



© Ю.К. Тошина, И.В. Болотникова, А.Е. Горкин, А.Ю. Смирнова,
Ю.В. Диникина

Нейротрофический кератит, сопутствующий опухоли ЦНС у ребенка: клинический случай

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Yulia K. Toshina, Irina V. Bolotnikova, Alexander E. Gorkin, Anna Yu. Smirnova, Yulia V. Dinikina

Neurotrophic Keratitis Concomitant to CNS Tumor in a Child: A Clinical Case

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Нейротрофический кератит (НК) представляет собой орфанную патологию, патогенез которой заключается в повреждении тройничного нерва с развитием последующих дегенеративных изменений роговицы. Причинами могут быть различные генетические, системные и инфекционные заболевания, опухолевые поражения центральной и периферической нервной системы, а также хирургическое вмешательство. Ранее применяемые методы терапии в большей степени носили симптоматический характер и не позволяли добиться полного восстановления иннервации и чувствительности роговицы. Применение в клинической практике препарата ценегермин, представляющего собой рекомбинантную форму человеческого фактора роста нервов, позволяет добиться значимо лучшего контроля над течением НК вне зависимости от причинного фактора у пациентов всех возрастов.

Описание случая. Нами представлен клинический случай НК с достижением полной эпителизации роговицы на фоне применения ценегермина у пациентки раннего возраста с рецидивирующей формой атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли (АТРО) центральной нервной системы (ЦНС).

Заключение. Наш опыт демонстрирует эффективность метода, а также его безопасность и возможность применения в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: нейротрофический кератит; опухоли ЦНС у детей; язвы роговицы; ценегермин; рекомбинантная форма человеческого фактора роста нервов

Для цитирования: Тошина Ю.К., Болотникова И.В., Горкин А.Е., Смирнова А.Ю., Диникина Ю.В. Нейротрофический кератит, сопутствующий опухоли ЦНС у ребенка: клинический случай. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 390–396. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-390-396

Introduction. Neurotrophic keratitis (NK) is an orphan pathology caused by the damage of the trigeminal nerve with the subsequent degenerative changes of the corneal epithelium. Causes of NK include various genetic, systemic and infectious diseases, tumors of the central and peripheral nervous system, surgical interventions. Previously used methods of therapy were mostly symptomatic and did not allow to achieve complete restoration of corneal innervation and sensitivity. The use of topical cenegermin, a recombinant form of human nerve growth factor, in clinical practice allows significantly better control of NK in patients of all ages, regardless of the causative factor.

Case description. We present a clinical case of NK in an early age patient with a recurrent form of atypical teratoid rhabdoid tumor (ATRT) of the central nervous system (CNS) with complete resolution of NK due to cenegermin therapy.

Conclusion. Our experience demonstrates the efficiency, safety and feasibility of the method in an outpatient setting.

Keywords: neurotrophic keratitis; pediatric brain tumors; corneal ulcer; cenegermin; recombinant nerve growth factor

For Citation: Yulia K. Toshina, Irina V. Bolotnikova, Alexander E. Gorkin, Anna Yu. Smirnova, Yulia V. Dinikina. Neurotrophic keratitis concomitant to CNS tumor in a child: a clinical case. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 390–396. (In Rus). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-390-396

✉ Контакты: Тошина Юлия Константиновна, yuliyatoshina@ya.ru

Введение

Нейротрофический кератит (НК) является дегенеративным заболеванием роговицы, при котором повреждение тройничного нерва на любом уровне приводит к нарушению чувствительности роговицы в сочетании с развитием ее незаживающих эпителиальных дефектов с

или без стромального изъязвления [1, 2]. Диагностируется данное состояние не всегда своевременно, ввиду отсутствия характерных жалоб, за исключением нарушения зрения вследствие персистенции эпителиальных дефектов, рубцевания стромы роговицы или ее отека [3]. Самыми распространенными причинами развития НК являются герпетическая инфекция (27 %),

химические ожоги глаз, нейрохирургические вмешательства и операции на роговице, нарушение правил использования контактных линз и длительное применение ряда топических лекарственных средств (бета-блокаторы, анестетики, антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства), некоторые системные заболевания (сахарный диабет, рассеянный склероз) [1, 2]. Также существуют редкие причины развития НК, такие как врожденные синдромы Райли-Дея, Гольденхара – Горлина, Мебиуса и др. [1]. Частота развития НК будет варьировать в зависимости от этиологического фактора, так, например, при герпетическом кератите таковая составляет 1,22 случая на 10 000 человек, в то время как при послеоперационных повреждениях тройничного нерва и его ветвей — 0,02 на 10 000 человек, что подтверждает отнесение НК к орфанной патологии [2].

Ключевую роль в поддержании целостности глазной поверхности играют чувствительные нервы, способствующие эпителизации роговицы при повреждениях. Механизм обусловлен высвобождением нейромедиаторов и трофических факторов, таких как ацетилхолин, субстанция Р, кальцитонин-ген связанный пептид, норадреналин, серотонин, нейропептид Y и вазоинтестинальные пептиды, определяющих процессы пролиферации, миграции и дифференцировки эпителиальных клеток, а также способствующих развитию нервов и процессам заживления. Их недостаточное количество в случаях денервации роговицы может являться ключевым для формирования эпителиальных дефектов в случаях отсутствия прямого повреждения [1, 3]. Также и клетки эпителия роговицы в ответ на повреждение выделяют различные нейропептиды, в т. ч. фактор роста нервов, цилиарный и глиальный нейротрофические факторы, обеспечивающие гомеостаз поверхности глаза и заживление повреждений [4]. Эти сложные реципрокные отношения между эпителиальными клетками и нервами имеют решающее значение для обновления роговицы. Нарушение чувствительности роговицы прерывает эти связи и может приводить к патологическим изменениям, характерным для НК [4]. В норме роговица реагирует на механические, химические и термические раздражители двумя рефлекторными дугами: двигательной, вызывающей мигание, и автономной, стимулирующей секрецию слезы. Поэтому следствием нарушения иннервации роговицы являются изменение продукции и стабильности слезной пленки [5], снижение жизнеспособности, метаболизма и митоза эпителиальных клеток с последующими эпителиальными изменениями, включая внутриклеточный отек, потерю микроворсинок и аномальное развитие базальной мембраны [2].

Клиническая картина НК характеризуется хорошо различимыми и прогрессирующими изменениями глазной поверхности, которые в зависимости от степени выраженности дефектов роговицы, согласно классификации Maskie, разделяют на 3 стадии. При этом следует отметить, что клинические симптомы в большинстве случаев будут отсутствовать ввиду снижения чувствительности роговицы. Со стороны пациента жалобами могут быть нарушение зрения в случае изъязвления роговицы, отека или формирования рубцов [2, 5].

Диагностика НК включает тщательный сбор анамнеза с выявлением факторов риска, офтальмологический осмотр с применением флюоресцеина, оценкой продукции слезной жидкости, чувствительности роговицы (эстезиометр Кохет-Боннет, бесконтактный эстезиометр Белмонте) в каждом ее квадранте [2]. Также неинвазивным диагностическим инструментом является конфокальная микроскопия (INCM: *in vivo confocal microscopy*), позволяющая исследовать различные слои роговицы на клеточном уровне и оценивать морфологию нервов роговицы и степень редукции их плотности, что коррелирует со степенью снижения чувствительности роговицы [2].

До настоящего времени лечение НК включало использование локальных методов терапии, таких как закапывание искусственной слезы, сыворотки или плазмы, противовоспалительных/антибактериальных средств, применение контактных линз с целью протекции роговицы. В качестве хирургических опций следует отметить применение пересадки амниотической мембраны, транспозиции конъюнктивального лоскута, тарзорафии [1, 6, 7, 8]. Тем не менее эффективность вышеуказанных методов далеко не всегда позволяла достичь полного регресса изменений роговицы.

На сегодняшний день большой клинический интерес представляет препарат ценегермин (глазные капли, 20 мкг/мл), являющийся рекомбинантной формой фактора роста нервов человека (NGF), зарегистрированный к использованию в Европе в 2017 г. и в 2018 г. в США в виде глазных капель [1, 4, 9, 10, 11].

Нами представлен клинический случай тяжелой формы НК у пациентки с АТРО ЦНС. Статус онкологического заболевания, продолжающаяся программная комбинированная противоопухолевая терапия, усугубляли течение НК и ограничивали использование всех существующих возможностей его коррекции. Применение ценегермина в монотерапии в короткие сроки способствовало эпителизации роговицы и улучшению косметического дефекта.

Клинический случай

Девочка Р. от второй беременности, вторых срочных родов. Родилась доношенной, в раннем постнатальном периоде наблюдалась врачом-педиатром по поводу гипотрофии. В возрасте 8 мес. появились рецидивирующие эпизоды рвот, постоянный наклон головы влево, регресс двигательных навыков (перестала брать игрушки, переворачиваться). По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, диагностировано новообразование парастволовой локализации с признаками окклюзионной гидроцефалии.

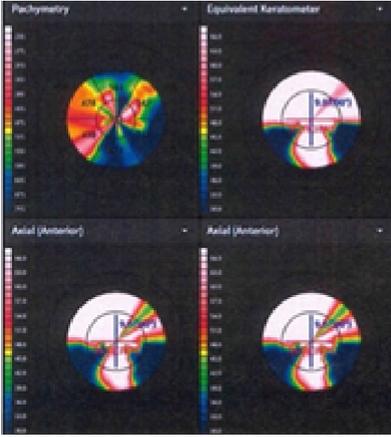
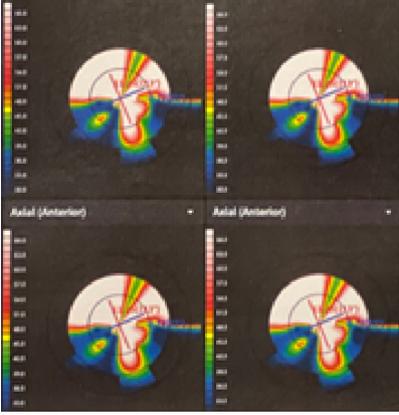
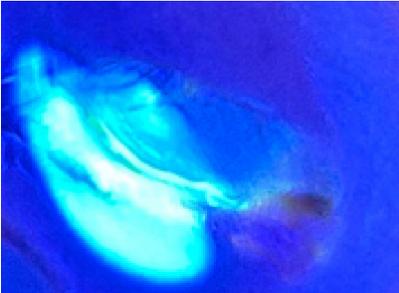
В возрасте 9 мес. пациентке было выполнено оперативное лечение в объеме частичного удаления опухоли, установлен диагноз АТРО. В раннем послеоперационном периоде диагностирован парез лицевого нерва справа, бульбарные нарушения. Для продолжения противоопухолевой терапии госпитализирована в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. На основании данных визуализации (МРТ головного и спинного мозга) у пациентки установлен диагноз АТРО IV желудочка с вовлечением ствола мозга и метастатическим поражением спинного мозга, что соответствовало R+M3 стадии по Chang, что требовало проведения системной полихимиотерапии с применением методов локального контроля (лучевая терапия, повторная операция).

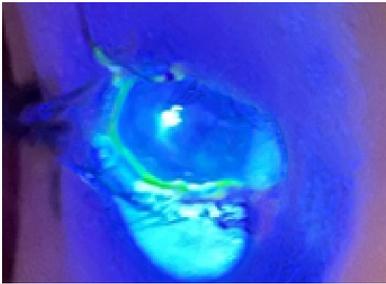
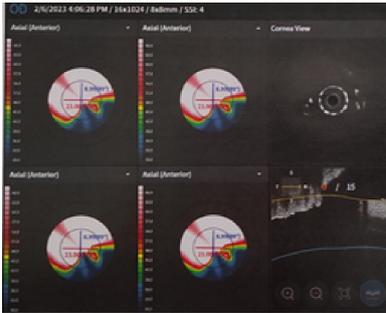
При офтальмологическом осмотре в раннем послеоперационном периоде у девочки имелся выраженный лагофтальм справа, девиация правого глазного яблока кнутри до 45 градусов по Гиршбергу, ограничение подвижности во всех наружных отведениях. При биомикроскопии выявлялись изменения в центральной зоне роговицы правого глаза в виде субэпителиального помутнения размером $0,5 \times 0,5$ мм, множественных точечных участков дезэпителизации по типу кератопатии, прокрашивающихся раствором флуоресцеина. Чувствительность роговицы была значительно снижена. Изменений со стороны передней камеры и радужки выявлено не было. Реакция зрачков на свет была сохранена, содружественная. Глубокие оптические среды и видимые отделы глазного дна не имели патологических изменений. На основании выявленных изменений пациентке установлен диагноз паретического лагофтальма, паретического сходящегося косоглазия, обусловленных поражением корешков лицевого и отводящего нервов ипсилатеральной стороны головного мозга и НК правого глаза. Проводилась симптоматическая местная терапия с применением бензилдиметлмиристоиламино-пропиламмония, тобрамицина,

флуконазола, диклофенака, корнерегеля, витамина-поса. По жизненным показаниям по поводу основного заболевания девочке было инициировано химиотерапевтическое лечение, согласно протоколу лечения АТРО у детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, на основании рекомендаций протокола MUV-ATRT. В течение 4-х мес. пребывания в стационаре пациентке было проведено 8 нед. программной химиотерапии с достижением стабилизации основного заболевания. Однако, учитывая крайне неудовлетворительную переносимость терапии в виде рецидивирующих жизнеугрожающих инфекционных осложнений в периоды постцитостатической аплазии кроветворения и невозможность соблюдать тайминг проведения курсов ХТ и неоптимальный ответ на проводимое лечение, было принято решение о проведении курса лучевой терапии. С учетом возраста ребенка (1 г. 2 мес.) была выполнена локальная протонная лучевая терапия на ложе и остаточный компонент опухоли головного мозга до суммарной очаговой дозы (СОД) = 54 Гр и на область интрадурального метастатического поражения на уровне L2 до СОД = 50,4 Гр. По завершении курса ЛТ диагностирована стабилизация заболевания, что, учитывая группу риска, потребовало продолжения поддерживающей химиотерапии с применением метронормного режима ХТ (этопозид, циклофосфамид) в комбинации с сиролимузом и целекоксибом.

На фоне лечения основного заболевания продолжалась симптоматическая терапия НК правого глаза с применением антисептических, антибактериальных, противогрибковых, противовоспалительных и метаболических препаратов (бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний, левофлоксацин, моксифлоксацин, флуконазол, диклофенак, дексапантенол, витамин-А-пальмитат, солкосерил, глюкозаминогликан сульфатированный). Несмотря на проводимую терапию, в динамике отмечено усиление явления НК в виде выраженной перикорнеальной инъекции глазного яблока, формирования в центральной зоне роговицы обширного рыхлого инфильтрата с подрывными краями. Учитывая наличие лагофтальма и прогрессирующих патологических изменений роговицы, пациентке выполнена блефарорафия, продолжена симптоматическая терапия. Однако в течение 1 нед. выявлена гипотония глазного яблока, при осмотре на щелевой лампе с окрашиванием раствора флуоресцеина отмечалось наличие сквозного дефекта роговицы в проекции зрачка, отсутствие передней камеры, что было показанием к экстренному оперативному лечению в объеме пластики дефекта роговицы аллосклерой, покрытием конъюнктивой с повторной блефарорафией.

**Динамика результатов офтальмологического обследования (правый глаз)
на фоне терапии ценегермином**
**Dynamics of ophthalmological examination results (right eye) against the back-ground
of cenegermin therapy**

| Период диагностики на фоне терапии ценегермином | Окраска флюоресцеином | Данные офтальмологического осмотра |
|---|--|---|
| Инициация терапии |  <p>Множественные участки дезэпителизации, в центральной зоне визуализируется интенсивное прокрашивание в зоне язвенного дефекта</p>  <p>Результаты ОКТ</p> | <p>Острота зрения — светоощущение с неправильной светопроекцией; OD: веки полностью не смыкаются, диастаз 4 мм. Смешанная инъекция глазного яблока. В наружной трети глазной щели участок блефарорафии. Положение глазного яблока в орбите правильное, подвижность ограничена во всех наружных отведениях. Постоянная девиация кнутри до 45 град по Гиршбергу, не альтернирует. В центре роговицы васкуляризованный инфильтрат до глубоких слоев стромы. Множественные участки дезэпителизации, неровности эпителия. Передняя камера просматривается у лимба, средней глубины, влага прозрачная. Глубжележащие оптические среды не просматриваются. Глазное дно не офтальмоскопируется. OS: Не изменен.</p> |
| 4-я неделя |   | <p>Острота зрения — 0,001 (достоверно оценить сложно из-за возраста и задержки развития, однако девочка следит за движением руки у лица); OD: веки полностью не смыкаются, диастаз 4 мм. В наружной трети глазной щели участок блефарорафии. Положение глазного яблока в орбите правильное, подвижность ограничена во всех наружных отведениях. Постоянная девиация кнутри до 45 град по Гиршбергу, не альтернирует. Инъекции сосудов глазного яблока нет. На роговице в центральной зоне васкуляризованный инфильтрат до глубоких слоев стромы. Единичные участки дезэпителизации (в динамике уменьшение участков дезэпителизации). Передняя камера просматривается у лимба, средней глубины, влага прозрачная. Глубжележащие оптические среды не просматриваются. Глазное дно не офтальмоскопируется. OS: Не изменен.</p> |

| Период диагностики на фоне терапии ценегермином | Окраска флюоресцеином | Данные офтальмологического осмотра |
|---|---|---|
| 8-ая неделя терапии |   <p>По данным ОКТ, после 8-ми недель терапии отмечается неоваскуляризация роговицы</p> | <p>Острота зрения OD: не менее 0,001 (фиксирует объекты, следит за источником света); Веки полностью не смыкаются, диастаз 4 мм. В наружной трети глазной щели участок блефароафии. Инъекции глазного яблока нет. OD: уменьшение интенсивности помутнения роговицы в центральной части и выраженности неоваскуляризации. Сохраняется помутнение в виде облачка. Значительное сокращение участков дезэпителизации. Передняя камера средней глубины, влага ее прозрачная. Глубжележащие оптические среды прозрачные. Глазное дно «под флером»: в зонах доступных осмотру без патологии. По данным ОКТ, также отмечена положительная динамика. OS: Не изменен.</p> |

В послеоперационном периоде была продолжена местная комбинированная антибактериальная и противовоспалительная терапия. В последующем язва роговицы правого глаза зарубцевалась, в центре сформировался округлый инфильтрат. Сохранялся лагофтальм, инъекция глазного яблока. Продолжалась местная противовоспалительная, трофическая терапия в постоянном режиме.

При плановом обследовании через 2 мес. после завершения метромной ХТ, по данным МРТ головного и спинного мозга, зафиксировано прогрессирование заболевания в виде множественного метастатического поражения спинного мозга. Учитывая объем предшествующего химиотерапевтического лечения, гистологический вариант опухоли, сроки после проведения интенсивной терапии, стабильный неврологический и соматический статусы было принято решение продолжить системную комбинированную ХТ с интенсификацией лечения путем проведения курса высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. В посттрансплантационном периоде выполнена повторная ЛТ (протонная) в объеме краниоспинального облучения до СОД 36 Гр и последовательного буста на область метастатических очагов до СОД 50,4 Гр. Эффектом проведенного объема лечения был частичный ответ, пациентка оставлена под динамическим наблюдением.

Учитывая сохраняющийся НК с периодическими эпизодами ухудшения и невозможность достижения контроля с применением вышеуказанных методов терапии, принято решение о на-

значении препарата ценегермин в монорежиме. Препарат закапывался по одной капле в пораженный глаз 6 раз в день с интервалом в 2 ч. в течение 8 нед. С целью оценки эффективности проводимой терапии каждые 4 нед. пациентка осматривалась офтальмологом с фотофиксацией состояния роговицы, в т. ч. с окрашиванием ее раствором флюоресцеина, оценкой чувствительности роговицы и ОКТ роговицы (таблица).

После завершения терапии ценегермином пациентка продолжает наблюдение с применением локальных методов контроля. Отрицательной динамики не выявлено. По основному заболеванию признаков прогрессирования не установлено.

Обсуждение

В представленном клиническом случае у пациентки со злокачественной высокоагрессивной опухолью ЦНС парастволовой локализации имело место развитие нейропаралитического кератита смешанного генеза и паралитического лагофтальма, обусловленных основным заболеванием и выполненным объемом нейрохирургического вмешательства. Как известно нейропаралитический кератит плохо поддается лекарственной терапии [4], а наличие лагофтальма в данной ситуации усугубляло течение процесса. В течение 2-х лет на фоне проведения консервативной терапии с применением локальной и системной противомикробной терапии, локальных методов метаболической терапии, а также хирургического лечения, заживления роговицы не достигалось. Причиной явилось комбинированное поврежде-

ние тройничного нерва и, как следствие, нарушение поступления нейротрофического фактора роста с последующим нарушением процессов пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток [1, 2].

При инициации терапии ценегермином мы опирались на данные клинической эффективности и безопасности препарата, в т. ч. с точки зрения отсутствия онкологических рисков применения ценегермина как фактора роста нервов. Ценегермин продемонстрировал свою эффективность и безопасность в терапии пациентов с нейротрофическим кератитом средней (персистирующий дефект эпителия) или тяжелой степени (язва роговицы) в 2-х рандомизированных клинических исследованиях (КИ) [12, 13]. Следует отметить, что после 8 нед. терапии у большинства пациентов достигалось полное заживление роговицы с сохранением результата через 6 и 12 мес. наблюдения. Терапия в целом переносилась хорошо, а самыми частыми проходящими побочными явлениями были незначительные покраснение и боль в глазу [12, 13, 14].

Действие ценегермина происходит только внутри замкнутой системы глаза при связывании с рецепторами, расположенными в переднем отделе (радужная оболочка, цилиарное тело, хрусталик, роговица и конъюнктивы), на слезных железах и заднем отделе глаза [9]. При используемых дозах ценегермина в виде глазных капель, отсутствует системная абсорбция препарата и распределение по тканям организма выше естественного исходного уровня. В исследовании на здоровых добровольцах ($n = 74$) оценивали концентрацию уровня ценегермина в сыворотке крови после введения в глаз по 1 капле препарата 6 раз в сутки в различных дозировках [8]. При этом изменение концентрации NGF в сыворотке крови, по сравнению с исходным уровнем, оказывалось ниже предела количественного определения анализатора в большинстве образцов (нижний предел количественного определения, LLOQ, < 15 пг/мл). Данный факт определяет и отсутствие системной токсичности препарата. Следует отметить, что у 6-ти добровольцев из 74-х отмечались спорадические повышения и снижения уровня NGF, что свидетельствует об индивидуальных физиологических колебаниях уровня NGF, а не о системной абсорбции препарата, связанной с назначением глазных капель [12, 13]. В регистрационных исследованиях также оценивалась и иммуногенность препарата (образование антител (АТ) против ценегермина) с использованием валидированного анализа ELISA [12, 13]. Уровни АТ к ценегермину в сыворотке были ниже предела их количественного определения в обоих исследованиях, что подтверждает отсутствие

иммуногенности ценегермина при использовании в виде глазных капель в рекомендуемых дозировках. Сообщений о повышении рисков развития онкологических заболеваний при использовании ценегермина в КИ также зафиксировано не было [12, 13, 14]. Следует также отметить, что и анализ доклинических данных, результаты исследования иммуногенности, показатель низкой системной абсорбции препарата, обуславливают маловероятность его канцерогенности [12, 13, 15].

На фоне терапии препаратом ценегермин у нашей пациентки отмечалась положительная динамика в виде эпителизации роговицы с отсутствием ее прокрашивания раствором флюоресцеина, а также появления чувствительности роговицы и повышения остроты зрения на пораженном глазу. Терапия проводилась полностью амбулаторно после обучения матери пациентки методике использования препарата. Технические трудности для введения препарата за все время лечения не отмечено, использования дополнительных лекарственных препаратов не требовалось. Осмотр проводился каждые 4 нед. терапии, побочных эффектов выявлено не было на протяжении всего курса лечения. Положительная динамика диагностирована уже после 4-х нед. применения ценегермина. В настоящее время период наблюдения после завершения терапии составил 8 мес., проведение местной терапии не требуется.

Выводы

Пациенты детского возраста с онкологическими заболеваниями ЦНС находятся в группе риска по развитию НК, при этом врачи сталкиваются с объективными трудностями и рядом ограничений к применению стандартных методов терапии, в большинстве случаев, демонстрирующих неоднозначную эффективность. Литературные данные и наш опыт подтверждают, что использование ценегермина в монорежиме является простым, безопасным и высокоэффективным методом лечения НК у указанной категории пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Получено информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. Informed

consent for publication of data was obtained from all individual participants.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301).

Financing

This work funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

Участие авторов

Тошина Ю.К. — разработка дизайна статьи, анализ литературных данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы;

Болотникова И.В. — анализ литературных данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы;

Горкин А.Е. — анализ литературных данных, написание текста статьи, научное редактирование статьи;

Смирнова А.Ю. — разработка дизайна статьи, анализ литературных данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы;

Диникина Ю.В. — разработка дизайна статьи, написание текста статьи, научное редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Toshina Yu.K. — conceptualized the article, analyzed literature data, wrote the text of the article, and prepared the list of references;

Bolotnikova I.V. — analyzed literature data, wrote the text of the article;

Gorkin A.E. — analyzed literature data, wrote the text of the article, performed scientific edition of the article;

Smirnova A.Yu. — conceptualized the article, analyzed literature data, wrote the text of the article, prepared the list of references;

Dinikina Yu.V. — conceptualized the article, analyzed literature data, performed scientific edition of the article.

All authors have approved the final version of the article to be published, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dua H.S., Said D.G., Messmer E.M., et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2018; 66: 107-131.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.04.003>.
2. Versura P., Giannaccare G., Pellegrini M., et al. Neurotrophic keratitis: current challenges and future prospects. *Eye and Brain.* 2018; 10: 37-45.-DOI: <https://doi.org/10.2147/EB.S117261>.

3. Bonzano C., Bonzano E., Cutolo C.A., et al. A case of neurotrophic keratopathy concomitant to brain metastasis. *Cureus.* 10(3): e2309.-DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.2309>.
4. Aloe L., Rocco M.L., Balzamino B.O., et al. Nerve growth factor: a focus on neuroscience and therapy. *Curr Neuropharmacol.* 2015; 13(3): 294-303.-DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150403231920>.
5. Babayan-Sosa A., Baca-Loada O. Corneal epitheliopathy due to sensitive impairment: neurotrophic keratitis. *Rev Mex Oftamol.* 2018; 92.-DOI: <https://doi.org/10.24875/RMOE.M18000017>.
6. Pedrotti E., Bonetto J., Cozzini T., et al. Cenegegermin in pediatric neurotrophic keratopathy. *Cornea.* 2019; 38: 1450-2.-DOI: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002112>.
7. Kalhorn A.J., Tawse K.L., Shah A.A., et al. Maternal serum eye drops in the management of pediatric persistent corneal epithelial defects: a case series. *Cornea.* 2018; 37(7): 912-915.-DOI: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001512>.
8. Pedrotti E., Bonetto J., Cozzini T., et al. Cenegegermin in pediatric neurotrophic keratopathy. *Cornea.* 2019; 38: 1450-2.-DOI: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002112>.
9. 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(9): 1332-1343.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.02.022>.
10. Annex I. Summary of Product Characteristics. Oxervate 20. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2022; 27. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxervate-epar-product-information_en.pdf
11. Eftimiadi G., Soligo M., Manni L., et al. Topical delivery of nerve growth factor for treatment of ocular and brain disorders. *Neural Regen Res.* 2021 Sep; 16(9): 1740-1750. Published online 2021 Jan. doi: 10.4103/1673-5374.306062
12. Bonini S., Lambiase A., Rama P., et al. REPARO Study Group. Phase II randomized, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology.* 2018; 125(9): 1332-1343.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.02.022>.
13. Pflugfelder S.C., Massaro-Giordano M., Perez V.L., et al. Topical recombinant human nerve growth factor (cenegegermin) for neurotrophic keratopathy: a multicenter randomized vehicle-controlled pivotal trial. *Ophthalmology.* 2020; 127(1): 14-26.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.08.020>.
14. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT03836859, Study to Evaluate Safety, Tolerability & PK of rhNGF in Healthy Volunteers; 26 Dec 2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03836859>.
15. Australian public assessment report for cenegegermin. The Therapeutic Goods Administration (TGA). The Australian Government Department of Health. 2019; 24. URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-cenegegermin-rbe-191126.docx>.

Поступила в редакцию / Received / 22.10.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 03.12.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Юлия Константиновна Тошина / Yulia K. Toshina/ ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9753-9536>.

Ирина Викторовна Болотникова / Irina V. Bolotnikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4798-007X>.

Александр Евгеньевич Горкин / Alexandr E. Gorkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6015-7654>.

Анна Юрьевна Смирнова / Anna Yu. Smirnova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5293-9568>.

Юлия Валерьевна Диникина / Yulia V. Dinikina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>.

