток эпителия и воспаление в сочетании с повышенной экспрессией матриксных металлопротеиназ. Эти коллагенолитические ферменты продуцируются эпителием и кератоцитами. Дисбаланс между активаторами и ингибиторами металлопротеиназ является основным фактором прогрессирования и хронизации изъязвления стромы и расплавления коллагена, что в итоге приводит к перфорации роговицы.

**Механизм развития НТК**

* Снижается или прекращается секреция слезной жидкости, слезная пленка становится более тонкой и нестабильной. Распределение муцина по поверхности глаза изменяется и становится неравномерным. Меняется баланс факторов роста, цитокинов, антимикробных пептидов и ионов, что отрицательно влияет на гомеостаз эпителия. Уменьшается защитная способность слезной жидкости.
* Из-за недостатка трофических нейромедиаторов замедляются процессы митоза и созревания эпителиальных клеток в области лимба, а также их центростремительная миграция. Это приводит к накоплению в центре роговицы более «старых», менее жизнеспособных клеток, готовых к эксфолиации и обладающих плохой способностью к смачиванию и легко повреждающиеся во время моргания. Изменения слезной пленки и отсутствие трофических факторов приводят к неровности эпителия и придают ему сероватый оттенок, что может сказаться на качестве и остроте центрального зрения.
* Продолжительное повреждение эпителия приводит к его хронической нестабильности  — утрате плотных межклеточных контактов, а также повышает риск адгезии бактерий.
* Развиваются эпителиальные дефекты, характеризующиеся центральной локализацией, скрученными границами. Края дефекта состоят из клеток, не способных прикрепиться к базальной мембране, возможно, покрытой денатурированными муцинами, которые больше не выводятся из-за отсутствия достаточной секреции слезной жидкости.
* Вследствие сухости глазной поверхности, действия воспалительных цитокинов и незаживающего дефекта нижележащая строма подвергается деструктивному действию матриксных металлопротеиназ, что приводит к лизису стромы роговицы.
* Степень и прогрессирование повреждения стромы определяются балансом между активаторами и ингибиторами протеаз. Патологическое заживление приводит к неадекватному отложению коллагена, рубцеванию, снижению прозрачности и грубым нарушениям зрения.
* Прогрессирование заболевания и сохраняющаяся активность металлопротеиназ приводят к перфорации роговицы. В итоге происходит утрата функции и необратимое повреждение структур глаза.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

Нарушается чувствительность роговицы, поэтому возникают дискомфорт или боль. Основными жалобами являются:

размытость изображения и снижение зрения из-за нестабильности эпителия, на ранней стадии заболевания отмечаются светобоязнь, сухость и снижение частоты моргания. Отмечается также снижение и неравномерность частоты моргания, которая в норме составляет 17 морганий в минуту. Блеск роговицы уменьшается, эпителий становится мутным и неровным. По мере увеличения степени тяжести заболевания мелкие эрозии эпителия сливаются и увеличиваются в размерах, в результате этого образуется крупный эпителиальный дефект, обычно располагающийся в центре роговицы. Процесс заживления дефекта протекает медленно и зачастую не приводит к полной эпителизации. По мере заживления и многократного слущивания эпителия область дефекта меняется: со временем он становится стойким (персистирующий эпителиальный дефект, ПЭД), а его края — непрозрачными и скрученными. Эпителий по периметру дефекта неплотно прикреплен к нижележащему слою боуменовой мембраны, о чем свидетельствует просачивание красителя флуоресцеина под эпителий по краю дефекта. Обнаженная строма подвергается действию протеаз, что вызывает ее лизис и может привести к перфорации.

Патогномоничным клиническим признаком заболевания считается снижение или отсутствие чувствительности роговицы. Однако в некоторых случаях на ранних стадиях заболевания возможна гиперестезия роговицы вследствие аберрантной регенерации и гиперрегенерации нервов.

**КЛАССИФИКАЦИЯ НТК**

Выделяют три степени тяжести (легкую, средней тяжести и тяжелую):

**I стадия** - точечная кератопатии, отек эпителия роговицы и его гиперплазия. Отмечается окрашивание нижней части конъюнктивы бенгальским розовым и точечное окрашивание эпителия роговицы флюоресцеином, повышенная вязкость слезы, уменьшенное время разрыва слезной пленки. Эта стадия может стать хронической, что приводит к поверхностной васкуляризации роговицы

**II стадия** - рецидивирующим или персистирующим дефектом эпителия, расположенный в центре или парацентрально в верхней половине роговицы, обычно горизонтально вытянут, имеет овальную или круглую форму; часто окружен утолщенным эпителием, завернутым внутрь наподобие валика. Наблюдается отек стромы со складками десцеметовой мембраны, иногда взвесь воспалительных клеток в передней камере или даже стерильный гипопион.

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

**ДИАГНОСТИКА НТК**

Оценка чувствительности роговицы является основой диагностики НТК. Чувствительность роговицы оценивают, прикасаясь волокном ваты (фительком) к роговице обоих глаз. При этом следят за реакцией пациента и сравнивают реакцию обоих глаз. Пациенты с НТК обычно реже моргают и менее чувствительны к прикосновению к роговице.

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

Чувствительность роговицы может быть определена с помощью контактного эстезиометра Коше  — Бонне или бесконтактного газового эстезиометра Бельмонта (БГЭБ). С помощью эстезиометра Коше  — Бонне чувствительность роговицы оценивают по субъективной реакции пациента на выступающую нейлоновую нить разной длины, которой касаются роговицы; ее длину изменяют с 60 до 5 мм, что сопровождается соответствующим изменением силы с 11 до 200 г/мм2. Работа БГЭБ основана на стимуляции роговицы откалиброванным выбросом газа из расположенного рядом с ней инжектора и анализе реакции пациента в виде моргания. Этот прибор позволяет оценивать различные компоненты чувствительности роговицы  — механическую, химическую и термическую  — путем изменения скорости потока, температуры и состава газа (концентрации CO2 ).

Конфокальная микроскопия (КМР) in vivo позволяет выполнять качественную и количественную оценку состояния нервов роговицы. Непосредственная визуализация нервов обеспечивает возможность определения плотности, извилистости, толщины, отражательной способности нервов. Учитываются признаки отклонений от нормы, такие как образование петель, скручивание, неравномерность диаметра, наличие «конусов роста» и усечение («тупиковые ветви»). При частичном поражении тройничного ганглия либо преганглионарных поражениях чувствительность роговицы может быть пониженной или отсутствовать, однако визуализируется нормальное суббазальное сплетение, сохраняющее анатомическую связь с ганглием и трофические функции. У таких пациентов обычно отмечается НТК легкой степени. При полном разрушении ганглия или постганглионарных повреждениях нерва определяется разрежение или отсутствие суббазального нервного сплетения, потеря чувствительности роговицы и повышение риска развития НТК средней или тяжелой степени

**ЛЕЧЕНИЕ**

Включает проведение физиотерапевтических процедур и медикаментозную терапию с использованием корнеопротекторов, контактных линз, витаминов, препаратов, стимулирующих эпителизацию роговицы, по показаниям — антибактериальных средств, а также инстилляции аутологичной сыворотки крови. В случае отсутствия эффекта от проводимого консервативного лечения используют различные покрытия роговицы (амниотическая мембрана, конъюнктивальный или роговично-склеральный лоскуты), а при ее перфорации выполняют лечебную кератопластику. Однако, несмотря на проводимое лечение, сохраняется высокая вероятность развития нейротрофического кератита, в том числе и на трансплантате, что в части случаев ведет к повторным неудачным трансплантациям.

Необходимым этапом в лечении пациентов с сочетанием нейротрофического кератита и лагофтальма является **тарзорафия (**то есть временное или постоянное закрытие век с помощью швов или инъекции ботулинического токсина. Это защищает роговицу, хотя эстетический результат этих процедур может быть трудным для пациентов. Аналогичным образом, было показано, что процедура, которая влечет за собой создание конъюнктивального лоскута, эффективна при лечении хронических язв роговицы с перфорацией роговицы или без нее**)**. Современный уровень развития микрохирургической техники позволяет успешно выполнять операции, направленные на восстановление функций лицевого нерва и мышц лица, однако достижение высоких функциональных результатов в средней и нижней трети лица и полного смыкания век во время зажмуривания при напряжении других мимических мышц не позволяет купировать нейротрофический кератит и полноценно защищать роговицу. Данное обстоятельство обусловлено отсутствием восстановления непроизвольных мигательных движений и, соответственно, возможности адекватного восстановления прекорнеальной слезной пленки. Поэтому в случаях персистирующего эпителиального дефекта роговицы в сочетании с лагофтальмом выполнение тарзорафии является приоритетным методом лечения, позволяющим за счет сужения глазной щели создать благоприятные условия для восстановления роговицы.

Следует отметить, что ни один из вышеперечисленных методов не направлен непосредственно на устранение причины нейротрофического кератита.

Восстановление иннервации роговицы является, по сути, единственным патогенетически направленным методом лечения данной категории пациентов. С этой целью в мировой практике с недавнего времени начали применять методику реиннервации роговицы. Первые успешные попытки невротизации роговицы включали прямой перенос дистальных ветвей *n. supraorbitalis* или *n. supratrochlearis* к лимбу пораженного глаза. Однако восстановление чувствительности роговицы на стороне поражения тройничного нерва при данной технике требовало довольно широкого хирургического доступа и осложнялось денервацией области лба и волосистой части головы на стороне нервов-доноров.

В настоящее время для проведения реиннервации роговицы стали применять минимально инвазивные техники, в том числе эндоскопические. С целью создания связей со здоровой стороной используют *n. suralis* пациента, который способом «конец в бок» или «конец в конец» вшивают в одну из конечных ветвей *n. ophthalmicus* (*n. supraorbitalis* или *n. supratrochlearis*). *N. suralis* через сформированный подкожный туннель проводят на пораженную сторону и размещают субконъюнктивально. Расщепленные волокна *n. suralis* фиксируют швами перилимбально в 4 квадрантах. С течением времени происходит врастание нервных волокон в строму роговицы. Чувствительность роговицы, по данным ряда авторов, начинает появляться через 6 мес после операции и постепенно нарастает к 12-му месяцу с момента операции.

В случаях выраженных помутнений роговицы в оптической области реиннервация дает возможность выполнять пересадку роговицы с оптической целью с большей долей вероятности успеха сохранения прозрачности трансплантата.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

НТК представляет собой пример дегенерации роговицы, сопровождающейся хроническим нейрогенным воспалением, причиной которой является нарушение иннервации роговицы. Поверхность роговицы, не обладающая достаточной чувствительной иннервацией, подвержена риску развития НТК, проявляющемуся эпителиальными дефектами, стромальным лизисом и последующей перфорацией роговицы при отсутствии своевременного и соответствующего лечения. Существует множество причин гипестезии роговицы, однако герпетические инфекции и повреждение ТН являются наиболее распространенными. Эпителиальные дефекты могут возникать даже при отсутствии явного повреждения. Первоначальное обследование направлено на обнаружение гипестезии и поиск основной причины потери чувствительности роговицы с особым вниманием потенциальной патологии центральной нервной системы. При отсутствии очевидной причины следует учитывать влияние лекарственных средств, нарушающих чувствительность роговицы. Сухость и нарушения зрения являются главными симптомами НТК, а основным патогномоничным клиническим признаком заболевания считается снижение или отсутствие чувствительности роговицы, вследствие этого пациент может не ощущать эпителиальные и стромальные дефекты. В большинстве случаев глаз остается спокойным, смешанная и перикорнеальная инъекция возможны при присоединении инфекции или очень активном воспалительном процессе. Исследование чувствительности роговицы играет ключевую роль в выявлении и диагностике НТК. В клинической практике исследование чувствительности не всегда проводят в плановом порядке. Качественный тест (касание роговицы хлопковой нитью) весьма приблизителен и несет риск инфицирования роговицы. Объективный анализ состояния нервов роговицы стал возможен при введении в клиническую практику конфокальной микроскопии (КФМ) роговицы. Оценивают плотность, а также качественные показатели (ход, диаметр, равномерность) нервов роговицы. Определяемое при КФМ состояние суббазального нервного сплетения позволяет разграничить пре- и постганглионарные поражения тройничного нерва и является ценным прогностическим признаком при НТК. При дифференциальной диагностике учитывают другие причины развития эпителиопатий, эрозий и язв роговицы. Ключевыми факторами считаются отсутствие болевых ощущений, «спокойный» глаз, длительное прогрессирующее течение процесса.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бонини С, Рама П, Олзи Д, Ламбиозе А, Нейротрофический кератит. Глаз 17 (2003) 989-995
2. Саккетти М., Ламбиоза А, Диагностика и лечение нейротрофического кератита. Клинический офтальмол 8 (2014) 571-9.
3. *Sacchetti, M; Lambiase, A (2014).*"Диагностика и лечение нейротрофического кератита". Клиническая офтальмология.***8****: 571-579.*
4. Ф. Семераро, Э. Форбис, В. Романо, М. Анги, М.Р. Романо, М. Е. Филиппелли, Р. Ди Иорио и С. Костальола, Нейротрофический кератит. Офтальмологика 231 (2014) 191-7; Л. Дж. Мюллер и др., Роговичные нервы: структура, содержание и функция. Экспериментальное исследование глаз.