

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ имени М.М. КРАСНОВА»**

на правах рукописи

СУРНИНА ЗОЯ ВАСИЛЬЕВНА

**«МЕТОДЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ
СОСТОЯНИЯ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН РОГОВИЦЫ»**

3.1.5 – офтальмология

*Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук*

**Научный консультант:
академик Российской академии наук,
доктор медицинских наук, профессор
С.Э. Аветисов**

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ		6
ВВЕДЕНИЕ		8
	Актуальность темы и степень ее разработанности	8
	Цель исследования	10
	Задачи исследования	10
	Научная новизна	11
	Теоретическая и практическая значимость исследования	12
	Основные положения диссертации, выносимые на защиту	12
	Методология и методы диссертационного исследования	13
	Внедрение результатов работы в практику	14
	Степень достоверности и апробация результатов	14
	Личный вклад автора в проведенное исследование	14
	Публикации	15
	Структура и объем диссертационной работы	16
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ		17
1.1.	Особенности анатомического и гистологического строения нервных волокон роговицы и клеток Лангерганса	17
1.2.	Анализ конфокальных изображений нервных волокон роговицы. Особенности программных обеспечений, используемых для анализа нервных волокон	28

1.3	Структура нервных волокон роговицы при развитии различных глазных заболеваний, а также после проведения ряда хирургических вмешательств на органе зрения. Офтальмологические аспекты структурной оценки нервных волокон роговицы	31
1.3.1.	Особенности структуры нервных волокон роговицы при развитии увеитов вирусной этиологии. Общие и офтальмологические проявления герпесвирусных инфекций	31
1.3.2.	Увеиты при спондилоартритах, ассоциированных с антигенами гистосовместимости (HLA) В-27	44
1.3.3.	Особенности структуры нервных волокон роговицы при глаукоме	53
1.3.4.	Особенности структуры нервных волокон роговицы при синдроме сухого глаза, а также у пользователей контактных линз	55
1.3.5.	Особенности структуры нервных волокон роговицы после различных вариантов кераторефракционных вмешательств	59
1.3.6.	Особенности структуры нервных волокон роговицы при дистрофии базальной мембраны эпителия роговицы. Клинико-морфологические характеристики эпителиальной дистрофии роговицы	64
1.4.	Структура нервных волокон роговицы у пациентов с различными вариантами системной полинейропатии. Междисциплинарные аспекты структурной оценки нервных волокон роговицы	68
1.4.1.	Особенности структуры нервных волокон роговицы при системном амилоидозе	68
1.4.2.	Особенности структуры нервных волокон роговицы при развитии болезни Паркинсона	70
1.4.3.	Особенности структуры нервных волокон роговицы при коронавирусной инфекции. Особенности вируса SARS-CoV-2	76
1.5.	Заключение по обзору литературы	80

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		83
2.1.	Общая характеристика клинического материала	83
2.2.	Методы исследования	86
2.3.	Методы статистической обработки результатов исследования	95
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ		97
3.1.	Разработка алгоритма объективной оценки структурного анализа изменений НВР, а также наличия и количества клеток Лангерганса на основе лазерной конфокальной микроскопии роговицы	97
3.2.	Офтальмологические аспекты структурной оценки нервных волокон роговицы	107
3.2.1.	Ход и структура нервных волокон роговицы у пациентов – пользователей контактных линз. Количественная оценка структурных изменений роговицы на фоне длительного ношения контактных линз	107
3.2.2.	Ход и структура нервных волокон роговицы у пациентов с синдромом сухого глаза. Сравнительная характеристика осмолярности, слезопродукции и состояния эпителия роговицы после инстилляций препаратов слезозаместительной терапии	113
3.2.3.	Ход и структура нервных волокон роговицы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой	126
3.2.4.	Ход и структура нервных волокон роговицы у пациентов с вирусным увеитом	132
3.2.5.	Ход и структура нервных волокон роговицы у пациентов с эпителиальной дистрофией роговицы. Клинико-морфологические характеристики эпителиальной дистрофии роговицы (клинические наблюдения)	141

3.2.6.	Ход и структура нервных волокон роговицы при различных хирургических вмешательствах на органе зрения	164
3.3.	Междисциплинарные аспекты структурной оценки НВР	175
3.3.1.	Ход и структура нервных волокон роговицы при системном амилоидозе	176
3.3.2.	Ход и структура нервных волокон роговицы при коронавирусной инфекции. Результаты клинко-диагностического анализа постковидной периферической невропатии	184
3.3.3.	Ход и структура нервных волокон роговицы на ранних стадиях болезни Паркинсона	192
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	198
	ВЫВОДЫ	203
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	207
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	208
	ПРИЛОЖЕНИЕ	243

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

K_{Δ} – коэффициент анизотропии направленности нервных волокон

K_{sym} – коэффициент симметричности направленности нервных волокон

LASIK (Laser - Assisted in Situ Keratomileusis) – метод эксимер - лазерной коррекции зрения

HZO – herpes zoster ophthalmicus (офтальмогерпес зостер)

(VZV) ВЗВ– Varicella Zoster virus (вирус ветряной оспы)

АФК – активные формы кислорода

АС – анкилозирующий спондилит

БП – болезнь Паркинсона

ВГД – внутриглазное давление

ВГЧ – вирусы герпеса человека

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВМД – возрастная макулярная дегенерация

ВП – внесуставные (экстраартикулярные) ревматические проявления

ВЭБ – Вирус Эпштейна-Барр

ДЗН – диск зрительного нерва

ДЭМБ – дистрофия базальной мембраны эпителия

КЛ – клетки Лангерганса

КМР – конфокальная микроскопия роговицы

КПС – крестцово-подвздошные суставы

КСТ – количественное сенсорное тестирование

МКЛ – мягкие контактные линзы

НВР – нервные волокна роговицы

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОРН – острый ретинальный некроз

ПДТФ – пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид
ПНП – полинейропатия
ПО – программное обеспечение
ПсА – псориатический артрит
РеА – реактивный артрит
СД – сахарный диабет
СпА – спондилоартрит
ССГ – синдром сухого глаза
ТлНВ – толстые миелиновые периферические нервные волокна
ТнНВ – тонкие безмиелиновые периферические нервные волокна
ФРК – фоторефракционная кератэктомия
ХНВМ – хориоидальная неоваскулярная мембрана
ЭНМГ – электронейромиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

Возрастающий научно-практический интерес к исследованию нервных волокон роговицы (НВР) продиктован рядом обстоятельств [137]. Во – первых, внедрением в клиническую практику современных конфокальных микроскопов, позволяющих в режиме реального времени, неинвазивно получать изображения НВР [63, 97, 136, 199]. Во – вторых, необходимостью совершенствования диагностики на междисциплинарном уровне различных вариантов полинейропатии (ПНП), при которой в первую очередь страдают тонкие безмиелиновые нервные волокна, к которым и относятся НВР. Кроме этого, актуальность проблемы продиктована и увеличением как кераторефракционных, так и интраокулярных хирургических вмешательств, проведение которых увеличивает риск повреждения НВР. Прозрачность роговицы обеспечивает уникальную возможность прижизненной визуализации тонких немиелинизированных нервных волокон.

Выполненные к настоящему времени исследования, посвященные оценке состояния НВР базируются на применении либо тандемных, либо щелевых [94, 116, 118, 138, 209, 211] конфокальных микроскопов, что предполагает обследование исключительно центральной зоны роговицы. Качество снимков, получаемых при использовании данных микроскопов значительно уступает качеству лазерных конфокальных микроскопов [44].

Такие морфологические показатели как извилистость нервного волокна, длина НВР, их плотность, а также плотность ветвей НВР традиционно вычисляют при помощи полуавтоматических компьютерных программ [94, 180, 201]. Часть анализа исследователям приходится проводить вручную, что не исключает наличия ошибок при ручной трассировке структур нервного волокна.

Рядом авторов, изучающих и активно внедряющих метод лазерной конфокальной микроскопии (КМР), было продемонстрировано наличие

корреляций между изменениями в структуре нервного волокна роговицы и наличием полинейропатии у пациентов с такими заболеваниями как болезнь Паркинсона, сахарный диабет, системный амилоидоз. При этом выявлена сильная корреляция между степенью повреждения НВР и стадией развития полинейропатии [117, 125, 193, 202, 283, 310].

Установлено, что при развитии СД в первую очередь страдают тонкие безмиелиновые волокна, в то время как клинически при обследовании пациента обращает на себя внимание повреждение толстых миелиновых волокон, отвечающих за вибрационную и проприоцептивную чувствительность. На сегодняшний день имеется ряд методик, включающих в себя специальные тесты (опросники, тест с монофиламентами и др.), а также неврологические и электрофизиологические исследования [16, 30, 86], позволяющие судить о состоянии толстых миелиновых волокон. Оценка изменений тонких безмиелиновых волокон существенно ограничена в связи с отсутствием неинвазивных объективных методов анализа. Ряд исследователей отмечает, что показатели плотности, длины, извитости НВР у пациентов с диабетической сенсомоторной нейропатией изменяются уже на субклинической стадии, в то время как электрофизиологическое исследование не всегда обнаруживает признаки полинейропатии на данной стадии, а результаты количественных сенсорных тестов и неврологических шкал отличаются широкой вариабельностью.

Еще одним маркером полинейропатии, исходя из наличия воспалительного компонента в патогенезе развития сахарного диабета (СД) [267], могут быть воспалительные макрофаги – клетки Лангерганса, расположенные в непосредственной близости с НВР – количество этих образований, как правило, увеличивается на поздних стадиях диабетической полинейропатии. Кроме этого, отмечено увеличение количества этих клеток у пользователей контактных линз и при развитии переднего увеита [96, 218, 231, 285, 314, 327, 352].

Следует отметить, что имеющиеся на сегодняшний день способы оценки состояния НВР не лишены доли субъективного компонента – во многом качество анализа зависит от опыта исследователя. При этом затруднена количественная оценка степени патологических изменений НВР.

Цель исследования: совершенствование методов структурного анализа и оценка изменений НВР при различных офтальмологических, эндокринологических и неврологических заболеваниях.

Задачи исследования

1. Разработать алгоритм объективной оценки структурных изменений НВР и определения количества клеток Лангерганса на основе лазерной конфокальной микроскопии роговицы.

2. Оценить «работоспособность» разработанного алгоритма на клинических моделях, связанных с различными элементами хирургического повреждения и, как следствие, изменениями НВР и клеток Лангерганса (эксимерлазерная коррекция аномалий рефракции методом *LASIK* и *femto-LASIK*, различные методики факохирургии, сквозная кератопластика).

3. На основе полученных данных разработать классификацию структурных изменений НВР в зависимости от нарушения хода и направленности нервных волокон.

4. Изучить состояние НВР и клеток Лангерганса на фоне длительного ношения мягких контактных линз, а также при переднем вирусном увеите, синдроме сухого глаза, перенесенном кросслинкинге роговичного коллагена и первичной открытоугольной глаукоме.

5. Оценить структурные изменения НВР и клеток Лангерганса при системных заболеваниях, сопровождающихся развитием полинейропатии (болезнь Паркинсона, системный амилоидоз, сахарный диабет, коронавирусная инфекция), а также обосновать возможность использования выявленных изменений в диагностике и мониторинге указанных заболеваний.

б. На основе полученных данных разработать рекомендации по применению авторского алгоритма оценки состояния НВР в клинической практике.

Научная новизна

- Впервые на основе авторского современного морфометрического алгоритма анализа выполнен комплекс диагностических исследований по изучению хода и структуры нервных волокон роговицы, произведена объективизация оценки состояния НВР, разработана оценочная шкала структурных изменений НВР.

- Разработан диагностический алгоритм ведения пациентов со структурными нарушениями нервных волокон, основанный на морфометрическом анализе НВР, определены «группы риска» пациентов по предполагаемому развитию ПНП.

- На основе авторского алгоритма анализа конфокальных снимков разработана классификация структурных изменений НВР.

- Впервые детально изучено состояние НВР и клеток Лангерганса на фоне длительного ношения мягких контактных линз, а также при синдроме сухого глаза.

- Выявлены особенности структуры нервного сплетения роговицы при переднем вирусном увеите и первичной открытоугольной глаукоме (патент РФ №2778966 С1 от 29.08.2022г.).

- Изучены структурные нарушения НВР после сквозной кератопластики. Определены изменения в морфологических показателях НВР и клеток Лангерганса, являющиеся маркерами начинающейся реакции отторжения трансплантата роговицы (патент №2770780 С1 от 21.04.2022г.).

- Впервые проанализированы изменения НВР и клеток Лангерганса, а также доказана возможность использования этих изменений в качестве маркеров таких системных заболеваний как болезнь Паркинсона, системный

амилоидоз, сахарный диабет, новая коронавирусная инфекция (патент №2724281 С1 от 22.06.2020 г.).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработан алгоритм анализа конфокальных снимков для объективизации оценки структуры НВР.

- Разработана и внедрена классификация структурной оценки НВР для выявления «группы риска» при начальных признаках нарушения хода и направленности нервного волокна.

- Обнаружена возможность развития выраженных изменений структуры нервного волокна и клеток Лангерганса при синдроме сухого глаза, а также на фоне длительного ношения мягких контактных линз.

- Определена необходимость применения разработанного алгоритма в диагностике и мониторинге полинейропатии различного генеза (болезнь Паркинсона, системный амилоидоз, сахарный диабет, постковидный синдром).

- Доказана возможность использования структурной оценки НВР и клеток Лангерганса в качестве дополнительного критерия оценки течения первичной открытоугольной глаукомы.

- Определена возможность применения КМР в качестве дополнительной диагностической манипуляции при реакции отторжения трансплантата после сквозной пересадкой роговицы.

Основные положения, выносимые на защиту

На основе авторского алгоритма выявлены качественные (усиление извитости) и количественные (уменьшение коэффициента анизотропии и увеличение коэффициента симметричности направленности нервных волокон) изменения НВР при таких системных заболеваниях как болезнь

Паркинсона, системный амилоидоз, сахарный диабет, коронавирусная инфекция.

- Большое значение имеет исходное состояние структуры НВР у пациентов после различных офтальмохирургических операций (лазерная коррекция зрения, факохирургия, кератопластика).
- Способность к регенерации НВР обнаруживается у всех пациентов вне зависимости от исходной глазной или системной патологии.
- Стандартное неврологическое обследование пациентов с постковидным синдромом может быть дополнено специальными методами структурно-функциональной оценки состояния периферических нервов, в частности, КМР.
- Увеличение количества и длины отростков воспалительных клеток Лангерганса, как правило, выявляют при нарушении направленности и структуры НВР.

Методология и методы диссертационной работы

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Диссертационная работа выполнена в соответствии с принципами научного исследования. При выполнении работы соблюдены схема и этапы научного исследования. В настоящей работе сочетаются методологии качественных и количественных исследований. Работа выполнена в дизайне проспективного, когортного сравнительного клинического исследования с использованием клинических, морфологических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены на базах ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова», кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также в ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Личный вклад автора в проведенные исследования заключается в непосредственном участии во всех клинических исследованиях, проведении диагностических манипуляций, апробации результатов, подготовке докладов по выполненной работе. Статистическая обработка и анализ полученных результатов выполнены лично автором.

Степень достоверности и апробации результатов

Степень достоверности результатов исследования подтверждена достаточным и репрезентативным объемом выборок. Работа выполнена в стандартизированных условиях. Анализ результатов проведен с применением современных методов сбора и обработки научных данных.

Основные работы изложены в ходе следующих научных мероприятий: VII-ой Всероссийский круглый стол офтальмологов с международным участием «Макула 2016» (Ростов-на-Дону); Всероссийская научная конференция молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы офтальмологии» 2016 (Москва); Заседание общества офтальмологов Астраханской области: Проблемы офтальмопатологии при эндокринных заболеваниях 2017 (Астрахань); XXIII офтальмологический конгресс «Белые ночи», 2017 (Санкт-Петербург); XVI Всероссийская Школа офтальмолога 2017 (Московская область, Снегири); VIII международный симпозиум «Осенние рефракционные чтения 2017 (Москва)»; XVII

Всероссийская Школа офтальмолога 2017 (Московская область, Снегири); «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов». Восьмая Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2018 (Новосибирск); XVIII Всероссийская Школа офтальмолога 2018 (Московская область, Снегири); IV Congress of the European Academy of Neurology 2018 (Lisbon, Portugal); VI научно-практическая конференция «Офтальмологические образовательные университеты» 2018 (Москва); Восток – Запад. Международная конференция по офтальмологии 2019 (Уфа); IX международный симпозиум «Осенние рефракционные чтения 2018» (Москва); Междисциплинарная Конференция с международным участием «Вейновские чтения» 2019 (Москва); Научная конференция офтальмологов с международным участием «Невские горизонты», 2020 (Санкт-Петербург); XII научно-практическая конференция «Офтальмологические образовательные университеты» 2021 (Москва); XI международный симпозиум «Осенние рефракционные чтения 2021» (Москва); XII международный симпозиум «Осенние рефракционные чтения 2022» (Москва), XIII научно-практическая конференция «Офтальмологические образовательные университеты», 2022 (Москва); DOG 2022 Estrel Congress & Messe Center Berlin (Estern Berlin, Germany); DOG 2023 Estrel Congress & Messe Center Berlin (Estern Berlin, Germany); 23 Всероссийский научно-практический конгресс с международным участием «Современные технологии катарактальной, рефракционной и роговичной хирургии» 2023 (Москва).

Публикации: по теме диссертации опубликовано 49 научных работ, из них 38 – в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК, 1 – в зарубежной печати. Получено 3 патента РФ на изобретения.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 244 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 51 рисунком. Библиографический указатель содержит 364 источника (53 отечественных и 236 зарубежных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Особенности анатомического и гистологического строения нервных волокон роговицы и клеток Лангерганса

Возрастающий интерес к особенностям строения роговицы (в частности, структуре ее нервного волокна), а также развитие и интеграция современной конфокальной микроскопии роговицы (КМР) *in vivo* позволило внедрить метод КМР в практику врача-офтальмолога [116]. КМР, не требуя предварительной подготовки, позволяет в режиме реального времени, неинвазивно и безболезненно производить анализ состояния всех слоев роговицы на уровне, приближенном к гистологическому [116, 136, 137, 228-230, 259, 326].

Роговицу человека можно отнести к наиболее иннервируемым тканям организма: на 1 мм² в ней приходится порядка 7 тыс. ноцицепторов [229, 249-251]. Изучение структурных компонентов роговицы, в силу ее прозрачности, является доступным и перспективным, при этом нервные волокна роговицы (НВР) можно рассматривать в качестве маркера системных заболеваний, что в свою очередь позволяет решать задачи междисциплинарного характера.

Установлено, что ход нервных волокон суббазального нервного сплетения сначала ориентирован в горизонтальном направлении, затем после бифуркации волокон занимает направление 12-3 часов, и, затем после очередной бифуркации занимает снова горизонтальное положение. Таким образом, ход нервных волокон преимущественно имеет радиальное (височно – назальное) направление [229, 249-251] (рис.1).

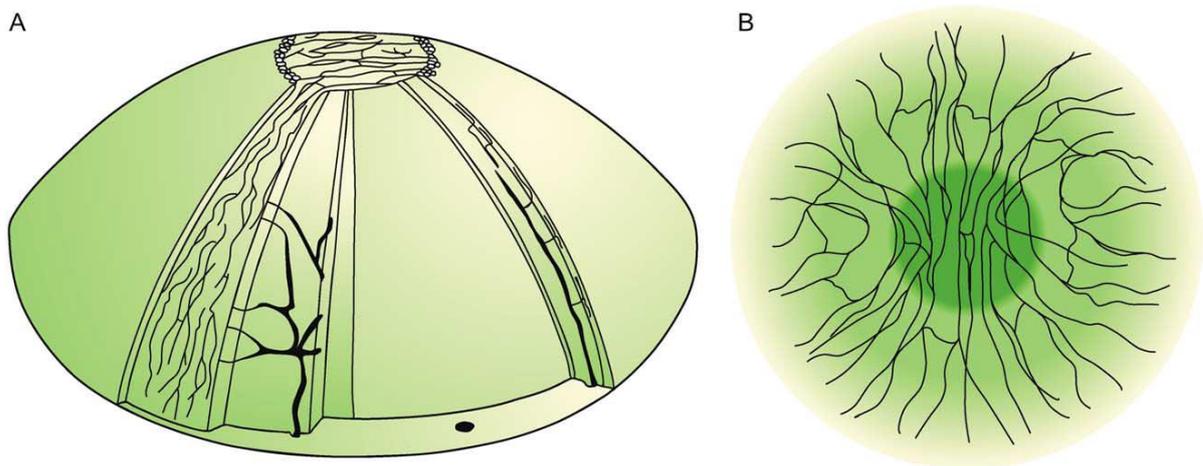


Рисунок 1. Схематическое изображение нервных волокон роговицы (адаптировано из *Corneal nerves: structure, contents and function, J. Muller et al.2010*).

В 1957 г. *S. Kitano* [294] продемонстрировал первое появление эпителиальных клеток роговицы на 5-м месяце гестации, в то время как у куриного эмбриона иннервация роговичного эпителия была обнаружена на 11-е сутки гестационного периода [203]. Также учеными выявлено, что уже к 3-му дню эмбрионального развития нервные волокна обнаруживаются в зоне лимба, к 11-му – проникают в слои роговицы, а уже к 13-му дню гестации – под поверхностный эпителий. На курином эмбрионе исследователями было продемонстрировано влияние формирующихся НВР на степень ее прозрачности: вследствие дегидратации на этом этапе роговица приобретает прозрачность [106].

Процесс дифференцировки клеток нервного гребня из латеральной части нервной (медуллярной) пластинки запускается костными морфогенными белками (*bone morphogenetic proteins, BMPs*) – *BMP-4* и *BMP-7* [301].

Иннервация роговицы в значительной степени сенсорная и осуществляется посредством цилиарного ганглия глазной ветви тройничного нерва, формирующегося из нервного гребня [293], однако имеются данные об

участии и верхнечелюстного нерва (вторая ветвь тройничного нерва) [24]. Во время дальнейшего эмбрионального развития управление ростом аксонов и нейронов обеспечивается нейротрофинами, которые привлекают аксоны в роговицу и способствуют поддержанию ее постоянного состава [72, 120, 334, 359].

Исследователями, изучающими строение роговицы различных млекопитающих, высказано предположение об участии в иннервации роговицы автономной симпатической нервной системы, а именно – верхнего шейного ганглия [230, 247, 329, 331, 338]. До сих пор не оценен вклад парасимпатической нервной системы в иннервацию человеческой роговицы.

Являясь частью глазной ветви тройничного нерва, НВР проникают через боуменову мембрану в области лимба, теряя при этом миелиновую оболочку и периневрий [250]. Аксоны нервов лишаются шванновских клеток на глубине порядка 293 ± 106 нм, далее за счет вертикального и горизонтального ветвления образуются суббазальные и интраэпителиальные нервные сплетения [251, 259], НВР при этом имеют преимущественно параллельную ориентацию, соответствующую строению коллагеновых фибрилл стромы роговицы.

Нервные волокна дифференцируют в зависимости от их химического состава, электрофизиологических свойств, а также ответа на предъявляемый стимул. В соответствии со скоростью проведения возбуждения и наличия миелиновой оболочки выделяют следующие типы НВР: Ад-волокна (толстые, миелиновые, скорость проведения возбуждения – 6 м/с) и С-волокна (тонкие, безмиелиновые, скорость проведения возбуждения – 2 м/с) [70, 71, 152, 227, 251, 259]. Более толстые миелиновые волокна нередко удается визуализировать при обычной биомикроскопии, НВР имеют вид тонких ветвящихся белесоватых нитей, по мере удаления от лимба нервные стволы постепенно истончаются. Нередкой является находка нервного вещества в виде узелков или нежных перепонок на месте разветвления некоторых миелиновых НВР [49].

Также выделяют механоноцицепторы (преимущественно А δ -волокна), восприимчивые к механическому воздействию на поверхность роговицы [70, 71, 152, 227], полимодальные ноцицепторы (в основном С-волокна) [69, 70, 319], реагирующие на высокие температуры и на экзогенные химические агенты, а также холодовые рецепторы (смешанный тип волокон), восприимчивые к действию холодного воздуха и реагирующие на испарение слезной пленки [54, 55].

Одной из основных функций НВР является преобразование температурных, механических и химических стимулов в воспринимаемый болевой рефлекс [100]. Учеными отмечены выраженная гетерогенность нервов роговицы и наличие значимого количества рецептивных полей, что можно объяснить высокой плотностью НВР [70]. Также выявлено, что размеры рецептивных полей переменны и зависят от функционального класса нервов [54, 144]. Рецептивные поля холодовых рецепторов представлены преимущественно в зоне лимба, в то время как полимодальные и механоноцицепторы образуют обширные поля на всей территории роговицы. Повышенная восприимчивость в ответ даже на незначительный внешний стимул в первую очередь продиктована возможностью перекрытия соседних рецептивных полей.

По данным иммунохимических исследований, биохимический состав роговицы весьма разнообразен и представлен различными нейротрансмиттерами, в состав которых входят субстанция *P* (*SP*), кальцитонин ген-связанный пептид (*CGRP*), нейропептид *Y* (*NPY*), вазоактивный интестинальный пептид (*VIP*), галанин, метионин-энкефалин, катехоламины и ацетилхолин [255]. В состав большинства НВР, обладающих симпатической иннервацией, входят серотонин и *NPY*, в то время как биохимический состав парасимпатических НВР представлен *VIP*, *NPY*, а также галанином [191]. Роговица экспрессирует четыре основных класса нейротрофинов: фактор роста нервов (*NGF*), мозговой нейротрофический фактор (*BDNF*) и нейротрофины (*NT-3* и *-4*) [354]. Кроме того, в последнее

время интерес представляют факторы, которые также служат для регулирования роста нервов роговицы и их направленности, а именно: семафорины (*Sema-3A, -3F, -7*), слит-белки (*Slit-1, -2, -3*), нетрины (*netrin-2*) и эфрины (*ephrin-B2*) вместе с их соответствующими рецепторами – нейропилинами (*Nrp*) и *Robo*-рецепторами [95].

Учитывая влияние на способность к заживлению роговицы, все больший интерес уделяется *SP*, экспрессируемой НВР [255]. Совместно с инсулиноподобным фактором роста-1 (*IGF-1*) *SP* используется в современных глазных каплях, применяемых для лечения дефектов эпителия при нейротрофической кератопатии [101, 353]. Таким образом, состав НВР разнообразен и представлен пептидергическими, симпатическими и парасимпатическими нервными волокнами [191]. Однако до сих пор не выяснено, влияет ли наличие пептидергических свойств НВР (способности экспрессировать нейропептиды) на трофические функции чувствительных нервов, а также на их электрофизиологические характеристики, такие как проведение возбуждения.

Впервые нервные волокна роговицы были описаны еще в 1831 г. Фридрихом Шлеммом [174], который обнаружил их в области лимба. Имеющиеся на сегодняшний день представления о структуре и строении НВР основываются преимущественно на данных световой биомикроскопии. В 1867 г. немецким патофизиологом Юлиусом Конгеймом (*J. Cohnheim*) были обнаружены субэпителиальные нервные волокна роговицы, затем, в 1912 г., ученому Густаву Аттасу (*G. Attias*) удалось на роговичных трупных препаратах визуализировать НВР, используя «золотой хлорид» и ацетилхолинэстеразу. Однако стоит отметить, что быстрое развитие дегенеративных процессов в структуре нервного волокна с выраженным изменением его биохимического состава требует наличие свежей роговицы, что в свою очередь вызывает определенные трудности с поиском подходящего материала [234].

Подходы к изучению НВР можно условно разделить на функциональные и структурно-морфологические: в первом случае оценивают степень функциональных изменений, которые индуцированы патологическим процессом, во втором – анатомическое и гистологическое строение роговичного нервного волокна. В последнее время для анализа анатомической структуры НВР используются различные варианты конфокальных микроскопов (световые и лазерные). Основы конфокальной микроскопии были заложены еще Марвином Мински (*M. Minsky*) в 1955 г., когда, являясь аспирантом Гарвардского университета, будущий Нобелевский лауреат смоделировал и опробовал первый конфокальный микроскоп [226].

Конфокальный микроскоп во многом устроен по принципам обычной микроскопии, однако в приборе имеются условия для совпадения апертуры осветителя и апертуры самого микроскопа, что отражено в названии «конфокальный», или «софокусный». Имеющиеся методы конфокальной микроскопии позволяют получать объективные сведения об анатомо-морфологических характеристиках роговицы.

Световой конфокальный микроскоп (*Confoscan 4; Nidec*, Япония) отличается от обычного микроскопа более выраженным контрастом и пространственным разрешением, что связано с возможностью отсекал прибором потоки фонового рассеянного света [48]. К более современным методам КМР относится лазерная сканирующая конфокальная микроскопия, выполняемая на приборе *HRT (Heidelberg Retina Tomograph)* со специальным роговичным модулем *Rostock Cornea Module*. В данном типе микроскопа в качестве источника света используется специально сфокусированный лазерный луч. В отличие от световой микроскопии, лазерная КМР обладает более высокой визуализирующей способностью, что позволяет изучать структуры роговицы *in vivo* с максимально высоким разрешением [137].

КМР является высокоинформативным методом диагностики, позволяющим в режиме реального времени оценивать структурно-морфологические характеристики ткани роговицы. Особый интерес к КМР

вызван возможностью визуализации нервных сплетений роговицы, представляющих собой длинные белые параллельные пучки или тяжи нервов. К используемым на сегодняшний день критериям оценки состояния НВР можно отнести следующие: длина НВР (*corneal nerve fiber length, CNFL*, мм/мм²), плотность волокон и их ветвей (*corneal nerve fiber density, CNFD*, на 1 мм²), извитость нервных волокон (*corneal nerve branch density, CNBD*, на 1 мм²), коэффициенты анизотропии и симметричности направленности НВР [1, 213].

Однако большая часть данных критериев не лишена доли субъективного компонента и требуют обязательного участия оператора для оценки структуры нервного волокна. Примечательно, что в случае нарушения структуры НВР удается обнаружить повышение количества дендритных клеток (клеток Лангерганса), изменение их размера и формы. Ученые предполагают возможный общий патогенез изменений в структуре НВР и клеток Лангерганса, объединяя нарушения их адекватного функционирования в одну общую проблему [90].

Необходимость внедрения в клиническую практику методов, обладающих высокой точностью анализа структуры НВР, продиктована в первую очередь потребностью в своевременной диагностике и мониторинге не только нарушений структуры роговицы, но и различных системных полинейропатий. Современные конфокальные микроскопы позволяют на высоком техническом уровне оценивать анатомо-гистологические особенности структуры нервного волокна роговицы, получая при этом объективные данные об изменении хода и структуры НВР.

Для изучения функционального состояния НВР используют различные виды эстезиометрии, в частности альгезиметрии (от греч. *algos* – боль), позволяющие оценить субъективную реакцию испытуемого на предъявляемый стимул. Нарушение чувствительной функции НВР выявляется не только при различных заболеваниях органа зрения, но и при системных патологиях, сопровождаемых полинейропатией. Чувствительность роговицы

страдает также после оперативных вмешательств на переднем отрезке глаза [316] и у использующих контактные линзы [225]. Учеными описаны суточные колебания чувствительности роговицы, а также выявлена корреляция между цветом радужки и роговичной чувствительностью [244, 245].

Попытки анализа чувствительности роговицы начались еще в XIX в., когда известный ученый Макс фон Фрей (*M. von Frey*) предложил использовать фрагменты конского волоса разных длины и диаметра. В 1960 г. учеными *P. Cochet* и *R. Bonnet* был разработан один из первых приборов – эстезиометр *Cochet–Bonnet*, нашедший широкое применение в практике врача-офтальмолога. Прибор состоит из рукоятки и набора нейлоновых нитей разной длины, во время измерения врач последовательно меняет нити, имеющиеся в наборе, и аккуратно касается поверхности роговицы, наблюдая при этом за реакцией пациента.

Естественно, метод основан на субъективной восприимчивости испытуемого и во многом зависит от наличия патологии органа зрения (в первую очередь, наличие оперативных вмешательств на переднем отрезке глаза в течение последних нескольких месяцев) и сопутствующей системной патологии, сопровождаемой полинейропатией, при которой из-за нарушения нервной проводимости снижается чувствительность. Также данная методика инвазивна, для исследования характерна отрицательная психологическая восприимчивость пациентами, форма нейлоновой нити не имеет официальных стандартов, что в свою очередь приводит к ошибкам при измерении. Однако метод прост в исполнении, доступен и не требует предварительной подготовки пациента к исследованию [245].

В 1951 г. нашим соотечественником А.Я. Самойловым был разработан метод оценки чувствительности роговицы при помощи специальных волосков. Исследователь касался роговицы в 13 точках несколькими волосками, используя различную силу давления, при этом чувствительность роговицы определялась по тому волоску, который вызывал ощущения при касании [47]. Подобным образом устроены и другие отечественные эстезиометры: Б.Л.

Радзиховского (1960), А.М. Добромыслова и В.А. Ромашевского (1970), – однако, как и при других способах контактной эстеziометрии, методы не лишены недостатков. В первую очередь можно говорить об отрицательной психологической восприимчивости исследования испытуемыми и невозможности исключения субъективной оценки пациентом своих ощущений.

Широко возросла потребность в более современных и совершенных приборах, используемых для оценки чувствительной функции роговицы, что подтолкнуло исследователей к созданию новых приборов бесконтактной эстеziометрии. В 1979 г. в работе *J. Draeger* [127] был впервые описан электронно-оптический эстеziометр, который, однако, не нашел широкого применения в практике. Затем учеными был разработан пневматический эстеziометр, в котором в качестве раздражителя использовали воздушный импульс, что обеспечило уменьшение уровня механического воздействия на поверхность роговицы.

Пневматический эстеziометр, в отличие от аналогов, не имеет контакта с поверхностью роговицы, механизм работы данного устройства основан на оценке локализованного охлаждения глазной поверхности, которое появляется в ответ на испарение прекорнеальной слезной пленки во время подачи прибором воздушного импульса. Для пациента такое воздействие совершенно безболезненно и воспринимается как «чувство легкого дуновения». Пороговая величина ощущения охлаждения поверхности роговицы определяется путем подачи воздушных стимулов различной интенсивности. Точность воздействия на зоны роговицы, а также сила воздушного потока, направляемого на поверхность роговицы, контролируется с помощью шпирен-интерферометра.

К преимуществам данного вида эстеziометрии можно отнести следующие: исключение повреждения поверхности роговицы (отсутствие сверхпорогового уровня раздражения), относительная объективность

получаемых результатов, а также простота выполнения манипуляции. Бесконтактный пневматический эстеziометр не вызывает повреждения эпителия роговицы, врачами показано его широкое применение у пациентов, перенесших различные кераторефракционные вмешательства, и у пользующихся контактными линзами [342].

Однако стоит отметить, что потенциальное раздражение НВР (независимо от типа эстеziометрии) происходит не только трансэпителиально, но и путем прохождения через слезную пленку, являющуюся, согласно современным представлениям об анатомии органа зрения, неотъемлемой частью роговицы. Учитывая состав слезной пленки (липидный, водный и муциновый слои), нельзя исключать возможность ее участия в формировании ответной реакции нервных волокон на предъявляемые стимулы различной модальности.

К интересному заключению пришли ученые, оценивая возможности пневматического эстеziометра и эстеziометра по типу *Cohnet-Bonnet*, исследователи утверждают, что данные приборы воздействуют на разные типы нервных волокон. Определено, что к изменению температуры (во время раздражения поверхности роговицы воздушным импульсом при пневмоэстеziометрии) наиболее восприимчивы немиелинизированные С-волокна, в то время как на давление нейлоновой нити в первую очередь реагируют толстые миелиновые А δ -волокна. Возможно, различие в реакции разных типов нервных волокон на стимулы разной модальности связано с расположением НВР в разных участках эпителия роговицы [324].

Микроневрому можно отнести к регенеративному разрастанию нервных волокон, как привило, появляющемуся в результате нарушения адекватной регенерации нервной системы. Такие изменения преимущественно возникают после прерывания части периферического нерва. В результате возникает гиперчувствительное свободное нервное окончание, которое симптоматически характеризуется болью (жгучей, острой и др.) [153].

Присутствие микроневром в роговице может говорить об аномалиях развития НВР [103]. Так А. *Guerrero-Moreno* и соавт. выявили наличие микроневром у пациентов с синдромом сухого глаза [164], однако для подтверждения невропатического болевого синдрома у пациентов с синдромом сухого глаза необходимо учитывать такие параметры как размер микроневром (толщина, площадь) и их количество.

Воспалительные макрофаги роговицы, к которым относят клетки Лангерганса являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками, способными к индукции толерантности и играющие одну из важных ролей в инициации иммунной реакции. *Zhivov* и соавт. [363], используя конфокальную микроскопию роговицы подтвердили наличие данного вида клеток на уровне базального эпителия. Примечательно, что увеличение плотности клеток Лангерганса отмечали у пациентов с аденовирусным кератоконъюнктивитом и кератитом, возникшими после перенесенного кераторефракционного вмешательства *LASIK* [60, 132, 167]. По данным ряда исследователей [345] на фоне иммуносупрессии клетки Лангерганса удалось визуализировать только у 16% пациентов, перенесших кератопластику, предположительно такая ситуация связана с влиянием стероидной терапии на структуру данного типа макрофагов. Обнаружение воспалительных клеток Лангерганса *in vivo* может иметь клиническое значение для своевременной диагностики и подбора оптимальных алгоритмов лечения.

Учитывая актуальность и важность анализа состояния НВР, необходимо дальнейшее изучение и развитие методов их диагностики, а полученные данные нуждаются в детальном исследовании. НВР играют роль в поддержании и защите целостности эпителия роговицы, а следовательно – ее прозрачности, что обуславливает интерес к разработке и применению методов диагностики, позволяющих визуализировать и анализировать состояние нервных волокон роговицы. Применение метода лазерной конфокальной микроскопии роговицы позволяет определить нарушение структуры нервного волокна еще на доклинической стадии, что является

крайне актуальным, так как эффективность лечения напрямую связана со своевременным его началом.

Имеющиеся на сегодняшний день методики по оценке чувствительности роговицы нуждаются в дальнейшей разработке, в связи с чем пока невозможно их широкое и повсеместное применение. Интеграция методов анатомо-гистологического (лазерная КМР) и функционального анализа (различные виды бесконтактной эстеziометрии) предполагает более детальную и объективную оценку структуры НВР, позволяющую проводить дифференциальную диагностику, отслеживать динамику заболевания и своевременно назначать лечение.

1.2. Анализ конфокальных изображений нервных волокон роговицы. Особенности программных обеспечений, используемых для анализа нервных волокон

Имеющиеся на сегодняшний день программные обеспечения (ПО), используемые для анализа структуры нервных волокон роговицы можно разделить на ручные, полуавтоматические и полностью автоматические [5, 102, 221]. Часть разработок принадлежит отечественным учёным, которым впервые удалось применить полностью автоматизированный алгоритм анализа. К активно используемым программным обеспечениям можно отнести разработку Манчестерского университета (*CCMetrics*), а также изобретение учёных США – *NeuronJ*. Наши авторские ПО относят к автоматическим и полуавтоматическим (усовершенствованный *Liner 1.2 S* и *LinerCalculate*). Все указанные выше алгоритмы способны анализировать снимки, получаемые при помощи конфокальной микроскопии роговицы.

К основным критериям, интересующим учёных-офтальмологов, можно отнести длину и плотность основных нервных стволов. Также отдельный интерес представляет извитость нервного волокна, рассчитываемая, как

правило, сложными логарифмическими алгоритмами. К существенным критериям оценки НВР можно отнести анализ длины и плотности дополнительных нервных волокон. Ручная трассировка НВР в значительной степени не лишена доли субъективного компонента, в связи с этим большинство разработчиков пытаются активно внедрять именно автоматические ПО, при применении которых доля объективного анализа существенно выше, чем у аналогичных полуавтоматических или ручных программ.

Отмечено, что тип конфокального микроскопа, применяемого для исследования срезов роговицы, тоже имеет значение. Так снимки, полученные при помощи лазерной конфокальной микроскопии имеют большую четкость по сравнению со снимками, получаемыми при помощи световой конфокальной микроскопии.

Было проведено исследование существующих на сегодняшний день ПО со способностью анализа хода и структуры роговичных нервных волокон [102, 221]. Авторы утверждают, что компьютерная программа *ACSMetrics* в своем алгоритме выделяет нервные волокна с помощью контрастирования прилежащих пикселей и дальнейшего их подкрашивания. При сравнении *CSMetrics* и *ACSMetrics* были выявлены значимые отличия, данные, полученные при применении первого алгоритма, были значительно выше, чем у аналогичного ПО *ACSMetrics* [102].

Извитость, являющаяся важной характеристикой структуры нерва, оценивали по пятибалльной шкале, где 0 – полностью отсутствие лишнего ветвления и 5 – повышенная извитость, выражаемая в частых и резких изменениях направленности хода нервов [259]. Данный подход также не лишен недостатков, отмечали слишком большой уровень вариабельности получаемых результатов, при этом разработчики *CSMetrics* использовали математические формулы для вычисления коэффициента извитости [134]. В литературе имеются значимые работы по использованию полностью

автоматизированных ПО, позволяющих автоматически отслеживать извитость и переменность направления НВР [300].

Длину и плотность НВР невозможно рассматривать в качестве основного оценочного критерия состояния нервных волокон, так как имеет место слишком большая переменность результатов, полученных разными способами обработки конфокальных снимков. По данным ряда авторов отмечают возрастное изменение длины и плотности НВР, а также нарушение их хода в результате полинейропатии тонких нервных волокон роговицы различной этиологии [5]. Авторы предлагают метод исследования структуры НВР, построенный на полностью автоматическом логарифмическом анализе нервного волокна. Нервное волокно представляет собой относительно более светлую полосу на темном фоне (в рамках конфокального снимка). ПО производит последовательное сравнение всех участков нерва с автоматически сгенерированной модельной функцией – светлой полосой на темном фоне. Далее автоматически происходит анализ совпадений функции и самого нерва (под разными углами), по результатам таких совпадений строится роза – диаграмма направленности нервных волокон роговицы [5] (рис. 2, 3).

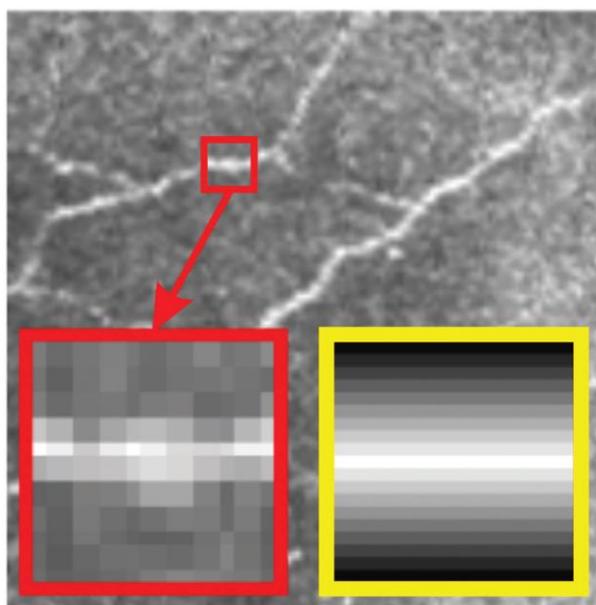


Рис. 2. Сравнение исследуемого конфокального изображения НВР с модельной функцией. В красной рамке — увеличенный участок нерва, в желтой — «идеальный» участок нерва, с которым сравнивается выделенный участок НВР.

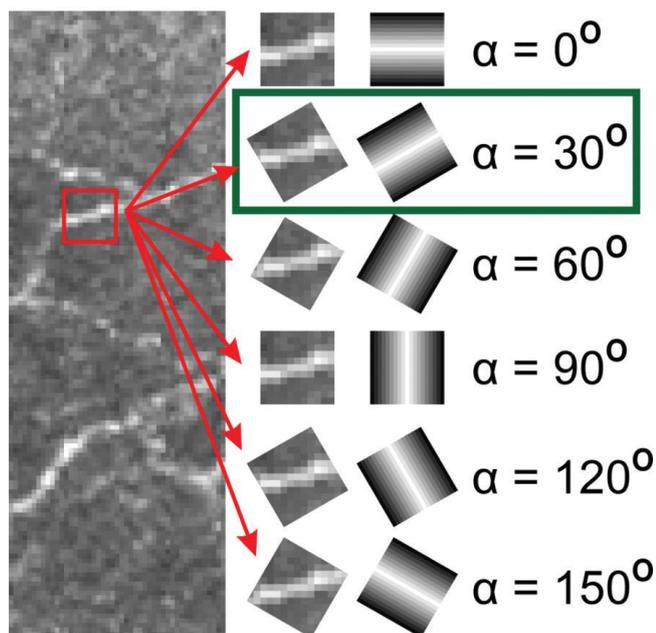


Рис. 3. Серия модельных функций с различным углом α .

Также в качестве перспективного направления анализа структуры НВР предложены алгоритмы трехмерного картирования нервного сплетения, но такие подходы на данный момент коммерчески малодоступны и нестандартизированы [266, 273, 276]. В связи с вышесказанным ни один из имеющихся на сегодняшний день алгоритмов не является единственно верным, все используемые ПО можно отнести к взаимодополняющим друг друга и полностью несовершенным алгоритмам.

1.3. Структура нервных волокон роговицы при развитии различных глазных заболеваний, а также после проведения ряда хирургических вмешательств на органе зрения. Офтальмологические аспекты структурной оценки нервных волокон роговицы

1.3.1. Особенности структуры нервных волокон роговицы при развитии увеитов вирусной этиологии. Общие и

офтальмологические проявления герпесвирусных инфекций

Термин «диагностика» в переводе с греческого означает «способный распознавать», медицинская диагностика – раздел клинической медицины, изучающий методы распознавания болезней. Методы медицинской диагностики можно разделить на две большие группы: функциональные (базирующиеся на оценке функционального состояния систем и структур человеческого организма) и морфологические (предполагающие оценку их анатомического статуса). Вопрос о доминировании диагностической ценности того иного или подхода остается открытым, достаточно привести два примера из офтальмологической практики.

Разрешающая способность сетчатки, определяемая с помощью визометрии по оплотипам со 100% контрастностью, долгое время может оставаться в пределах нормы уже при наличии изменений сетчатки в макулярной зоне по данным оптической когерентной томографии. В то же время в начальной стадии глаукомы при отсутствии офтальмоскопически выявляемых изменений головки зрительного нерва могут иметь место дефекты поля зрения по данным статической периметрии.

Одно из направлений совершенствования методов медицинской диагностики, направленных на оценку анатомического статуса различных систем, основано на визуализации – неинвазивном исследовании при помощи физических методов с целью получения изображения внутренних структур. При системных (полиорганных) заболеваниях и поражениях в качестве так называемого маркера общего состояния системы в целом возможно использование отдельной хорошо визуализируемой структуры.

Ряд заболеваний системного характера вызывают герпесвирусы, которые чрезвычайно широко распространены в популяции [177, 214, 325, 340]. Несмотря на практически тотальную инфицированность населения, как правило, пожизненная персистенция вируса имеет форму «здорового»

носительства, а реактивация вируса происходит в случае снижения защитных сил организма человека [115, 154, 315, 325, 350].

Многогранность и неспецифичность клинических проявлений герпесвирусных инфекций часто затрудняет их адекватную диагностику [115, 124, 271]. Так, статистические сведения о заболеваемости увеитами вирусной этиологии представляются существенно заниженными, поскольку в ряде случаев эти заболевания остаются не диагностированными [222].

В ряде исследований последних лет на основе метода конфокальной микроскопии роговицы были выявлены изменения нервных волокон роговицы при диабетической полинейропатии. Данный метод помимо послойной оценки структуры роговицы позволяет визуализировать не только НВР, но и клетки Лангерганса (дендритные клетки, нетипичные полигональные макрофаги) [278, 290, 363].

Клетки Лангерганса (КЛ) относят к разновидности макрофагальных клеток. Они образуют разветвленные отростки, называемые дендритами, в цитоплазме таких клеток находятся лизосомы и фагоцитированные гранулы меланина. Особенностью КЛ можно считать их способность к индуцированию пролиферации Т-лимфоцитов, а также – к участию в противоопухолевых реакциях организма. Кроме этого, клетки Лангерганса можно отнести к антигенпрезентирующим клеткам, улавливающим антигены и образующим комплексы гистосовместимости. Интересным представляется факт миграции указанных клеток по направлению к лимфатическим дренирующим узлам [363].

Поскольку герпесвирусы обладают нейротропной активностью (поражают нервные клетки) и способностью вызывать иммунный ответ (особый тропизм к иммунной ткани) [179], обоснованным представляется изучение возможности КМР-визуализации НВР и КЛ при вирусных увеитах (в перспективе в аспекте ранней диагностики).

Герпесвирусы (лат. Herpesviridae), или вирусы герпеса человека (ВГЧ) — семейство ДНК-содержащих вирусов (более 200 видов), восемь из которых

вызывают заболевания у человека. Для герпесвирусов характерны воздушно-капельный, контактно-бытовой, а также половой и вертикальный (трансплацентарный и интранатальный) пути передачи, с чем и связана их широкая распространенность в популяции. Пожизненная персистенция герпесвирусов в организме может протекать латентно, а при снижении иммунитета проявляться целым спектром разнообразных заболеваний всех органов и тканей, а также приобретать генерализованный характер с возможным летальным исходом.

Периодическая вирусемия при реактивации вирусов в нервных волокнах, лимфоидных и эпителиальных тканях приводит к их гематогенному распространению в различные органы и ткани, в том числе, и в глаз. Характерен и трансневральный путь передачи герпесвирусов — обычно, таким путем происходит поражение парного глаза. *Varicella Zoster* вирус (ВЗВ) вызывает первичную инфекцию, известную как ветряная оспа («ветрянка»), характеризующуюся папуловезикулезной сыпью. В латентной стадии ВЗВ пожизненно сохраняется в нервных ганглиях. Более 95% иммунокомпетентных лиц к 50 годам являются серопозитивными в отношении ВЗВ.

Реактивация ВЗВ при снижении общего иммунитета, в том числе, с возрастом — после 60 лет — вызывает опоясывающий лишай (*Herpes zoster*). 10–20% всего опоясывающего лишая составляет *herpes zoster ophthalmicus* (HZO, офтальмогерпес зостер), который развивается вследствие реактивации ВЗВ в первой ветви тройничного нерва. У 20–70% больных с HZO развиваются блефарит, кератоконъюнктивит, ирит, склерит и острый некроз сетчатки [214]. Глазные осложнения, типичные для HZO могут происходить даже в отсутствие видимых высыпаний [214], что было показано при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР).

ВЗВ выявляли в роговице и в слезе как при наличии, так и при отсутствии офтальмологических жалоб или кожной сыпи [177, 340]. Неврологические осложнения в виде офтальмоплегии, оптического неврита и

птоза наблюдают реже, чем офтальмологические. Несмотря на проведение противовирусной терапии, хронические проявления, такие как неврит, васкулит и периваскулит, могут сохраняться у 30% пациентов с *HZO*, причем в возрасте старше 80 лет этот показатель увеличивается до 70% [214].

Реактивация ВЗВ в черепно-мозговых ганглиях вызывает менингоэнцефалит, миелопатию и васкулопатию (в том числе, гигантоклеточный артериит). Офтальмоплегия развивается вследствие поражения III, IV или VI пары черепно-мозговых нервов. Синдром Ханта (синдром коленчатого узла, опоясывающий лишай с поражением уха, *Herpes zoster oticus*) представляет собой одновременное поражение лицевого, слухового и тройничного нервов, вызванное реактивацией ВЗВ.

Он характеризуется односторонним парезом или параличом лицевой мускулатуры в сочетании с ипсилатеральными везикулярными высыпаниями в области наружного слухового прохода, барабанной перепонки, передних двух третей языка или твердого неба, а также сопровождается интенсивной болью, шумом в ухе, снижением слуха, тошнотой, рвотой, головокружением и нистагмом. Важно отметить, что все вышеперечисленные проявления могут иметь место при отсутствии видимых везикулярных высыпаний, что было подтверждено обнаружением ДНК ВЗВ и *IgG* к ВЗВ в ликворе пациентов [325].

Диссеминированный *Herpes zoster* встречается, в основном, у больных с ослабленным иммунитетом и может вызывать пневмонию, энцефалит и гепатит с 5–10% летальностью, несмотря на проведение противовирусной терапии. Энцефалит при первичном инфицировании ВЗВ приводит к летальному исходу в 15% случаев [154]. Пациенты с ревматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, гранулематоз Вегенера) имеют повышенный риск развития осложнений, вызванных ВЗВ, в связи с используемыми при их лечении препаратами (глюкокортикоиды, цитостатики, моноклональные антитела).

При установлении диагноза *Herpes zoster* необходимо рассматривать возможность прекращения иммуносупрессивной терапии [325, 350]. Появились данные, что риск развития депрессивных состояний у пациентов, инфицированных ВЗВ, более чем в 1,5 раза выше, чем в среднем в популяции [115]. Цитомегаловирус (ЦМВ) является наиболее распространенной внутриутробной инфекцией, которая поражает 0,2–2,2% новорожденных [315]. Нейросенсорная тугоухость, задержка нейропсихического развития и слепота вследствие врожденной ЦМВ-инфекции является основной причиной неврологической инвалидности у детей раннего возраста [124].

Свыше 70% населения в мире поражено ЦМВ [271]. Активная ЦМВ-инфекция может протекать с симптомами острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) или инфекционного мононуклеоза с длительной лихорадкой, шейным лимфаденитом, гепатоспленомегалией и артралгией. Ослабление иммунитета, а также медикаментозная иммуносупрессивная терапия способствуют реактивации вируса [222], что проявляется в виде пневмонии, гепатита, миокардита, перикардита, неспецифического язвенного колита или гемолитической анемии. Наиболее тяжелое течение наблюдают при СПИДе [322].

Имеются сообщения об ассоциации ЦМВ-инфекции с венозными тромбозами вследствие воспалительных изменений в системе воротной вены и активации свертывающей системы крови [318, 330], о роли ЦМВ в первичном повреждении тканей при системной красной волчанке, системной склеродермии и ревматоидном артрите. Остается невыясненным, играет ли ЦМВ патогенетическую роль в развитии полимиозита, или она является оппортунистической инфекцией, возникающей в результате иммуносупрессивной терапии [192].

С ЦМВ-инфекцией связывают пониженную приживаемость трансплантата после пересадки органов [284, 305]. Увеличение с возрастом частоты заболеваний, вызванных ЦМВ-инфекцией, связано с процессами старения иммунной системы [271]. Рассматриваются роль ЦМВ в патогенезе

глиобластом. Обнаружено, что генные продукты ЦМВ могут стимулировать ангиогенез и ускоряют прогрессирование этих опухолей. В опытах на мышинных моделях генные продукты ЦМВ вызывали малигнизацию в клетках нейроглии. Противовирусная и иммунотерапия улучшали прогноз и продолжительность жизни у пациентов с глиобластомами в группах сравнения [107].

Сероэпидемиологические клинические исследования в США продемонстрировали очевидную связь между ЦМВ-инфекцией и неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) [242]. Интересным представляется экспериментальное исследование индуцированных лазером хориоидальных неоваскулярных мембран (ХНВМ) на мышинных моделях. У мышей с хронической системной ЦМВ-инфекцией отмечалось более тяжелое течение ХНВМ. Авторы высказывают предположение, что противовирусная терапия может быть эффективной в подавлении хориоидальной неоваскуляризации, связанной с влажной ВМД. Однако это требует дальнейшего изучения.

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) является возбудителем инфекционного мононуклеоза, характерными клиническими проявлениями которого являются гепатоспленомегалия, тонзиллит, фарингит, шейная лимфаденопатия, гепатит, атипичный лимфоцитоз и моноцитоз. Инфекция может протекать бессимптомно или только с ОРВИ-подобными симптомами [128]. Антитела к ВЭБ определяют у 90–95% взрослого населения [58]. ВЭБ находят встроенным в геном клеток лимфомы Беркитта, а также назофарингеальной карциномы [58], в настоящее время рассматривают как этиологический агент этих и других опухолей. Вирус Эпштейна-Барр *in vitro* индуцировал трансформацию В-клеток и опухолей [243].

К настоящему времени геном ВЭБ полностью расшифрован, и были доказаны свойства его отдельных генов вызывать мутации [142]. Было также выявлено, что при назофарингеальных карциномах в дополнение к своему прямому онкогенному потенциалу, отдельные гены ВЭБ обладают

иммуносупрессивными свойствами, подавляющими иммунитет против этой опухоли [162].

ВЭБ также повышает риск развития волосатой лейкоплакии — злокачественной опухоли ротовой полости, которая встречается у инфицированных ВЭБ в сочетании с ВИЧ. Основную роль в развитии этой опухоли приписывают иммунным дисфункциям, вызываемым ВЭБ в пораженных им моноцитах и клетках Лангерганса. Роль ВЭБ в патогенезе лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоз) остается недостаточно изученной, однако у ВЭБ также найдены иммуносупрессивные гены, подавляющие иммунитет против этого вида лимфомы [157].

Имеются сообщения, что ВЭБ обнаружен в клетках различных лимфом (до 60% случаев) у пациентов с ВИЧ, и в том числе, почти в 100% первичных лимфом ЦНС, но роль ВЭБ в их патогенезе остается до конца не ясной [356].

С ВЭБ также ассоциируют около 10% рака желудка [307]. С ВЭБ и ЦМВ связывают посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (PTLD), представляющие гетерогенную группу лимфатических и плазматических разрастаний у лиц с медикаментозной иммуносупрессией после пересадки органов, но их патогенез недостаточно изучен. PTLD развиваются у реципиентов после трансплантации солидных органов в 1–30% случаев и являются одной из основных причин заболеваемости и смертности у таких больных [341].

Вирусы простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа. По данным разных авторов ВПГ-1 инфицировано до 80%, а ВПГ-2 — до 40% взрослого населения [222]. Первичное инфицирование часто протекает бессимптомно. Характерными клиническими проявлениями являются оролабиальные (ВПГ-1) или генитальные поражения (ВПГ-2). У пациентов с ослабленным иммунитетом может развиваться ВПГ-энцефалит, пневмония и гепатит [105, 257, 322, 323]. ВПГ влияют на онкогенез солидного рака, нейробластомы, остеосаркомы, рабдомиосаркомы и других опухолей у детей, а также рака предстательной железы у взрослых, что продемонстрировано крупными многоцентровыми

исследованиями в разных странах [155]. Опубликованы данные о том, что ВПГ-1, ЦМВ, ВЭБ и другие вирусы группы герпеса играют роль в патогенезе болезни Альцгеймера и первичного повреждения поджелудочной железы при сахарном диабете I типа.

Розеоловирусы 1 и 2 типа (ВГЧ-6 и ВГЧ-7) ассоциированы с детской розеолой, розовым лишаем, красным плоским лишаем, болезнью «трансплантат против хозяина» (БТПХ) и некоторыми кожными заболеваниями. Папулезный акродерматит у детей (синдром Джианотти-Крости), папуло-пурпурный синдром «перчаток и носков» могут быть вызваны ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 и ВГЧ-7, а также некоторыми другими вирусами [200]. Рассматривают роль ВГЧ-6, ВЭБ и ЦМВ в патогенезе синдрома лекарственно-индуцированной гиперчувствительности и синдрома Стивенса-Джонсона (токсический эпидермальный некролиз) [185, 200]. Разновидности розеоловируса 6 типа (*HHV-6-A*, *HHV-6-B*) также могут вызывать энцефалит, энцефалопатию, пневмонию, демиелинизацию оболочек нервов, аутоиммунный тиреоидит [200]. Наряду с генетическими факторами и другими вирусными инфекциями ЦМВ и ВЗВ могут играть роль в патогенезе тромбоцитопенической пурпуры.

Вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (СКВГ, ВГЧ-8, *HHV-8*) является этиологическим фактором новообразований человека: саркомы Капоши (СК), первичной выпотной лимфомы (*Primary Effusion Lymphoma*) и В-клеточной лимфомы полостей тела (*Body Cavity B-cell Lymphoma*), а также болезни Кастлемана, которая представляет собой гиперплазию солидного узла средостения (локализованная форма) или генерализованную лимфаденопатию (мультицентрическая форма) с предрасположенностью к злокачественной трансформации. СКВГ вызывает также хронический простатит и карциному простаты [184].

Представляют интерес работы по изучению возможной роли ВГЧ-8 в патогенезе сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа). ВГЧ-8-инфекция вызывает выраженное повышение как инсулина, так и поглощение глюкозы

первичными эндотелиальными клетками. СД 2-го типа характеризует наличие высокой концентрации белков острой фазы. Эти белки, как известно, способны индуцировать инсулинорезистентность, гиперхолестеринемия, гипертонию и микроальбуминурию. Кроме того, было обнаружено, что *in vitro* ВГЧ-8 нарушает метаболизм как холестерина, так и триглицеридов (ТГ), что часто отмечают у пациентов с СД 2-го типа. Безусловно, эти данные не являются доказательством этиологической роли ВГЧ-8 в патогенезе сахарного диабета. Кроме того, не все пациенты с СД 2-го типа инфицированы ВГЧ-8. Поэтому авторы делают вывод о необходимости дальнейшего изучения вопроса о роли различных вирусов в патогенезе СД 2-го типа [277].

Офтальмологические проявления герпесвирусных инфекций характеризует выраженный клинический полиморфизм. Герпетические инфекции могут вызывать блефарит, склерит, невралгию тройничного нерва, оптический неврит, экссудативную отслойку сетчатки, отслойку сосудистой оболочки, сопровождающиеся часто также внутриглазной гипертензией или гипотонией [208, 214]. Кроме вышеупомянутых проявлений со стороны органа зрения, вирусы группы герпеса могут вызывать увеиты, в том числе, некроз сетчатки.

Увеиты — группа воспалительных заболеваний сосудистой оболочки глаза: радужки, цилиарного тела и собственно сосудистой оболочки (хориоидеи), при которых происходит вовлечение соседних тканей — сетчатки, зрительного нерва и стекловидного тела. Заболеваемость увеитами варьирует от 14,0 до 52,4 человек на 100 тыс. населения, общая распространенность составляет 0,73%.

Заболеваемость увеитами возросла втрое за последние сорок лет. Примерно у половины пациентов заболевание начинается на третьем или четвертом десятилетии жизни и приводит к слепоте или слабовидению в трудоспособном возрасте. Увеиты являются причиной 5–20% случаев слепоты развитых странах, часто имеют двусторонний характер. Все вышеуказанное

позволяет отнести увеиты к группе заболеваний, имеющих важные социально-экономические последствия.

Герпес-ассоциированный передний увеит. ВПГ, ВЗВ и ЦМВ могут вызывать острый передний увеит, который, как правило, сопровождается гипертензией. При ЦМВ-инфекции передний увеит может иметь также хроническое течение. Снижение роговичной чувствительности, нейротрофические язвы роговицы и рубцовые изменения характерны для ВПГ (дисциформный и интерстициальный кератит) и ВЗВ (дендритиформный, монетовидный или лимбальный кератит).

Возможно развитие роговичных инфильтратов при ЦМВ-инфекции (иммунное кольцо типа *Wesseley*) [98, 99, 335]. Характерны роговичные преципитаты, феномен Тиндаля и задние синехии, секторальная атрофия радужки развиваются в 41–51% случаев при ВПГ, в 25–88% — при ВЗВ, в 43% — при остром ЦМВ переднем увеите и в 60% — при ЦМВ хроническом переднем увеите. Диффузная атрофия радужки более характерна для ЦМВ, при ВЗВ и ВПГ встречается реже, витреит характерен для ВЗВ, реже отмечается при ВПГ и ЦМВ, передний увеит при ВЗВ встречается не так часто [275]. Характерными осложнениями передних герпетических увеитов являются катаракта и глаукома, для которых требуется хирургическое лечение [99, 275].

Герпес-ассоциированный задний увеит. ВЗВ, ВПГ, ВЭБ и ЦМВ вызывают хориоидит, хориоретинит, ретиноваскулит и периваскулит с отеком сетчатки и образованием неперфузируемых зон на периферии. В результате перенесенного воспалительного процесса зачастую остаются рубцовые изменения на периферии, выявляемые при профилактических осмотрах. Периферические хориоретиниты нередко протекают бессимптомно, пациенты могут не предъявлять никаких жалоб. При центральных хориоретинитах отмечают отек макулярной области (фокальный или диффузный), неврит и отек сетчатки вокруг зрительного нерва [214, 351].

Острый ретинальный некроз (ОРН) — симптомокомплекс, характеризующийся клинической триадой в виде острого панuveита, окклюзионного артериита сетчатки и периферического ретинального некроза. Ретинит быстро, в течение нескольких часов или дней, распространяется циркулярно по периферии и от периферии к центру. Примерно у одной трети пациентов может происходить вовлечение второго глаза, что, вероятно, связано с распространением инфекции по зрительному нерву.

После купирования острого процесса на фоне противовирусной терапии в исходе остаются истончение сетчатки и участки атрофии, отграниченные четкой демаркационной линией. Разрывы, формирующиеся вдоль линии демаркации, предрасполагают к регматогенной отслойке сетчатки. Среди других осложнений имеет место хронический витреит, отек макулярной области, атрофия зрительного нерва, формирование эпиретинальных мембран, а при отмене противовирусной терапии — рецидив воспалительного процесса [98, 99, 275, 312].

Возбудителями ОРН являются ВЗВ, ВПГ и реже — ЦМВ или ВЭБ. Частота возникновения ОРН не изменяется год от года и составляет 0,5–0,63 случая на миллион населения в год [108]. ВЗВ с большей вероятностью вызывает инфекцию у лиц трудоспособного и пожилого возраста, а ВПГ является доминирующей причиной ОРН у молодых лиц и детей [108, 275, 312]. ВЗВ-индуцированный ОРН имеет менее благоприятный прогноз, что предполагает назначение более высоких доз противовирусных препаратов. Причиной плохих исходов при ВЗВ-ОРН являются определенные характеристики вирусов и/или возрастные изменения у пациентов. В качестве первопричины могут выступать иммунные дисфункции, связанные с преклонным возрастом, сахарным диабетом и иммуносупрессивной терапией ЦМВ-ОРН.

Диагностические проблемы возникают при обследовании пациентов с подозрением на воспалительный процесс герпесвирусной этиологии в связи с широким разнообразием клинической картины и неоднозначностью

лабораторных тестов. Так как клиническая картина увеитов и серологические анализы крови пациентов не позволяют точно определять природу возбудителя, наиболее достоверным методом диагностики увеитов считают полимеразную цепную реакцию (ПЦР).

ПЦР-анализ переднекамерной влаги и биоптата стекловидного тела позволяют с высокой точностью, чувствительностью и специфичностью выявлять ДНК инфекционного агента. Однако благодаря этой методике возможно обнаружение сразу нескольких штаммов герпесвирусов в одном глазу и получение перекрестных ложноположительных результатов, что осложняет верификацию возбудителя. Получение ложноположительного результата возможно и в связи с небольшим количеством исследуемого материала. Отсутствие выявления ДНК-возбудителя в исследуемом субстрате также не позволяет исключить инфекционную этиологию воспалительного процесса.

Многогранность и неспецифичность проявлений, а также полиорганность поражений обуславливают сложности в диагностике и лечении пациентов с заболеваниями, вызываемыми герпесвирусами. Недостаточная диагностика ведет к недостоверности эпидемиологических данных. Статистические сведения о заболеваемости задними увеитами представляются существенно заниженными, так как часто эти виды патологии остаются не диагностированными.

Вследствие снижения иммунитета в пожилом возрасте пациенты становятся более предрасположенными к реактивации персистирующих в их организме инфекционных агентов. Хориоретиниты в этом возрасте могут маскироваться под сосудистые заболевания сетчатки, глаукому и возрастную макулярную дегенерацию.

Стертая клиническая картина, ошибки в диагностике увеитов приводят к задержке в назначении специфической терапии. Метод полимеразной цепной реакции позволяет быстро и с высокой точностью идентифицировать возбудителя инфекции в исследуемом субстрате, что в офтальмологической

практике имеет ряд ограничений. Таким образом, для решения практических задач необходима разработка диагностических критериев и алгоритмов, которые позволили бы с высокой достоверностью проводить дифференциальную диагностику увеитов.

1.3.2. Увеиты при спондилоартритах, ассоциированных с антигенами гистосовместимости (HLA) В-27

Большинство ревматических заболеваний характеризуется развитием генерализованного воспалительного процесса, при котором поражаются не только суставы, но и другие органы и ткани - так называемые внесуставные или экстраартикулярные проявления (ВП) заболевания. При этом органная патология может быть выражена достаточно отчетливо и даже доминировать в клинической картине. Не являются исключением и спондилоартриты (СпА) [311], к которым относятся анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), реактивный артрит (РеА), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) [150, 163]. Традиционно самым частым и клинически значимым внесуставным проявлением СпА считается увеит.

Распространение увеита, как ВП СпА по данным различных авторов, составляет примерно 20-40% [143, 149]. Увеит встречается чаще при АС и составляет более 50% в структуре всех ВП при АС [62, 66]. Прогноз болезни определяется не только поражением опорно-двигательного аппарата, но и ВП, который является наиболее неблагоприятным фактором предстоящего прогноза и инвалидизации пациентов с АС [74].

Существенный вклад в изучение увеита при СпА и других ревматических заболеваниях внесли отечественные и зарубежные исследователи: Кацнельсон Л.А., Танковский В. Э., Катаргина Л. А., Дроздова Е. А., *J. Rosenbaum, T. Martin* и др. [26, 50]. В их работах рассматриваются вопросы иммунопатогенеза увеита, роль ряда провоспалительных цитокинов

в индукции глазного воспаления, ассоциация увеита с различными генами главного комплекса гистосовместимости (*HLA*).

Общие генетические и иммунные основы увеита как внескелетного проявления иммуновоспалительных заболеваний.

Спондилоартриты — хронические системные воспалительные заболевания неизвестной этиологии, характеризующиеся преимущественным поражением позвоночника (спондилит), крестцово-подвздошных суставов (КПС) (сакроилиит), с частым вовлечением энтезисов (энтезит) и периферических суставов (артрит) [8, 11, 133].

В 1963 г. Американской ревматологической ассоциацией была принята классификация, выделяющая СпА в самостоятельную группу заболеваний. Основанием для этого явились клинические, рентгенологические и генетические особенности СпА: поражение позвоночника и КПС, периферический артрит с тенденцией к асимметрии и преобладающему поражению суставов нижних конечностей, отсутствие подкожных узелков и ревматоидного фактора, а также частое наличие воспалительного процесса в глазах, кишечнике, урогенитальном тракте, коже и других органах [23].

АС является прототипом и центральным звеном в группе СпА. Распространенность АС зависит от экспрессии антигена *HLA-B27*. Заболевание характеризуется развитием в молодом возрасте, хроническим прогрессирующим течением, ограничением трудоспособности у значительной части больных, что обуславливает его социальную значимость. Помимо полной утраты трудоспособности, трудовые потери при АС связаны также с временной нетрудоспособностью у 33% пациентов, снижением производительности труда — у 40% и повседневной активности — у 50% пациентов [74, 75, 93]. При этом причиной утраты или снижения трудоспособности помимо нарушения функциональной способности скелета

могут быть и ВП: среди неработающих больных АС достоверно чаще наблюдалось поражение глаз [79, 187].

Несмотря на то, что на сегодняшний день известно немало о генетике, иммунологических механизмах и морфологических изменениях, происходящих в организме при СпА, остается много вопросов, касающихся природы этого заболевания. В частности, до сих пор неясно в связи с чем наряду с поражением опорно-двигательного аппарата при СпА развивается увеит, как наиболее частое ВП. Что общего между структурами глаза и позвоночником, суставами, энтезисами? Являются ли эти поражения проявлением СпА или самостоятельными патологическими процессами, которые в разное время могут выступать в разнообразных сочетаниях с суставной патологией?

Несомненно, СпА являются заболеваниями с системным воспалительным процессом. Поражения опорно-двигательного аппарата и других органов имеют общую генетическую и иммунологическую основу. В частности, доказана роль генетики в развитии АС. Основным фактором предрасположенности к спондилиту и другим проявлениям АС связан с *HLA-B27*.

Более 40 лет прошло с тех пор, как была установлена тесная ассоциация АС с этим антигеном, частота выявления которого при данном заболевании достигает более 90% [156, 361]. Впоследствии были получены свидетельства основополагающей роли именно этого антигена в развитии широкого спектра клинических проявлений АС. Как именно *HLA-B27* включается в механизм развития болезни, до настоящего времени окончательно не выяснено. в настоящее время выдвигаются гипотезы, основанные на современных генетических, молекулярных, эпидемиологических исследованиях [170].

Активно обсуждаются три основные теории:

1. непосредственное влияние *HLA-B27* на иммунную систему: *T*-клетки распознают пептиды, представляемые антигеном *HLA-B27*, и таким образом изменяется иммунный ответ организма;

2. *misfolding*-теория — под воздействием микробных или иных антигенов в клетке происходит неправильная сборка тяжелых цепей *HLA-B27*, что влечет за собой серию внутриклеточных метаболических реакций, известных как *unfolded protein response* — «ответ на нескрученные белки», причем подвержены этому процессу в большей степени болезнь-ассоциированные субтипы — *HLA-B*2705* и *04* [169]. В результате происходит аккумуляция молекул *HLA-B27* в эндоплазматическом ретикулуме, где посредством активации фактора нуклеарной транскрипции (*NF-B*) запускается стрессовый ответ эндоплазматического ретикулума, неконтролируемая выработка провоспалительных цитокинов и системное воспаление;

3. димеризация молекул *HLA-B27* на поверхности клеточной стенки, что, в свою очередь, провоцирует стрессовый ответ эндоплазматического ретикулума. В экспериментах на трансгенных крысах было показано, что наличие гомодимеров *HLA-B27* коррелирует с развитием АС [166, 172].

HLA-B27 участвует в развитии и манифестации не только спондилита и артрита, но и ВП. Ассоциация увеита, АС и *HLA-B27* широко обсуждалась в литературе с 1970-х гг. [8, 11, 53]. В настоящее время *HLA-B27* считается практически необходимым условием развития увеита при АС. Почему именно *HLA-B27* связан с увеитом? Этот вопрос задает *J. Rosenbaum*, пытаясь объяснить механизм, посредством которого этот антиген включается в патогенез болезни [289]. Опираясь на предшествующие генетические, бактериологические, иммунологические исследования, автор приходит к выводу, что ключевое значение имеет модификация кишечной флоры под воздействием *HLA-B27*.

Имея в своей структуре последовательности аминокислот, идентичные некоторым грамотрицательным бактериям, в том числе клебсиеллам, *HLA-B27* участвует в развитии и манифестации не только спондилита и артрита, но и увеита. Ассоциация увеита, АС и *HLA-B27* широко обсуждалась в литературе

с 1970-х гг. [6, 15, 51]. В настоящее время *HLA-B27* считается практически необходимым условием развития увеита при АС. Известно, что пациенты с АС, имевшие по крайней мере один эпизод увеита в течение болезни, являются носителями *B27*-антигена. Кроме того, обсуждалась роль гомозиготности по *HLA-B27*-антигену в развитии увеита [119, 129]. Однако при этом острый увеит более тесно ассоциирован с АС, чем с *HLA-B27*: по данным *S. van der Linden* и соавт., увеит чаще наблюдался у больных с клинически манифестным АС, чем у *HLA-B27*-позитивных родственников с бессимптомным сакроилиитом или без него [131, 141].

HLA-B27 способен влиять на микробиом кишечника человека, что может изменять иммунный ответ организма с развитием как спондилита, так и увеита и других ВП. Воспалительные процессы других органов при АС также могут быть связаны с экспрессией *HLA-B27*. Роль этого антигена в развитии ВЗК продемонстрирована в работах ряда авторов, которые показали, что гиперпродукция ИЛ-23 макрофагами и активация *Th17*-клеток, лежащие в основе воспалительного процесса в кишечнике, обусловлены феноменом стрессового ответа эндоплазматического ретикулума в гематопоэтических клетках, индуцированного *HLA-B27* [147].

T. Martin с соавторами впервые выполнил полногеномное тестирование с целью изучения генетического региона, ответственного за увеит при АС. В исследование включались пациенты с увеитом как в сочетании с АС, так и без АС. В результате был идентифицирован локус на хромосоме 9 — 9p21–9p24, ассоциированный с увеитом, причем при сравнении с когортой, состоявшей из родственников больных АС, оказалось, что эти генетические ассоциации подтверждены в большей степени для увеита, чем для спондилита [232].

Предположительно развитие системного воспаления связано с aberrантным процессингом антигенного пептида, при котором не происходит нужного «тримминга», образования комплекса с молекулой *HLA-27* и элиминации антигена. Кроме участия в представлении пептида, *ERAP-1*

обеспечивает отщепление с поверхности клетки рецепторов для провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), ИЛ-6. Имеются также данные о том, что *ERAP-1*, взаимодействуя с липополисахаридом бактерий, может быть вовлечен в активацию макрофагов и индукцию воспаления [355, 356].

Исследования, проведенные в испанской популяции, свидетельствуют о корреляции этого гена с тяжестью течения АС [321]. В свою очередь, *D. M. Evans* и соавторами продемонстрировали, что *ERAP-1* ассоциируется с АС только при наличии *HLA-B27*; у *HLA-B27*-негативных лиц *ERAP-1* не коррелировал с развитием АС [111]. Накопленные данные позволяют говорить о несомненной роли гена *ERAP-1* не только в развитии болезни, но и в определении клинического фенотипа.

Так, в ряде исследований в результате генотипирования обширных когорт больных АС были выявлены однонуклеотидные полиморфизмы (*single nucleotide polymorphisms, SNPs*) и гаплотипы гена *ERAP-1*, ассоциированные с разными проявлениями АС: спондилитом, артритом, увеитом. При этом авторы подчеркивают, что полиморфизмы *ERAP1* и другие гены имеют различное влияние на развитие увеита и спондилита, и генетический риск отличается для разных фенотипических проявлений АС [112].

Полногеномное тестирование, проведенное среди больных АС с увеитом, позволило выявить ряд других ассоциаций, в том числе с локусами, расположенными на 1-й и 2-й хромосомах. Полиморфизмы этих генов находятся в неравновесном сцеплении с полиморфизмами, ассоциированными с ВЗК [133]. Данная генетическая ассоциация подтверждает взаимосвязь ВП, свойственных АС, — увеита и ВЗК, причем эта взаимосвязь может быть обусловлена не только *B27*, но и другими генами. Это свидетельствует о наличии важных генетических локусов, помимо *B27*, одни из которых играют протективную роль в развитии увеита при АС, а другие в сцеплении с *B27* инициируют развитие увеита. В качестве одного из протективных генов

рассматривался ген *ANTXR2* (*Anthrax toxin receptor*, рецептор сибиреязвенного токсина), однонуклеотидные полиморфизмы которого независимо от наличия *B27* ассоциированы с АС, но не с увеитом [170].

Ингибирующее влияние на увеит обсуждалось также в отношении отдельных аллелей генов, кодирующих *KIR*-рецепторы (*Killer immunoglobulin-like receptor*, иммуноглобулин-подобный рецептор клеток-киллеров). Эти гены при взаимодействии с генами HLA-комплекса могут по-разному влиять на отдельные ВП АС. *KIR*-рецепторы, которые находятся на поверхности естественных клеток-киллеров (*NK*) и некоторых *T*-клеток, могут ингибировать или активировать отдельные клеточные функции, такие, как цитотоксичность и продукция цитокинов. Оказалось, что различные комбинации *KIR-HLA* реже экспрессировались у пациентов с увеитом и АС в сравнении со здоровой контрольной группой, что позволило говорить об ингибирующем влиянии гена *KIR*, вовлеченных в активацию *NK*-клеток, на развитие увеита при АС.

Вероятно *HLA-B27* в отсутствие полиморфизмов *KIR* не способен инициировать ранний ответ *NK*-клеток и элиминировать антигенный стимул, что может быть одним из звеньев патогенеза увеита при АС. В то же время повышенная экспрессия ряда генов *KIR*-комплекса выявлялась среди больных ВЗК. Эти данные, с одной стороны, подтверждают полиморфность аллелей генов *KIR*-комплекса, а с другой — частично объясняют общность и различия в патогенезе и клинической манифестации разных проявлений АС.

В ряде работ обсуждалась роль гена главного комплекса гистосовместимости *MIC A*, расположенного на коротком плече 6-й хромосомы рядом с локусом *B*, в развитии увеита. Этот ген отличается высоким полиморфизмом и часто выявляется у *B27*-позитивных, и у *B27*-негативных пациентов с острым увеитом, а также у больных псориазом, язвенным колитом.

Представляет интерес также ген рецептора ИЛ-23, полиморфизмы которого, как было показано в европейской популяции, ассоциированы с развитием различных проявлений АС. Экспрессия этого гена среди больных АС, а также ВЗК и псориазом в разных популяциях существенно превышала данный показатель в здоровой группе контроля, что подтверждает патогенетическую связь между этими заболеваниями и обуславливает присутствие этих ВП у больных АС. Ген ИЛ-23R лоцирован на 1-й хромосоме и высоко экспрессируется в дендритных клетках.

Взаимодействие ИЛ-23R и его лиганда, ИЛ-23, способствует продукции ИЛ-17, который, как известно, вовлечен в развитие многих воспалительных заболеваний. Интересно, что, как и в случае с *ERAP-1*, ИЛ-23R был ассоциирован с развитием АС только у *B27*-позитивных пациентов и, следовательно, влияет на развитие АС посредством взаимодействия с *HLA-B27*. Детальный анализ клинических проявлений АС и полиморфизмов ИЛ-23R, выполненный китайскими исследователями, продемонстрировал, что один из этих полиморфизмов — rs 7375018 — тесно ассоциирован с увеитом у больных АС.

Исследования канадской популяции также показали наличие полиморфизмов ИЛ-23R, ассоциированных с СПА, причем эти же полиморфизмы были выявлены у больных псориазом и ВЗК. Ассоциация полиморфизмов ИЛ-23R с развитием СПА была подтверждена также в метаанализе 10 различных исследований, включающих европейскую и азиатскую популяцию [77].

Другие генетические регионы, ответственные за ВП СПА, идентифицировались на 6-й, 16-й, 1-й и 5-й хромосомах, где картированы гены, вовлеченные как во врожденный, так и приобретенный иммунный ответ. Таким образом, общие генетические факторы составляют основу иммунных процессов, вовлеченных в псориаз, ВЗК и другие проявления АС.

Ключевым цитокином, ответственным за развитие многообразных проявлений СпА, несомненно, является ФНО α . Многочисленные исследования, в том числе на животных моделях, подтвердили вовлечение этого цитокина в патогенез СпА: у мышей с гиперэкспрессией ФНО α развивался СпА с поражением позвоночника, суставов, глаз, кишечника. Показано, что ФНО α активирует фактор нуклеарной транскрипции *NF-kB*, что приводит к пролиферации синовиальной ткани, перемещению лейкоцитов в зону воспаления, синтезу других провоспалительных цитокинов и усилению рецептора-активатора лиганда нуклеарного фактора каппа-би (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL*-зависимого остеокластогенеза)[76].

Увеличение концентрации ФНО α отмечено не только в сыворотке крови больных АС, но и в КПС, где выявлялась гиперэкспрессия и РНК и белка ФНО α , в синовиальной ткани и синовиальной жидкости периферических суставов и других очагах воспаления: в тканях глаза — микроглии, пигментном эпителии сетчатки, мюллеровских клетках [355]. По данным *M. Santos Lacomba* и соавторов, уровень ФНО α коррелировал с риском рецидива увеита [304].

В индукции воспаления при СпА принимают участие и многие другие биологически активные молекулы. Это семейство ИЛ (17, 12/23, 1, 6), хемокины, металлопротеиназы, молекулы адгезии, ассоциированные с различными проявлениями заболевания, в том числе ВП. Хемокины, как было показано в эксперименте *U. Grane* и соавторов, вовлечены в воспалительный процесс при увеите. Профиль экспрессии ряда хемокинов, в том числе *MIP-1 α* (макрофагальный воспалительный протеин) и *MCP-1* (моноцитарный хемоаттрактантный протеин), коррелировал с активностью и прогрессией увеита при СпА [114].

Конкретные механизмы воспалительного процесса, а также причины, по которым воспаление локализуется именно в этих регионах — суставах,

глазах, коже, кишечнике — остаются во многом неясными. Эти органы объединяют общие анатомические, биомеханические, патофизиологические особенности, в том числе наличие фиброхряща. Энтезит развивается в фиброхрящевых структурах предположительно вследствие повторяющейся компрессии и микротравматизации, что приводит к аберрантным механизмам тканевой репарации и, возможно, бактериальной сенсилизации и молекулярной мимикрии [339].

Ресничное тело глаза также является местом прикрепления хрусталика фиброзными связками. Своеобразное воспаление энтезисов при увеите подтверждалось обнаружением воспалительного отека инсерций сухожилий глазных мышц, а также признаками энтезита цинновой связки, непосредственно соединяющейся с цилиарным телом.

1.3.3. Особенности структуры нервных волокон роговицы при глаукоме

Глаукома — многофакторное заболевание, приводящее к необратимому распаду зрительных функций, в ближайшие двадцать лет это число возрастет на 32%, что придает этой проблеме особую важность. По данным ряда авторов во всем мире глаукомой страдает около 76 млн человек [302]. Для глаукомы характерен медленно прогрессирующий процесс, приводящий к гибели сенсорной части сетчатки и специфической атрофии зрительного нерва [302]. Среди множества причин, влияющих на общую статистику, выделяют организационные и медицинские проблемы. Это трудности ранней диагностики, условность нормативов, размытость границ «здоровье – болезнь» [175, 302, 347].

Постепенная прогрессирующая потеря ганглиозных клеток сетчатки приводит к ухудшению полей зрения зрительных функций. В связи с этим

крайне важно совершенствование своевременных диагностических подходов на ранних этапах развития заболевания [14, 27, 29, 175, 302, 347].

С этой целью разрабатываются и внедряются в практику новейшее высокотехнологичное оборудование, позволяющее проводить, в том числе и прижизненную морфологию [14, 27, 29, 175, 302, 347]. В последнее время, благодаря активному развитию диагностического оборудования, удалось выйти на качественно новый уровень современной диагностики глаукомы [21, 22, 302, 347]. Но несмотря на это вопрос ранней диагностики глаукомы представляет трудности, диктует необходимость активного поиска маркеров, повышающих возможность ранней диагностики глаукомного процесса [302, 347].

По данным ряда авторов патогенез глаукомы предполагает развитие изменений не только заднего, но и переднего отрезка глаза [43]. Для диагностики ранних изменений, связанных с поражением структур переднего отдела глаза, используют ультразвуковую биомикроскопию, оптическую когерентную томографию в том числе угла передней камеры, анализатор бимеханических свойств фиброзной оболочки глаза (*ORA*) [9, 22].

Одним из перспективных методов диагностики и динамики глаукомного процесса является конфокальная микроскопия роговицы, позволяющая выявить изменения хода и структуры нервного волокна на ранних стадиях заболевания [138-140, 281]. Так в ряде публикаций, посвященных данной теме, описываются характерные структурные изменения во всех слоях роговицы с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой [233]. Авторами выявлена корреляционная связь между степенью выраженности глаукомного процесса и степенью поражения фиброзной оболочки, в частности степенью повреждения нервных волокон роговицы (НВР).

Рядом авторов были определены характерные структурные изменения роговицы у пациентов, страдающих первичной открытоугольной глаукомой [9, 21, 22, 29, 233]. Так выявлена положительная корреляционная связь между

стадией глаукомы и выраженностью повреждения фиброзной оболочки глаза. При этом изменения роговицы затрагивают все ее слои. Обнаруживают десквамацию всех клеток эпителия, увеличение количества и длины отростков воспалительных макрофагов, нервные волокна становятся более извитыми и тонкими, плотность и длина их также уменьшается. Структурные изменения НВР при этом напрямую зависят от степени выраженности глаукомного процесса.

Российскими учеными были обнаружены связи между данными лазерной КМР и показателями внутриглазного давления (ВГД), а также данными оптической когерентной томографии (ОКТ) (толщина слоя нервных волокон и площадь экскавации диска зрительного нерва (ДЗН)) [9, 21, 22, 29, 233].

В связи с вышеизложенным весьма актуальной остается задача выявления корреляционной зависимости между структурно-функциональными изменениями сетчатки и зрительного нерва и нервными волокнами роговицы.

1.3.4. Особенности структуры нервных волокон роговицы при синдроме сухого глаза, а также у пользователей контактных линз

Синдром «сухого глаза» (ССГ) – многофакторное заболевание глазной поверхности, характеризующееся изменениями ее гомеостаза и сопровождающееся глазными симптомами, этиология которых связана с дестабилизацией слезной пленки, гиперосмолярностью, воспалением, поражением структур глазной поверхности и нейросенсорными нарушениями [113]. В представленном определении отражены основные патогенетические и патофизиологические механизмы развития ССГ. Следует отметить, что еще одним фактором, который может быть первичным или вторичным по

отношению к воспалительному процессу, является окислительный стресс, также ведущий к нарушению стабильности гомеостаза глазной поверхности.

Терапия ССГ многокомпонентная, но в первую очередь она включает использование слезозаменителей. Результаты проведенных исследований продемонстрировали снижение показателей осмолярности слезы на фоне инстилляций слезозаменителей [210, 333], хотя существует и противоположная точка зрения [182, 241].

Существует препарат для лечения ССГ, который в качестве действующего вещества содержит антиоксидант пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (ПДТФ), в научной литературе - *SkQ1*, способный проникать и накапливаться в митохондриях клеток, защищая клетку от окислительного повреждения.

Известно, что основной функцией митохондрии является осуществление процесса дыхания клетки. В качестве побочных продуктов при дыхании образуются активные формы кислорода (АФК), способные повреждать как митохондрии, так и сами клетки. В процессе окислительного стресса избыток свободных радикалов поражает и мембраны клеток, воздействуя на молекулы ненасыщенных липидов, содержащихся в них.

Возникающие структурные изменения мембран выражаются в повышении их жесткости и изменении мембранных белков, нарушая мембранный транспорт и работу ионных насосов. Клиническими проявлениями этих нарушений у пациентов с синдромом сухого глаза являются нейротрофические изменения и различная степень эпителиальных нарушений глазной поверхности. Однако существуют и защитные механизмы (митофагия, апоптоз), которые запускаются клеткой в ответ на окисление одного из компонентов митохондриальных мембран – кардиолипина – главную мишень АФК. ПДТФ защищает молекулы кардиолипина от окисления, повышая тем самым антиокислительную активность слезной жидкости и улучшая стабильность слезной пленки.

Проведенные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования подтвердили эффективность этих глазных капель при лечении синдрома сухого глаза [89]. В процессе исследования авторами был зафиксирован как противовоспалительный, так и регенеративный эффект глазных капель, содержащих ПДФ, что особенно актуально для пациентов с синдромом сухого глаза.

На сегодняшний день контактные линзы являются одним из самых востребованных видов оптической коррекции аметропий. По оценкам, в мире насчитывается более 140 млн пользователей контактных линз [113], а постоянное совершенствование технологий изготовления контактных линз позволяет расширять с каждым годом список показаний к их назначению: помимо коррекции рефракционных нарушений линзы назначаются для контроля прогрессирования миопии, лечения амблиопии, с косметическими, диагностическими и терапевтическими целями различных глазных патологий [210, 332, 333].

Однако наряду с их несомненной эффективностью линзы оказывают и неблагоприятное воздействие на структуры переднего отрезка глаза, в частности на роговицу [17, 20, 42, 87, 89, 181, 182, 241, 332, 333, 358]. Основными звеньями, лежащими в основе патологических изменений структур роговицы, являются механическое воздействие контактных линз и гипоксический стресс [17, 42, 87, 181, 182, 332].

Внедрение в клиническую практику метода конфокальной микроскопии позволяет неинвазивно и прижизненно на морфологическом уровне оценить структурные особенности роговицы как в норме, так и при различных патологических состояниях [104, 188]. В настоящее время с помощью данного метода, морфологические изменения роговицы, характерные для длительного ношения КЛ довольно подробно описаны [19, 32, 33, 59, 135, 178, 258, 259, 263, 268, 363]. К основным изменениям в слое эпителия относят: эпителиопатию различной степени выраженности,

изменение ядер эпителиоцитов, появление микроцист, полиморфизм клеток базального слоя, а также увеличение плотности клеток Лангерганса [19, 32, 33, 59, 135, 178, 258, 259, 263, 268, 363]. Визуализируемые суббазальные нервные волокна роговицы (НВР) имели неравномерный ход и были изогнуты [197, 218, 220, 221, 223].

Значимые изменения в строме приходились на ее передние и средние слои, в которых отмечали нарушение прозрачности экстрацеллюлярного матрикса, снижение визуализации ядер кератоцитов и увеличение числа т.н. депозитов или клеточных телец [19, 178, 259]. Задний стромальный слой характеризовался наличием гиперрефлективных кератоцитов на фоне повышения увеличения отражательной способности межклеточного вещества. Для эндотелиального слоя роговицы, на фоне длительного ношения контактных линз, характерен полиморфизм и полимегатизм клеток, в ряде случаев имел место отек ядер эндотелиоцитов и формирование апоптозных телец [19, 178, 259].

Описанные изменения всех слоев роговицы ассоциированы многолетним (более 10 лет) ношением контактных линз и является наглядной картиной постепенной декомпенсации клеточного метаболизма и дезадаптации всех структур роговой оболочки в ответ на длительный гипоксический и механический фактор, обусловленный наличием на глазу линзы. Однако, основное количество научных работ по данной тематике, носят в большей степени описательный характер.

В последние годы авторами предпринимались попытки количественного анализа плотности кератоцитов, клеток воспаления и иммунного ответа в слоях переднего эпителия, а также объективной оценки состояния НВР [197, 262-265]. Но, в силу обследования различных когорт пациентов и полученных противоречивых результатов до сих пор нет полноценного и согласованного понимания о состоянии НВР и иммунном статусе роговицы на фоне длительного использования контактных линз.

Помимо этого, к негативному воздействию контактных линз на глаз относят дестабилизацию прероговичной слезной пленки с постепенным возникновением признаков синдрома сухого глаза (ССГ), опосредованную изменением морфологии эпителия роговицы и конъюнктивы [165, 198, 274]. В настоящее время для медикаментозной коррекции такого состояния успешно используется слезозаместительная терапия на основе гиалуроновой кислоты и трегалозы [13, 52, 205, 236, 357]. Гиалуроновая кислота, за счет водородных связей, способна удерживать большое количество молекул воды.

Являясь, в тоже время, стимулятором регенерационных процессов, она способствует улучшению состояния эпителия роговицы и конъюнктивы. В свою очередь, трегалоза (дисахарид, который содержится во многих растениях, а также в организме животных) обладает защитными и стабилизирующими свойствами в отношении мембран клеток, предотвращая денатурацию белков и разложение липидов [13, 52, 205, 236, 357]. Комбинация двух этих веществ увлажняет и обеспечивает определенную протекцию глазной поверхности в течение длительного времени, в частности у пользователей мягких контактных линз (МКЛ).

Таким образом, более детальное изучение роговицы у пользователей контактных линз и потенциальное влияние слезозаместительной терапии на ее микроструктуру с применением количественных методов оценки является чрезвычайно актуальным.

1.3.5. Особенности структуры нервных волокон роговицы после различных вариантов кераторефракционных вмешательств

Активное внедрение в клиническую практику различных диагностических критериев и разработка новых алгоритмов анализа

структуры нервного волокна сподвигли исследователей на детальное изучение состояния НВР после различных вариантов кераторефракционной хирургии. На сегодняшний день лазерные кераторефракционные хирургические вмешательства наряду с очковой и контактной коррекцией зрения являются методом выбора коррекции различных аномалий рефракции. При этом неоспоримым остается факт о том, что ведущей потерей зрения являются именно различные аномалии рефракции [92, 195, 224].

Востребованность и актуальность темы снижения зрения вследствие различных аномалий рефракции привели к тому, что за последние десятилетия произошел активный скачок в развитии хирургических техник по устранению данной проблемы. За относительно короткий период времени удалось практически полностью отказаться от «ножевой» техники с использованием микрокератома и активно внедрить хирургию «лазерного воздействия».

На данном этапе у нас имеется возможность сравнения результатов хирургии, полученных как «ранним» методом фоторефракционной кератэктомии (ФРК), так и современным методом двухсторонней безлоскутной полностью фемтолазерной коррекции *SMILE* (Small Incision Lenticule Extraction – экстракция лентикулы через малый разрез). По данным ряда авторов к 2019 году число прооперированных пациентов по методу *SMILE* составило 2 миллиона человек [346].

Однако самой востребованной и по сей день остается методика лазерного кератомилеза *in situ* (*LASIK – Laser-Assisted in Situ Keratomileusis*), безопасность и эффективность которой уже достаточно изучены и доказаны [207]. Ряд авторов утверждает, что выполнено не менее 25 миллионов лазерных коррекций зрения, а также отмечает, что данный метод так и останется предпочтительным [190].

К весьма перспективным направлениям научно-клинических исследований можно отнести анализ послеоперационных структурных изменений роговицы, в частности её нервных волокон. При этом авторами отмечено влияние обоих этапов хирургического вмешательства на структуру

нервных волокон: 1) формирование поверхностного лоскута и разрез поверхности роговицы; 2) собственно абляция стромальных слоев роговицы [31, 32, 67]. Примечательно, что проведенные работы по анализу изменений НВР после керторефракционных вмешательств носят противоречивый характер.

Для этого имеется ряд объяснений, во-первых, отличным может быть тип самого конфокального микроскопа, во-вторых, алгоритм сканирования также может отличаться и, наконец, различия могут присутствовать в алгоритме дальнейшего анализа НВР (разные варианты используемых на сегодняшний день ПО) [56, 85, 92, 94, 102, 118, 123, 139, 140, 180, 194, 209, 211, 212, 269, 273, 317].

Самые ранние исследования по оценке НВР после *LASIK* были посвящены анализу морфологических характеристик нервных волокон [85, 123, 194, 217], этого оказалось недостаточным и в дальнейшем были предприняты попытки оценки НВР, используя различные характеристики, такие как: извитость, прерывистость хода, вытянутость и однонаправленность. Далее в связи с развитием и совершенствованием современных ПО для анализа НВР появились первые алгоритмы автоматического и полуавтоматического количественного анализа [94, 102, 138-140, 180, 209, 211, 212, 269].

Характеристики (количественные параметры), применяемые на сегодняшний день для анализа хода и структуры нервных волокон роговицы остались прежними. В качестве дополнительных критериев разработаны авторские коэффициенты анизотропии и симметричности направленности нервных волокон роговицы. Зачастую такие параметры как длина и плотность основных нервных ветвей, а также их отростков вычисляются вручную или с использованием полуавтоматических программ, что увеличивает субъективность самой оценки [94, 102, 138-140, 180, 209, 211, 212, 269].

Как было отмечено ранее разброс таких параметров как длина и плотность выражено варьирует даже в пределах одной исследовательской

группы. Возможность применения автоматических алгоритмов с минимальным уровнем влияния субъективного компонента позволяет проводить более объективный и точный анализ НВР.

Рядом авторов выявлено, что после применения методики ФРК регенерация субэпителиального нервного сплетения закончилась к 8 -му месяцу наблюдения, при этом авторами были описаны сохранившиеся изменения структуры НВР, заключающиеся в наличии аномального ветвления нервных волокон и добавочных тонких ветвей нервов [176, 194]. Наличие данных структурных изменений противоречит предполагаемой теории о малой «инвазивности» методики вследствие повреждения только поверхностных слоёв центральной зоны роговицы.

Однако исследователями *T. Linna* и *T. Tervo* [216] уже через 1 неделю после ФРК в 2 случаях были найдены НВР, при этом через 2 года после обследования также у двух испытуемых не удалось найти нервные волокна вследствие развития послеоперационного помутнения роговицы. Однако самые первые попытки количественного анализа суббазального НВР после ФРК были предприняты *I. Tuominen* с соавторами [336], которыми был сделан вывод об отсутствии корреляции между плотностью нервных волокон, а также глубиной абляции роговицы.

Фундаментальные исследования, посвященные анализу скорости регенерации нервных волокон показали, что регенерация НВР начинается от стромальных пучков, далее формируется суббазальное и субэпителиальное нервные сплетения, длительность регенерации может достигать нескольких лет [206, 217]. Так в эксперименте на кроликах было выявлено снижение плотности суббазального нервного сплетения на 51, 35, 34 и 24% через 1, 2, 3 и 5 лет соответственно [292, 328]. При этом восстановление плотности НВР центральной зоны после *LASIK* происходило медленнее, чем после ФРК.

T.U. Linna с соавт. [217] сообщили о наличии реиннервации центральной зоны роговицы только через 1 – 2 года после перенесенного

кераторефракционного вмешательства, однако некоторые авторы [194] отмечают появление первых тонких едва визуализируемых нервных волокон. Объяснение этому приводилось выше, влияние оказывает не только процесс формирования лоскута (разрез роговицы микрокератомом), но и непосредственно сама абляция роговицы.

Рядом авторов были предприняты попытки анализа процесса реиннервации роговицы с учётом выраженности аметропии [85, 362]. Исследователям удалось выявить корреляцию между выраженностью аметропии и степенью повреждения НВР. Самые значительные изменения (снижение количества и длины основных нервных стволов) определяли у пациентов с высокой степенью миопии, а также у пациентов с гиперметропией средней и слабой степени.

Следующим активным этапом развития кераторефракционной хирургии явилась методика *SMILE* (*Small Incision Lenticule Extraction*), при выполнении которой происходит формирование так называемой лентикулы с помощью фемтосекундного лазера, при этом нет необходимости выполнения разреза роговицы. Само удаление лентикулы выполняется мануально через малый разрез длиной 2- 6 мм [80-82, 303, 304]. Рядом авторов была проведена сравнительная оценка результатов кераторефракционных оперативных вмешательств, выполненных современными методами *FLEx* (*Femtosecond Lenticule Extraction*) и *SMILE* [186, 343]. Исследователи отметили, что через 6 месяцев после проведенного вмешательства менее выраженные изменения в структуре НВР наблюдали у пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству по методике *SMILE*.

Примечательно, что при анализе результатов конфокальной микроскопии после *SMILE* необходимо учитывать толщину *cap*, так как в случае формирования более тонкого *cap* лентикула будет расположена более поверхностно, что в свою очередь в большей степени может повлиять на структуру нервных волокон роговицы. Рядом авторов было выявлено

восстановление уровня плотности НВР центральной зоны через 3 месяца после проведения кераторефракционного вмешательства методом *SMILE* [219].

Вопрос анализа состояния нервных волокон роговицы после различных вариантов кераторефракционных вмешательств остается открытым, предполагается дальнейшее распространение и увеличение числа рефракционных нарушений в связи со значительным увеличением зрительной нагрузки у современного человека. Возрастающий интерес к этой проблеме требует разработки быстрых, легких в исполнении, объективных и удобных для мониторинга методов и алгоритмов оценки состояния НВР как в до-, так и в после-операционный период наблюдения за пациентом, подвергшимся различным вариантам кераторефракционной хирургии.

1.3.6. Особенности структуры роговицы при дистрофии базальной мембраны эпителия роговицы. Клинико- морфологические характеристики эпителиальной дистрофии роговицы

Термин «дистрофия роговицы», как правило, используют для обозначения группы наследственных заболеваний, которые обычно являются двусторонними, симметричными, медленно прогрессирующими и не связаны с факторами окружающей среды или системными причинами. В 2008 году была представлена классификация дистрофий роговицы (*The IC3D Classification of Corneal Dystrophies*) с краткой клинической, морфологической, генетической характеристикой заболевания и сопутствующими репрезентативными изображениями [348, 349].

Классификация явилась результатом многолетней работы международной группы ученых, куда вошли ведущие офтальмологи, а также морфологи, генетики, обладающие непосредственным опытом работы с

клиническими, генетическими и гистопатологическими результатами диагностики дистрофий роговицы.

На основе традиционного анатомического подхода в данной классификации дистрофии систематизировали в соответствии с локализацией наиболее пораженного слоя роговицы, условно разделив на две группы: поверхностные и глубокие. Генотипический анализ позволил выделить 4 цифровые категории, отражающие уровень доказательств, подтверждающих существование данной дистрофии. В 2015 г. классификация была модифицирована, опубликована ее 2-я редакция, которая представлена ниже [348, 349].

Классификация дистрофий роговицы:

- эпителиальные и субэпителиальные дистрофии;
- эпителиально-стромальные дистрофии, связанные с мутацией гена TGFB;
- стромальные дистрофии;
- эндотелиальные дистрофии.

Одну из форм эпителиальной дистрофии роговицы обозначают как дистрофия базальной мембраны эпителия – ДЭБМ-К1 (англ. *Epithelial basement membrane dystrophy – EBMD-C1*). Согласно данным литературы ДЭМБ – двусторонняя дистрофия роговицы, которая обычно развивается в возрасте от 20 до 40 лет [109, 287, 348, 349]. Частота заболевания – от 2% до 6% в популяции, чаще встречается у женщин.

В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно, но в 10% случаев возникают болезненные рецидивирующие эпителиальные эрозии [45, 46, 84, 196, 348]. По другим данным от 10 до 30% пациентов с ДЭБМ подвержены рецидивам эрозии роговицы, а в 50% случаев у больных с рецидивирующей эрозией роговицы выявляют признаки ДЭБМ [46, 84, 215]. Большинство случаев носят спорадический характер, только небольшое число

имеет доказанное наследование — ген *TGFBI* (*transforming growth factor beta-induced*), локус 5q31 [173, 349].

Ряд авторов расценивают это состояние как специфическую реакцию роговицы на воздействие факторов внешней среды (как правило, травму), т.е. дегенерацию. Изменения характеризуются аномальным восстановлением базальной мембраны, приводящим к образованию патологических комплексов адгезии и ослабленному прикреплению эпителия к базальной мембране [173, 349].

В фундаментальной научной работе по классификации дистрофий роговицы приведены лишь краткие характеристики клинической, биомикроскопической и морфологической картины заболевания роговицы. Так, при биомикроскопии описаны двусторонние и часто асимметричные субэпителиальные линии «отпечатков пальцев», географические карты и эпителиальные микрокисты [173, 348, 349]. В работах других исследователей представлено иное описание биомикроскопических изменений: неравномерно округлые, овальные или в виде запятой матово-серые помутнения с локализацией в парацентральной и центральной зонах роговицы, которые со временем могут менять свою локализацию и тип рисунка [84, 109, 287].

Большинство авторов сходятся во мнении, что полиморфизм биомикроскопической картины может затруднять диагностику заболевания. При гистологическом исследовании выявлены интраэпителиальные разрастания или многослойные образования базальной мембраны эпителия, которые формируют географический рисунок или рисунок «отпечатка пальца» [109, 215, 287, 349]. Результаты конфокальной микроскопии свидетельствуют о формировании т.н. аномальной базальной мембраны, простирающейся в промежуточный и базальный слои эпителиальных клеток, описана также деформация слоя прилегающих эпителиальных клеток. При этом не выявлено изменений стромы роговицы, а также суббазального и стромального нервных сплетений.

Вместе с тем, данные ряда других исследований свидетельствуют о противоположных результатах [215, 291, 309]. Кроме того, в единичных работах авторами выявлены характерные изменения эпителия роговицы по данным оптической когерентной томографии, что детализирует структуру роговицы при данном заболевании и способствуют правильной постановке диагноза [91].

Следует отметить, что для дистрофий роговицы независимо от этиологии процесса характерна определенная общность клинических проявлений: двусторонний характер поражения, локализация патологических изменений в одном слое роговицы, отсутствие симптомов воспаления, прослеживаемый в ряде случаев семейный анамнез заболевания.

Полиморфная биомикроскопическая картина, нередко сочетающаяся с болевым синдромом за счет рецидивирующих эрозий эпителия, требует проведения дифференциального диагноза с вирусным и нейротрофическим кератитом, синдромом сухого глаза при системных заболеваниях. Кроме того, наличие вторичных изменений, таких как посттравматические рубцы, поствоспалительные помутнения роговицы могут маскировать клинические признаки дистрофии и приводить к диагностическим ошибкам и неправильной тактике лечения. Возможности генотипирования в клинической диагностике заболеваний роговицы в первую очередь ограничены из-за дороговизны метода.

1.4. Структура нервных волокон роговицы у пациентов с различными вариантами системной полинейропатии. Междисциплинарные аспекты структурной оценки нервных волокон роговицы

1.4.1 Особенности структуры нервных волокон роговицы при системном амилоидозе

Особенностью «системного амилоидоза» является диффузное отложение в межклеточном пространстве органов особого патологического белка амилоида. Чаще всего к наследственной форме амилоидоза относят транстиретиновый амилоидоз (*TTR*-амилоидоз), в то время как наиболее часто встречающаяся форма амилоидоза – *AL*-амилоидоз развивается как самостоятельная нозологическая единица в течение жизни человека.

В связи с активным внедрением в клиническую практику методов ранней диагностики амилоидоза, а также – повышением знаний врачей поликлинического звена, происходит увеличение уровня выявления амилоидоза на ранних стадиях развития заболевания. Ведь своевременная диагностика и вовремя начатая патогенетически обоснованная терапия является наиболее эффективной [7].

Системный амилоидоз отличается характерным повреждением периферической нервной системы. К таким характерным симптомам амилоидоза можно отнести следующие: наличие туннельной невропатии, дистальной симметричной полиневропатии, ортостатической гипертензии, дизурии, нарушение потоотделения, а также диареи, чередующейся с констипацией. Как правило, первично аксональное повреждение нерва, также заболевание характеризуется прогрессирующим течением и нарастанием отрицательной клинической симптоматики [7, 10, 12]. К органам – мишеням, страдающих при развитии системного амилоидоза можно отнести сердце,

почти, печень, а также связочный аппарат и суставы [28, 35, 36, 38-41, 235, 240, 260, 280].

Считается, что при развитии амилоидоза в первую очередь происходит повреждение тонких немиелинизированных и слабомиелинизированных нервных волокон, отвечающих за вегетативную иннервацию. Чаще всего в практике врача-невролога возможно применение таких методов диагностики состояния тонких немиелинизированных нервных волокон как количественное сенсорное тестирование, исследование variability сердечного ритма, вызванный кожный симпатический потенциал, Судоскан, биопсия кожи с оценкой состояния интраэпидермальных волокон и др. [10, 12].

Чаще процесс развития заболевания начинается в наиболее длинных нервных волокнах нижних конечностей с постепенным вовлечением нервных волокон верхних конечностей и других частей тела [39, 130, 272]. Жалобы у пациентов, как правило, начинаются с нарушения поверхностной температурной и болевой чувствительности (симптомы поражения тонких слабомиелинизированных и немиелинизированных нервных волокон) и далее присоединяются такие симптомы как выраженное снижение глубокой чувствительности.

В последнее время наблюдается тенденция к увеличению количества поставленных на учет пациентов с уже верифицированным диагнозом системного амилоидоза. Ряд отечественных исследователей (В.В. Рамеев, Л.В. Козловский и др.) связывают такую ситуацию с развитием и возрастанием доступности генетического исследования, а также появлением новых диагностических критериев и алгоритмов [35, 36], при этом авторы отмечают увеличение частоты выявляемости *TTR*-амилоидоза с 1% до 8%, что сопоставимо с статистическими данными средней Европы.

Однако распространенность амилоидоза до сих пор точно не оценена. Такая ситуация объяснима рядом факторов: «многоликость» симптомов заболевания, недостаточная информированность самих медицинских

работников относительно данного заболевания, сложности непосредственной диагностики и окончательной верификации диагноза.

До настоящего времени механизм повреждения органов – мишеней при системном амилоидозе остается малоизученным. Считается, что основными воздействующими факторами на органы являются: 1) так называемый «масс-эффект», когда происходит нарушение структуры ткани за счет её сдавливания; 2) непосредственное цитотоксичное влияние олигомеров (промежуточные продукты образования амилоида) на окружающие ткани. Отдельно рассматривают негативное влияние отложений амилоида в стенках сосудов, нервных ганглиях, что в свою очередь приводит к ишемии прилегающих тканей [12, 146, 158, 161, 168, 183, 252, 344].

1.4.2. Особенности структуры нервных волокон роговицы при развитии болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) — нейродегенеративное заболевание, поражающее, в основном, лиц в возрасте старше 65 лет [337]. Распространенность БП связана с увеличением доли населения старших возрастных групп. Так, согласно имеющимся данным, число заболевших в возрасте до 65 лет составляет 1—2%, а до 80 — уже 4% населения, ежегодно регистрируют более 300 000 новых случаев заболевания [261, 282]. В настоящее время выделяют 3 формы БП — смешанную, акинетико-ригидную и дрожательную.

Как правило, заболевание сопровождается клинической триадой симптомов (моторных нарушений), называемых синдромом паркинсонизма: гипокинезия с признаками мышечной ригидности, тремор покоя, а также пластический мышечный тонус [88, 151, 286, 295, 296].

При БП отмечают преимущественную дегенерацию дофаминергических нигростриарных нейронов, приводящую к дисфункции

базальных ганглиев, что позволяет расценивать патогенез заболевания как дефицит нейромедиатора дофамина [254]. Верификация диагноза не вызывает затруднений при наличии выраженной клинической симптоматики, однако следует учитывать, что выраженные моторные клинические симптомы появляются только после гибели 50% нейронов черной субстанции головного мозга [18, 306]. Выявлены различные мутации (среди них мутации паркина, *ATP13A2*, *GIGYF2*, *PINK1*, *DJ1*, *LRRK2*, *HtrA2*, *UCHL1*, *PLA2G6*), которые, однако, присутствуют лишь у части пациентов с клиническим диагнозом БП [126, 189].

На данный момент в популяции не найден маркер, который присутствовал бы у всех пациентов с БП [204, 364]. Исследование возможностей ранней диагностики и мониторинга заболевания на основе дополнительных (инструментальных) диагностических методов проводят в нескольких основных направлениях.

Методы нейровизуализации определяют как диагностические приемы, позволяющие визуализировать структуру, функции и биохимические характеристики головного мозга. Для так называемой функциональной нейровизуализации при БП возможно применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и протонной магнитно-резонансной спектроскопии ((¹H)-MRS) [18, 204, 256, 288].

Этиология и патогенез БП до сих пор остаются малоизученными, а ранняя диагностика заболевания весьма затруднительна. Как правило, генез заболевания является идиопатическим, однако нередко на практике встречаются семейные случаи [282]. По данным ряда исследований основными патоморфологическими находками при БП являются тельца Леви, содержащие фосфорилированный альфа-синуклеин (*p-α-syn*), а также потеря дофаминергических нейронов в чёрной субстанции (ЧС), приводящая к затруднению произвольных движений [18].

Помимо центральных структур депозиты р- α -syn были обнаружены и в периферической нервной системе: кожных нервных волокнах, нервах гортани, поднижнечелюстных нервах, а также в малых слюнных железах и ганглиях пищеварительной системы [18, 126, 189, 204, 306, 364].

В проведенных ретроспективных исследованиях на достаточной выборке пациентов (1376 больных с БП) изменения тонких безмиелиновых периферических нервных волокон (ТнНВ) были выявлены в 53.4% случаев, в то время как в толстых периферических нервных волокнах (ТлНВ) – в 16.3% случаев [126]. Кроме того, при БП отмечено снижение плотности малых интраэпидермальных нервных волокон и ухудшение иннервации потовых желез и *m. erector pili* (мышца, поднимающая волос).

На основании вышеперечисленного было высказано предположение о едином механизме изменений центральной и периферической нервной системы при БП, что подтверждает наличие р- α -syn в ЧС и биоптатах поврежденных периферических нервных волокон кожи [204]. Таким образом, в настоящее время БП принято рассматривать как мультисистемное заболевание нервной системы.

Следует отметить, что изменения в периферической нервной системе при БП могут быть следствием не только основного заболевания, но и результатом нейродегенеративного процесса, вызванного длительной терапией основного заболевания препаратом леводопа [288]. В одном из исследований для оценки степени нейродегенерации периферических нервных волокон при БП без нарушения чувствительности использовали конфокальную микроскопию материала, полученного с помощью кожной биопсии и окрашенного специфическими антителами у 85 пациентов [256].

Пациенты были разделены на следующие группы: 1) получающие леводопу; 2) без терапии леводопой (37 и 48 наблюдений, соответственно). Выявлено, что ТлНВ повреждаются в большей степени

на фоне терапии леводопой, а дегенерация ТнНВ происходит в одинаковой степени в обеих группах. Также было отмечено, что выраженные изменения ТнНВ присутствуют уже на ранних стадиях заболевания у большинства пациентов.

Методы так называемой структурной нейровизуализации — компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную компьютерную томографию (МРТ) — в основном используют для исключения вторичного характера БП вследствие черепно-мозговых травм, сосудистых расстройств и опухолей. Высокая затратность перечисленных методов диагностики ограничивает их применение в качестве скрининговых в широкой клинической практике.

Другое диагностическое направление связано с применением различных электрофизиологических исследований, направленных, с одной стороны, на выявление функций головного мозга (электроэнцефалография, зрительные вызванные потенциалы), а с другой — на оценку моторных реакций (электромио- и электронейромиография, транскраниальная магнитная стимуляция).

Определенной информативностью обладает метод поверхностной (накожной) электромиограммы с определением биоэлектрической активности мышц, который позволяет количественно оценивать степень тремора, ригидности и гипокинезии.

Однако перечисленные симптомы, как было отмечено ранее, выявляются только на поздних стадиях заболевания, что не позволяет использовать метод для ранней диагностики БП. Кроме этого, следует отметить, что изменения, выявляемые с помощью электрофизиологических методов при БП, в ряде случаев могут иметь место и при других неврологических заболеваниях [256].

Изучение так называемых немоторных проявлений БП связано с оценкой функциональных изменений органов чувств. Согласно одной из концепций, уже на начальных стадиях развития БП в нейродегенеративный

процесс вовлекается обонятельная луковица, что достаточно часто (по некоторым данным, до 68% случаев) приводит к нарушениям обонятельной функции (гипо- или аносмии) [320]. Анализ глазных проявлений БП представлен в разных исследованиях [270]. Отмечена взаимосвязь между увеличением латентного периода при саккадическом движении глаз и стадией развития БП [78, 83, 313].

Ряд авторов отмечают частую ассоциацию БП с проблемами сердечно-сосудистой системы и нарушениями нейрорецепторного аппарата органа зрения, рассматривая высокий уровень артериального давления и нарушенное цветовосприятие в качестве ранних предикторов развития заболевания [25, 73, 239]. По данным структурно-функциональных методов исследования (оптической когерентной томографии сетчатки и периметрии) при БП отмечены уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки и наличие скотом соответственно [64, 65]. С помощью пупиллометрии были выявлены нарушения зрачковых реакций, в том числе на ранних стадиях заболевания [298].

В отдельных исследованиях представлены результаты оценки потенциальных изменений роговицы при БП. Так, отмечена выраженная (но не совсем понятная с позиций механизма) корреляция между снижением времени разрыва слезной пленки и толщины роговицы в центральной зоне со стадией БП [360]. Более перспективным, на наш взгляд, является изучение состояния тонких безмиелиновых нервных волокон роговицы при БП, исходя из нейродегенеративного характера заболевания, с одной стороны и возможности объективной прижизненной оценки как функциональных, так и структурных изменений НВР — с другой [64, 65, 122].

В единичных исследованиях, результаты которых можно расценивать как предварительные, изучено состояние тонких немиелинизированных НВР при БП. В одном из них на основе конфокальной микроскопии с помощью авторского программного обеспечения проанализированы изменения НВР у 24-х пациентов (48 глаз) с БП (в контрольную группу были

включены 26 здоровых добровольцев) [193]. Одновременно проводили биопсию кожи тыльной поверхности обеих стоп с последующим гистологическим анализом состояния интраэпидермальных нервных волокон.

При БП отмечено одновременное снижение и повышение плотности НВР в различных участках роговицы, а также неоднородное по выраженности ветвление НВР, что, по мнению авторов, отражает вариативную способность к регенерации НВР на разных стадиях заболевания. Степень дегенеративных изменений НВР совпадала с данными функциональной оценки парасимпатической нервной системы, однако при этом корреляция между продолжительностью терапии леводопой, тяжестью заболевания и изменениями структуры НВР отсутствовала. В то же время изменения интраэпидермальных нервных волокон, напротив, коррелировали как с тяжестью заболевания, так и с продолжительностью терапии леводопой.

В другом предварительном исследовании на малой выборке наблюдений состояние НВР при БП оценивали с помощью авторских количественных показателей [2]. Установлено достоверное снижение коэффициента анизотропии направленности и увеличение коэффициента симметричности направленности НВР. Наряду с этим НВР были выражено извиты, разнонаправлены, «чёткообразны», а также наблюдали увеличенное количество ответвлений от основных нервных стволов.

Результаты представленных в данном обзоре исследований свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения различных методов ранней диагностики БП, в основу которых заложен принцип нейровизуализации. С точки зрения предполагаемой простоты и доступности определенным интерес представляет направление, связанное с оценкой состояния НВР при БП. Сложности проведения исследований в

этом направлении нейровизуализации могут связаны не только с достоверным выявлением изменений НВР при БП, но и с оценкой специфичности этих изменений с учетом их потенциальной полиэтиологичности.

1.4.3. Особенности структуры нервных волокон роговицы при коронавирусной инфекции. Особенности вируса SARS-CoV-2.

Основным клиническим проявлением инфицирования вирусом *SARS-CoV-2*, как правило, является развитие острого и выраженного в различной степени респираторного дистресс-синдрома. В зависимости от времени возникновения симптомов в настоящее время принято различать три варианта заболевания: острый *COVID-19* (возникновение симптомов в течение 4 недель от начала заболевания), длительный *COVID-19* или *long COVID-19* (симптомы, которые возникли и сохраняются в период от 4 до 12 недель от момента заболевания) и постковидный синдром (симптомы, которые возникли в период острого или длительного *COVID-19*, сохраняются более 12 недель и не могут быть объяснены другими причинами) [145].

Наличие возбудителя по данным диагностических тестов подразумевает острый период коронавирусной инфекции. В постковидный период изменения с большей вероятностью связаны с аутоимунными процессами, спровоцированными коронавирусной инфекцией. Постковидный синдром внесен в международный классификатор болезней (МКБ 10) в формулировке «*Post COVID-19 condition*».

Вирус *SARS-CoV-2* обладает нейротропным эффектом, при этом клинические симптомы могут быть самыми различными, от поражения головного мозга с развитием ишемического инсульта до поражения периферических нервов и мышц. Развитие гипо- и аносмии связано с

поражением клеток реснитчатого эпителия обонятельного анализатора. При поражении центральной нервной системы обсуждаются гематогенный (инфицирование эндотелиальных клеток, лейкоцитов) или транснейрональный (через обонятельный тракт или другие черепные нервы) пути распространения.

В результате этого возможно развитие следующих неврологических симптомов: гипо-/агевзия, anosmia, головная боль, несистемное головокружение, а также – дизиммунных проявлений (миелит, энцефалит, синдром Гийена-Барре) и гиперкоагуляции, приводящей к последующим цереброваскулярным осложнениям [246, 248]. На основе публикаций можно сделать вывод о непрямом повреждении мозговых оболочек циркулирующими аутоантителами образующимися в результате инфицирования *COVID-19* [148, 253].

При поражении вирусом *SARS-CoV-2* периферического нейромоторного аппарата могут быть вовлечены все отделы: нервные корешки, периферические нервы, нервно-мышечный синапс и мышцы. Наиболее тяжелым вариантом поражения периферических нервов является развитие синдрома Гийена-Барре, аутоиммунной полиневропатии, которая характеризуется диффузной слабостью мышц рук и ног, нередко с вовлечением дыхательной мускулатуры. Также при данной инфекции могут наблюдаться различные варианты болевых полиневропатий вследствие поражения тонких мало- и немиелинизированных *A- δ* и *C*-волокон периферических нервов [57, 61, 121, 159, 237, 238, 297].

Анализ глазных проявлений *COVID-19*, которые могут иметь место как в острый, так и в постковидный период, в основном ориентирован на патологические изменения, связанные с гиперкоагуляцией: тромбозы центральной вены сетчатки, окклюзии центральной артерии сетчатки, снижение перипапиллярной перфузии [299]. Потенциальные изменения нервных волокон роговицы при коронавирусной инфекции на сегодняшний

день остаются малоизученными. Между тем в ранее проведенных исследованиях показана возможность использования НВР в качестве биомаркеров полиневропатии (ПНП) [2, 3].

На сегодняшний день электронейромиография (ЭНМГ) остается основным методом диагностики ПНП, с помощью которого подтверждают поражение периферических нервов, а также оценивают степень и характер поражения. Недостатком данной методики является возможность анализа функционального состояния только толстых миелинизированных нервных волокон в то время, как у большинства пациентов, перенесших *COVID-19*, наблюдаются невропатические боли, свидетельствующие о поражении тонких мало- и немиелинизированных нервных волокон.

Методами, позволяющими оценить состояние последних, являются количественное сенсорное тестирование (КСТ) и конфокальная микроскопия роговицы. К недостаткам КСТ можно отнести определенный субъективизм самой методики, обусловленный непосредственным участием пациента в оценке ощущений [68].

Инфекция *SARS-CoV-2* может приводить к повреждению периферических нервов с развитием болевого невропатического синдрома. На сегодняшний день в механизме повреждения периферических нервов обсуждают следующие факторы: 1) прямое нейротоксическое действие; 2) аутоиммунное поражение (при этом вирус *SARS-CoV-2* запускает патологическую аутоиммунную реакцию выработки аутоантител против компонентов периферических нервов; 3) эндотелиальная дисфункция вследствие взаимодействия вируса *SARS-CoV-2* с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 на эндотелий сосудов и нарушения микроциркуляции с образованием тромбов.

Стандартное неврологическое обследование пациентов с постковидной невропатией должно быть дополнено специальными известными

диагностическими методами структурно-функциональной оценки состояния периферических нервов. Метод КМР обеспечивает возможность неинвазивной оценки изменений тонких НВР и при накоплении определенного объема наблюдений может быть включен в алгоритм диагностики постковидной ПНП.

1.5. Заключение по обзору литературы.

Лазерную конфокальную микроскопию роговицы можно отнести к одному из наиболее перспективных методов диагностики тонких немиелинизированных нервных волокон. В режиме реального времени неинвазивно удастся достичь адекватного изображения структуры нервного волокна роговицы, зафиксировав при этом имеющиеся признаки нарушения хода и структуры НВР.

Все больший интерес вызывает полинейропатия, являющаяся системным проявлением многих заболеваний, затрагивающих структуру нервного волокна. В последние десятилетия отмечен активный рост большого количества серьезных инвалидизирующих заболеваний, таких как сахарный диабет, системный амилоидоз, болезнь Паркинсона и др. Основным ранним диагностическим критерием этих заболеваний может выступать полинейропатия. Зачастую пациенты обращаются за помощью уже на стадии выраженных клинических проявлений, то есть, когда речь идет о повреждении толстых миелинизированных нервных волокон и любая терапия становится уже несвоевременной.

Отдельного внимания заслуживает локальное повреждение НВР при проведении различных оперативных вмешательств на органе зрения, а также – после различных перенесенных заболеваний на роговице. В таких случаях, как правило, выявляют транзиторное изменение структуры нервных волокон с последующей их регенерацией. Сроки полноценной регенерации, в основном, варьируют от 3-х месяцев до 2-х лет.

Учитывая, что объем хирургических вмешательств в целом, и хирургии на глазном яблоке в частности, значительно увеличивается в связи с ростом людей пенсионного возраста, вопросы адекватного заживления нервов, а также их последующего восстановления остаются открытыми и перспективными для дальнейшего изучения.

Отдельный интерес представляет непосредственный алгоритм анализа и интерпретации конфокальных снимков. Для большинства используемых на сегодняшний день программных обеспечений требуется ручная трассировка (выделение) необходимых фрагментов конфокального снимка, что в свою очередь не лишено значимой доли субъективного компонента.

Также часть ПО измеряет лишь незначительные параметры, характеризующие структуру нерва. Поэтому успешная разработка алгоритма анализа конфокальных изображений с последующей интерпретацией результатов относится к наиболее значимой задаче у специалистов, занимающихся вопросами полинейропатии и изучающих структуру НВР при различных глазных заболеваниях.

До сих пор не существует четких признаков и алгоритмов, позволяющих установить стадию ПНП, определяемую по изменению структуры нервных волокон роговицы. Имеющаяся градация, применяемая на сегодняшний момент, используется, в основном, неврологами и призвана в первую очередь оценивать морфофункциональные изменения толстых миелинизированных нервных волокон.

Вопрос разработки алгоритма анализа и внедрения оценочной шкалы ПНП, связанной с нарушением тонких нервных волокон, остается актуальным и дискуссионным. Возможность внедрения классификации ПНП, связанной с повреждением именно тонких нервных волокон, во многом облегчила бы работу врачей смежных специальностей (неврологов, эндокринологов, терапевтов и др.), чья непосредственная работа связана в том числе с ранней диагностикой полинейропатии различного генеза.

Конфокальную микроскопию роговицы с возможностью анализа хода и структуры нервных волокон внедряют не только офтальмологи, но и врачи смежных специальностей в качестве необходимого диагностического алгоритма, используемого для поиска полинейропатии. Особенно актуальным остается вопрос начальных изменений нервных волокон, когда речь идет о первичном повреждении тонких волокон и как следствие отсутствия явной

клинической симптоматики. В связи с вышесказанным изучение анатомо-морфологических особенностей нервных волокон роговицы неинвазивными, легкими в исполнении и доступными методами становится весьма актуальным и перспективным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика материала

Общая характеристика материала в зависимости от поставленных в работе задач представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика материала исследования.

№	Задача исследования	Характеристика материала	Общее количество наблюдений
1.	Разработка алгоритма объективной оценки структурного анализа изменений НВР и определения количества клеток Лангерганса	«Здоровые» добровольцы	400 глаз
2.	Оценка «работоспособности» разработанного алгоритма на клинических моделях, связанных с различными элементами хирургического повреждения и, как следствие, изменениями НВР и клеток Лангерганса	Пациенты, перенесшие эксимерлазерную коррекцию аномалий рефракции	LASIK: 65 глаз femto-LASIK: 33 глаза
		Пациенты после различных методик факохирургии	Ультразвуковая факоэмульсификация: 30 глаз Гибридная факоэмульсификация: 30 глаз Экстракапсулярная экстракция катаракты: 15 глаз
		Пациенты после сквозной кератопластики	34 глаза

3.	Оценка состояния НВР и клеток Лангерганса при различных офтальмологических заболеваниях	Пациенты с передним вирусном увеитом	23 глаза
		Пациенты с первичной открытоугольной глаукомой	124 глаза
		Пользователи мягких контактных линз	64 глаза
		Пациенты с синдромом сухого глаза	46 глаз
		Пациенты, перенесшие кросслинкинг коллагена роговицы	30 глаз
4.	Оценка структурных изменений НВР и клеток Лангерганса при системных заболеваниях, сопровождающихся развитием полинейропатии	Пациенты с болезнью Паркинсона	30 глаз
		Пациенты с системным амилоидозом	34 глаза
		Пациенты с сахарным диабетом	СД1: 90 глаз СД2: 95 глаз
		Пациенты с постковидным синдромом	29 глаз

В более упрощенном варианте распределение пациентов по группам выглядит следующим образом (табл. 2 а и б).

Таблица 2а. Распределение пациентов по группам.



Таблица 2б. Распределение пациентов по группам. Продолжение.



2.2. Методы исследования

Для выполнения поставленных в работе задач были использованы как стандартные, так и специальные (уточняющие) методы исследования. Все использованное в работе клинико-диагностическое оборудование сертифицировано и разрешено для практического применения на территории РФ.

Часть исследований проводили совместно с сотрудниками различных подразделений ФГБНУ «НИИ глазных болезней», клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова и ФГБНУ «Научный центр неврологии»: д.м.н. Маложен С.В., к.м.н. Сухановой Е.В., к.м.н. Сафоновой Т.Н., к.м.н. Карпиловой М.А., к.м.н. Разумовой И.Ю., к.м.н. Аверич В.В., с.н.с. Новиковым И.А., к.м.н. Патеюк Л.С., к.м.н. Сафиулиной Э.И., к.м.н. Ахмеджановой Л.Т., к.м.н. Карабановым А.В., к.м.н. Крахмалевой, к.м.н. Фокиной А.С.

Всем пациентам проводили комплексное офтальмологическое обследование, включающее: визометрию, периметрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза. Для проведения биомикроофтальмоскопии использовали бесконтактные линзы с оптической силой 78D (*Ocular*, США).

В качестве специального метода исследования была использована лазерная КМР на Гейдельбергском ретинальном томографе *HRT III* со специальной насадкой для роговицы *Rostock Cornea* (рис. 4).



Рисунок 4. Внешний вид лазерного конфокального микроскопа HRT III с роговичным модулем Cornea Rostock. Heidelberg Engineering.

Применяли авторские алгоритмы: *Liner Calculate* и *Liner 1.2 S*. При помощи первого программного обеспечения (ПО) анализировали такие морфометрические показатели структуры нервного волокна как: длина и плотность основных нервных стволов, длина и плотность их отростков, а также плотность клеток Лангерганса и длина их отростков (рис. 5).

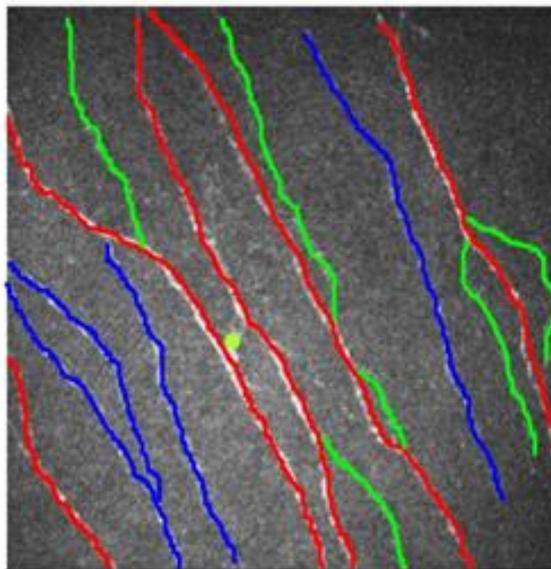
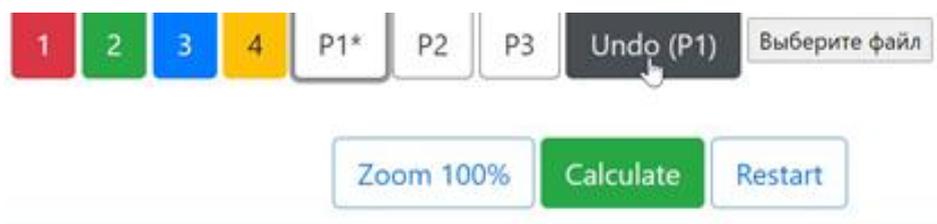


Рисунок 5. Интерфейс программы *Liner Calculate* в процессе обработки изображения. Красным цветом обозначены основные НВР, зеленым цветом – отростки основных НВР, синим цветом – дополнительные НВР и их отростки, точечное обозначение зеленым цветом – макрофагальные клетки.

Дополнительно нами производился анализ структуры нервного волокна на основе его извитости, для этого были рассчитаны авторские коэффициенты анизотропии и симметричности направленности НВР (ПО *Liner 1.2S*). В процессе обработки конфокального снимка данным программным обеспечением результат получался в виде Excel таблицы, в которой можно было строить розу – диаграмму направленности нервных волокон роговицы (рис. 6 А и Б). Получаемый результат в виде авторских коэффициентов сохранялся сразу в названии получаемого файла *Excel*, что существенно облегчало работу исследователя (рис. 7).

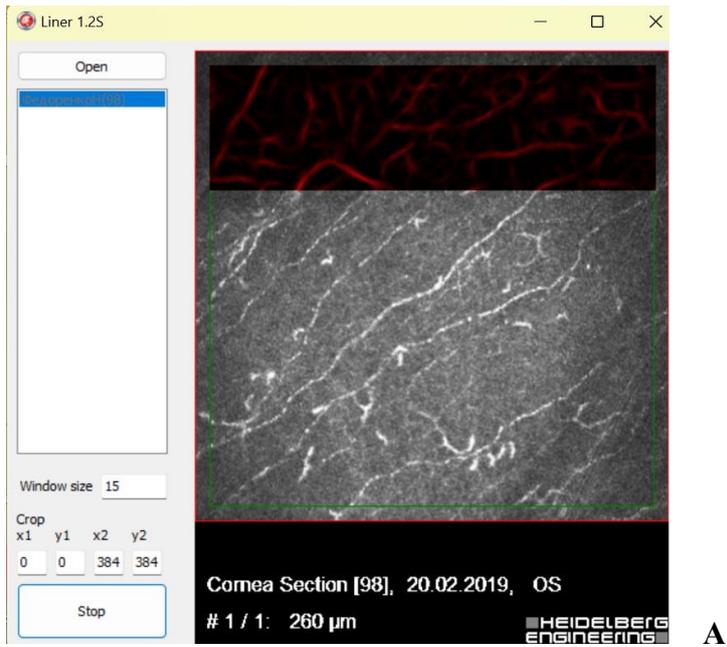


Рисунок 6 А и Б. Интерфейс программы Liner 1.2 S в процессе обработки изображения.

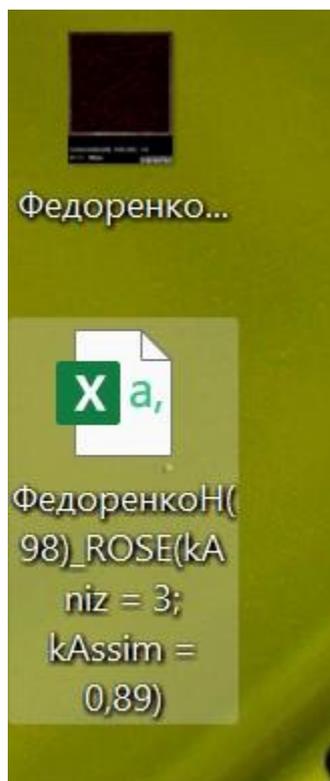


Рисунок 7. Результат обработки конфокального изображения программным обеспечением *Liner 1.2 S*.

Для лабораторной диагностики у пациентов с вирусным увеитом проводили ИФА крови на специфические антитела (иммуноглобулины классов М и G) к вирусам герпеса: вирусу простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), вирусу простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирусу варицелла зостер (ВВЗ). У части пациентов (в случае лабораторной верификации ЦМВ и ВПГ 1 и 2 типов) определяли авидность антител класса Ig G к указанным типам вирусов.

Пациентам с наличием глаукомы были дополнительно выполнены следующие диагностические манипуляции: гониоскопия, офтальмоскопия с визуальным анализом диска зрительного нерва (ДЗН), периметрия, пневмотонометрия, а также оптическая когерентная томография (ОКТ) ДЗН. Периметрия выполнялась на приборе *Humphrey Field Analyzer (HFA) II-i 750i* (Carl Zeiss, Германия) с применением пороговой программы исследования

«SITA-Standard». Анализировали суммарную светочувствительность периферического поля зрения, суммарную светочувствительность центрального поля зрения, индексы среднеквадратичного отклонения (PSD, англ. *pattern standard deviation*), среднего отклонения (MD, англ. *mean deviation*) рассчитываемые прибором с учетом собственной базы данных.

Оптическую когерентную томографию диска зрительного нерва и сетчатки выполняли при помощи оптического когерентного томографа *RTVue-100* (*Optovue*, США), при этом анализировали показатели толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки и слоя нервных волокон сетчатки (ГКС и СНВС). Пневмотонометрия выполнялась на приборе *Reichert ORA* с определением роговично-компенсированного ВГД (*IOPcc*) и ВГД по Гольдману (*IOPg*, англ. *Goldmann-correlated IOP value*).

Неврологический осмотр пациентов с коронавирусной инфекцией, СД, болезнью Паркинсона и системным амилоидозом включал в себя оценку двигательных и чувствительных нарушений в конечностях, а также наличие чувствительных нарушений в зоне боли на туловище и лице. Для измерения интенсивности боли использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Также для оценки невропатической боли были использованы опросники *PAINDETECT*, *DN-4* (*douleur neuropathique 4*), оценочная шкала невропатических симптомов и признаков университета г. Лидс.

Состояние периферических нервов оценивалось с помощью метода электронейромиографии (ЭНМГ) (аппарат МБН, Россия). При этом анализировали следующие показатели: скорость распространения возбуждения (СРВ) по периферическим нервам, амплитуды М- и S-ответов, резидуальная латентность, показатели F-волны (средняя СРВ, минимальная латенция, процент выпадений). В зоне ощущения неприятных болевых ощущений всем пациентам проводилось количественное сенсорное тестирования (КСТ) (аппарат МБН, Россия) (рис. 8).

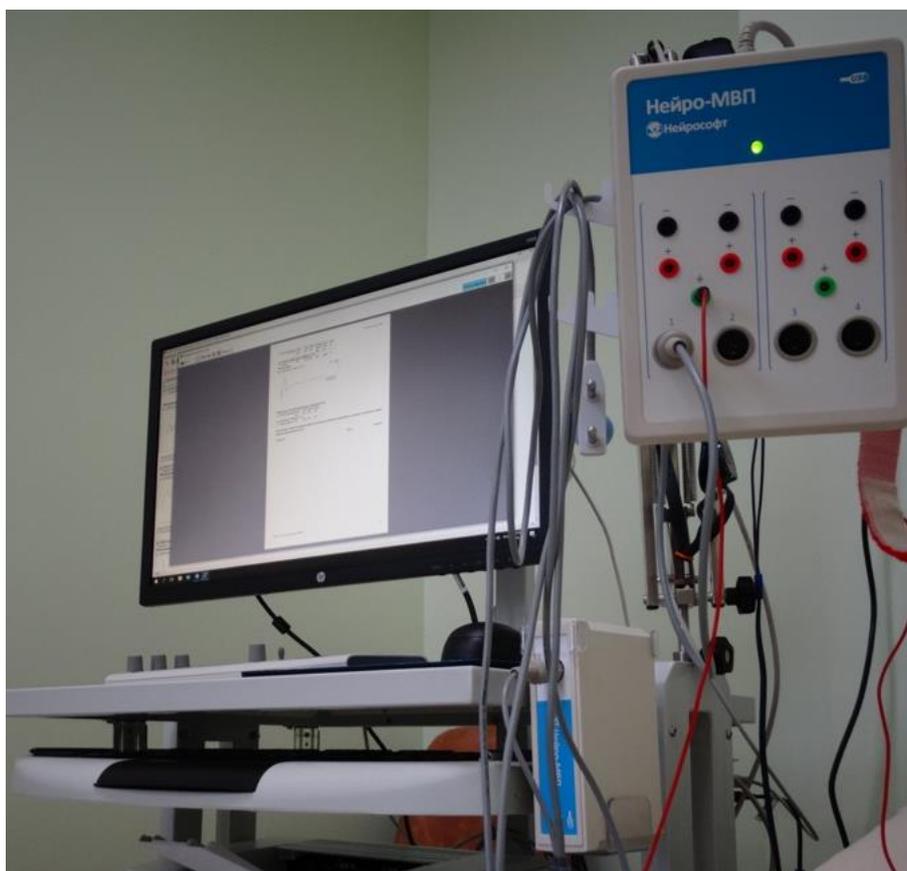


Рисунок 8. Внешний вид прибора для проведения электронейромиографии (аппарат МВП, Россия).

Для исключения влияния слезной пленки на результаты прямой оценки чувствительности роговицы нами был разработано и апробировано оригинальное устройство на базе фотоцелевой лампы *Haag-Streight BQ900* (*Haag-Streit Bern*, Швеция), оснащенной стационарным параболическим тиаскопом (патент RU 121434) и цифровой камерой *Canon 750D* (*Canon corp.*, Япония).

Стандартную ультразвуковую ФЭ выполняли на установках «*Infiniti Vision System*» (*Alcon*, США) и *Stellaris* (*Bausch&Lomb*, США). Операция включала следующие основные этапы:

- тоннельный, самогерметизирующийся разрез протяженностью 2,0 мм и шириной 2,0 – 2,5 мм в вертикальном меридиане роговицы;

- передний круговой непрерывный капсулорексис диаметром 5,0 – 6,0 мм;

- гидродиссекцию ядра и хрусталиковых масс;
- коаксиальную факофрагментацию и эмульсификацию;
- удаление хрусталиковых масс (бимануальная ирригация-аспирация);
- имплантацию «эластичной» ИОЛ.

В процессе гибридной ФЭ фемтосекундную лазерную установку *VICTUS* («*Technolas Perfect Visison*», Германия) применяли только для переднего капсулорексиса и предварительной фрагментации ядра. Инфракрасный фемтосекундный лазер был настроен на частоту обновлений 80 кГц, длину импульса от 230 до 550 фс и длину волны 1023 нм. Суммарно интерфейс «лазер – роговица» состоял из апланационной линзы, иммерсионного раствора между линзой и роговицей, вакуумного кольца и трубки. Для фемтолазерной капсулотомии лазерную систему центрировали по зрительной оси, уровень энергии находился в пределах 6700 нДж с расстоянием между точками и слоями 5 и 2 мкм, соответственно.

В процессе фемтолазерной фрагментации ядра паттерн лазерного воздействия включал 8 радиальных разрезов при мощности излучения 6700 нДж. После этого переходили непосредственно к хирургическому этапу гибридной ФЭ, в процессе которого применяли описанные выше приемы стандартной ультразвуковой методики (тоннельный разрез, гидродиссекцию, эмульсификацию и аспирацию фрагментов ядра и хрусталиковых масс, имплантацию эластичной ИОЛ с помощью инжектора). Фемтолазерный этап гибридной ФЭ, как правило, не превышал 5 – 10 мин, а пауза между этапами – 10 минут.

Всем пациентам проводили кросслинкинг роговичного коллагена по стандартному протоколу. Первым этапом после инстилляции местноанестезирующих капель 0,5% раствора проксиметакаина («Алкаин»;

Алкон) дезэпителизировали роговицу в пределах ее оптической и параоптической зон в диаметре около 5–6 мм. Вторым этапом передние две трети стромы роговицы насыщали фотосенсибилизатором – 0,1% раствором рибофлавина (витамин В₂) с 20% раствором декстрана (протектор роговицы для кроссликинга «Декстралинк»; ГУ «Уфимский НИИГБ»), путем шести инстилляций с пятиминутным интервалом в течение 30 минут. На третьем этапе облучали роговицу ультрафиолетом спектра А с длиной волны 370 нм и мощностью 3,0 мВт/см² с общей дозой облучения 5.4 Дж/см² в течение последующих 30 минут, продолжая инстилляцию раствора рибофлавина с пятиминутным интервалом. Операцию завершали инстилляцией 0,25% раствора хлорамфеникола («Левомецетин») и наложением бандажной мягкой контактной линзы.

Линзу удаляли после завершения эпителизации роговицы через 3–5 дней. В послеоперационном периоде назначали инстилляцию 0,25% раствора хлорамфеникола («Левомецетин») 4 р/сут 7 сут. После наступления полной эпителизации роговицы назначали инстилляцию 0,1% раствора дексаметазона («Офтан Дексаметазон»; Сантен) 4 р/сут 7 сут с последующей постепенной отменой в течение одной недели.

Пациенты подгруппы *LASIK* (47 глаз с миопической рефракцией и 18 глаз с гиперметропической рефракцией) были прооперированы методом *LASIK* с формированием роговичного лоскута микрокератомом *Carriazo-Pendular* (*SCHWIND*, Германия) со стандартной режущей головкой 150 мкм. После стандартной обработки операционного поля, двукратной инстилляцией раствора алкаина 0,5% и иммобилизации век формировали роговичный лоскут на ножке диаметром 9 мм с назальной ориентацией.

Стромальное ложе высушивали и выполняли абляцию стромы роговицы (в центральной зоне или на средней периферии у пациентов с миопической и гиперметропической рефракцией соответственно) на эксимерной лазерной системе *Teneo II Technolas 317P* по заданному алгоритму

на определенную глубину (в среднем $70,7 \pm 24,4$ мкм и $83,5 \pm 17$ мкм для пациентов с миопической и гиперметропической рефракцией соответственно) с диаметром оптической зоны 5,5-6,0 мм, затем проводили промывание стромального ложа и репозицию лоскута на ножке. В конце операции однократно инстиллировали антибактериальные капли.

Пациенты подгруппы *FemtoLASIK* (33 глаза с миопической рефракцией) были прооперированы методом *LASIK* с формированием роговичного лоскута фемтосекундным лазером 80 кГц (*Technolas VICTUS*, Германия) на заданной глубине (110-120 мкм). После стандартной обработки операционного поля, двукратной инстилляции раствора алкаина 0,5% и иммобилизации век формировали роговичный лоскут на ножке диаметром 8,0-8,5 мм с ориентацией ножки на 12 часах.

Стромальное ложе высушивали и выполняли абляцию стромы роговицы на эксимерной лазерной системе *Teneo II Technolas 317P* по заданному алгоритму на определенную глубину (в среднем $71,8 \pm 34,3$ мкм) с диаметром оптической зоны 5,5-6,0 мм, затем проводили промывание стромального ложа и репозицию лоскута на ножке. В конце операции однократно инстиллировали антибактериальные капли.

Толщина остаточного стромального ложа во всех случаях составляла не менее 300 мкм. Интра- и послеоперационных осложнений ни в одном случае отмечено не было. Послеоперационное лечение включало инстилляции антибактериальных и противовоспалительных препаратов, а также искусственной слезы.

2.3. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистический анализ и оценку достоверности полученных результатов проводили с использованием программ Microsoft Excel 2010 (*Microsoft*, США) и SPSS Statistics 22 (*IBM*, США). Распределение пациентов в

группах и общее количество наблюдений позволило применять методы параметрической статистики. При распределении всех исследуемых показателей, близком к нормальному, в качестве характеристик распределения использовали среднее и стандартное отклонение ($M \pm \delta$). При сравнении параметров в двух выборках применяли парный критерий t -тест Стьюдента. Корреляционный анализ проводили методом линейного коэффициента Пирсона r . Статистическая проверка считалась пройденной при $p = 0,05$. Для анализа значимости различий средних значений трех и более выборок применяли дисперсионный анализ *ANOVA*.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1. Разработка алгоритма объективной оценки структурного анализа изменений НВР, а также наличия и количества клеток Лангерганса

На основе анализа 772 случая (772 глаза) различной патологии нервных волокон и 400 случаев (400 глаз) участников группы контроля разработан авторский алгоритм анализа изменений нервных волокон роговицы (рис. 9).

Диагностический алгоритм структурного анализа НВР



Для выявления нарушения хода и структуры НВР необходимо наличие одного основного и не менее двух дополнительных критериев!

Рисунок 9. Схематическое изображение алгоритма поиска структурных нарушений НВР.

Основываясь на показателях извитости нервных волокон роговицы (коэффициенты анизотропии и симметричности направленности НВР), показателях длины и плотности основных нервных стволов, а также дополнительном наличии микрогевром и изменении количества

воспалительных макрофагов, был разработан алгоритм структурного анализа нервных волокон роговицы.

В качестве основного признака, характеризующего структуру нервного волокна, выделен показатель извитости НВР, основанный в первую очередь на значениях коэффициента анизотропии. К дополнительным значениям по данным КМР, которые необходимы для подтверждения нарушения хода и структуры НВР, относят следующие: длина и плотность основных нервных стволов, наличие микроневром, а также увеличение количества и длины отростков клеток Лангерганса.

При уточнении диагноза также учитывают такой параметр как отсутствие положительной динамики на фоне проводимого консервативного лечения. Подтверждением наличия структурных нарушений может служить присутствие основного критерия и как минимум двух дополнительных. В случае подтверждения нарушенного хода и структуры НВР пациенту обязательно рекомендуется консультация невролога, в ряде случаев – эндокринолога с последующим динамическим наблюдением за состоянием НВР.

Для вычисления коэффициентов анизотропии и симметричности направленности НВР было применено авторское ПО – *Liner 1.2 S*, для определения длины и плотности основных нервных стволов, а также их отростков нами использовался дополнительный авторский алгоритм – *Liner Calculate*. Последнее ПО также позволяло рассчитать особенности структуры макрофагов (клеток Лангерганса): количество и длину их отростков.

При попытке разработки метода анализа чувствительности роговицы нами выявлено, что биомеханическое сопротивление слезной пленки не дает возможности проведения достоверного анализа эстеziометрии. Стабильность слезной пленки во многом зависит от физических свойств слезы, как следствие поверхностное натяжение не позволяет производить адекватный анализ чувствительности поверхности роговицы. В связи с этим принято решение об

отказе от дальнейшей оценки чувствительности роговицы и рассмотрении этого параметра в качестве объективного критерия эстеziометрии.

Для анализа НВР в итоге пользовались анатомо-морфометрическими значениями, пренебрегая субъективными значениями эстеziометрии.

Авторский программный продукт *Liner Calculate*. Подробное описание

Программа предназначена для количественного и качественного определения нервных волокон на снимках с томографа *Heidelberg*. Написана на языке *Javascript* с использованием технологии *HTML5 Canvas*. Может работать с компьютера в браузерах *Google Chrome*, *Mozilla Firefox*. Алгоритм работы ПО во время обработки конфокальных снимков представлен на рис. 10.

Инструменты 1-4 позволяют рисовать линии с помощью мышки (нужно нажать левую кнопку мыши и вести курсор по экрану). При нажатии клавиши *Shift* можно управлять изгибом линии.

Инструменты P1, P2, P3 позволяют ставить точки для отметки необходимых структурных элементов.

Инструмент Undo позволяет отменить последние изменения в выбранном инструменте. Например, если выбран Инструмент 1, то кнопка будет удалять только красные линии. Если нужно удалить любой другой элемент, на него сначала нужно будет переключиться.

Кнопка "Загрузка" позволяет загрузить новое изображение. Если перед загрузкой не была использована кнопка "Restart", линии и точки останутся на изображении.

Zoom 100%- позволяет центрировать изображение. Увеличение самого изображения осуществляется с помощью колёсика мышки и идёт от точки, в которой находится курсор.

Calculate - считает длину линий и их плотность, а также количество точек. Результат выводится в таблицу под изображением.

Restart - перезагружает страницу и удаляет все несохранённые изменения

Результаты выводятся в таблице под изображением.

Параметр "*Общая длина основных НВР и их отростков / их плотность*" рассчитывается автоматически и представляет собой сумму длины основных НВР и их отростков (пункты 1 и 2).

Сохранить графический результат можно с помощью нажатия правой кнопки мыши на изображении и выборе пункта "Сохранить как..."

В результирующей таблице рассчитываются параметры длины и плотности линий. Т.к. *HTML5 Canvas* при работе сохраняет координаты точек, используется формула для расчёта длины линий:

$distance = \sqrt{pow(x2 - x1, 2) + pow(y2 - y1, 2)}$, где:

sqrt - функция квадратного корня; *pow* - функция возведения в степень.

x1, y1 - координаты предыдущей точки; *x2, y2* - координаты текущей точки.

CNFL- общая длина нервных ветвей рассчитывается в мм/мм² и происходит по формуле:

$CNFL = (mu / 1000) / mm_square$, где:

mm - длина линии в пикселях (формулу см. выше) при этом 1 пиксель = 1 микрометр для текущих изображений;

mm_square - сторона изображения в миллиметрах² (в текущей конфигурации 384 микрометра / 1000 и возведённое в квадрат);

Расчёт плотности идёт по количеству линий конкретного цвета в текущей области.

В настройках можно задать параметр "*Ширина линии*". Он отвечает за ширину линии на изображении.

На изображениях большинство нервных волокон имеют толщину 3-5 пикселей, не рекомендуется ставить больше. После начала работы возможность изменить ширину линии блокируется. Если необходимо поменять её - нужно перезагрузить программу.

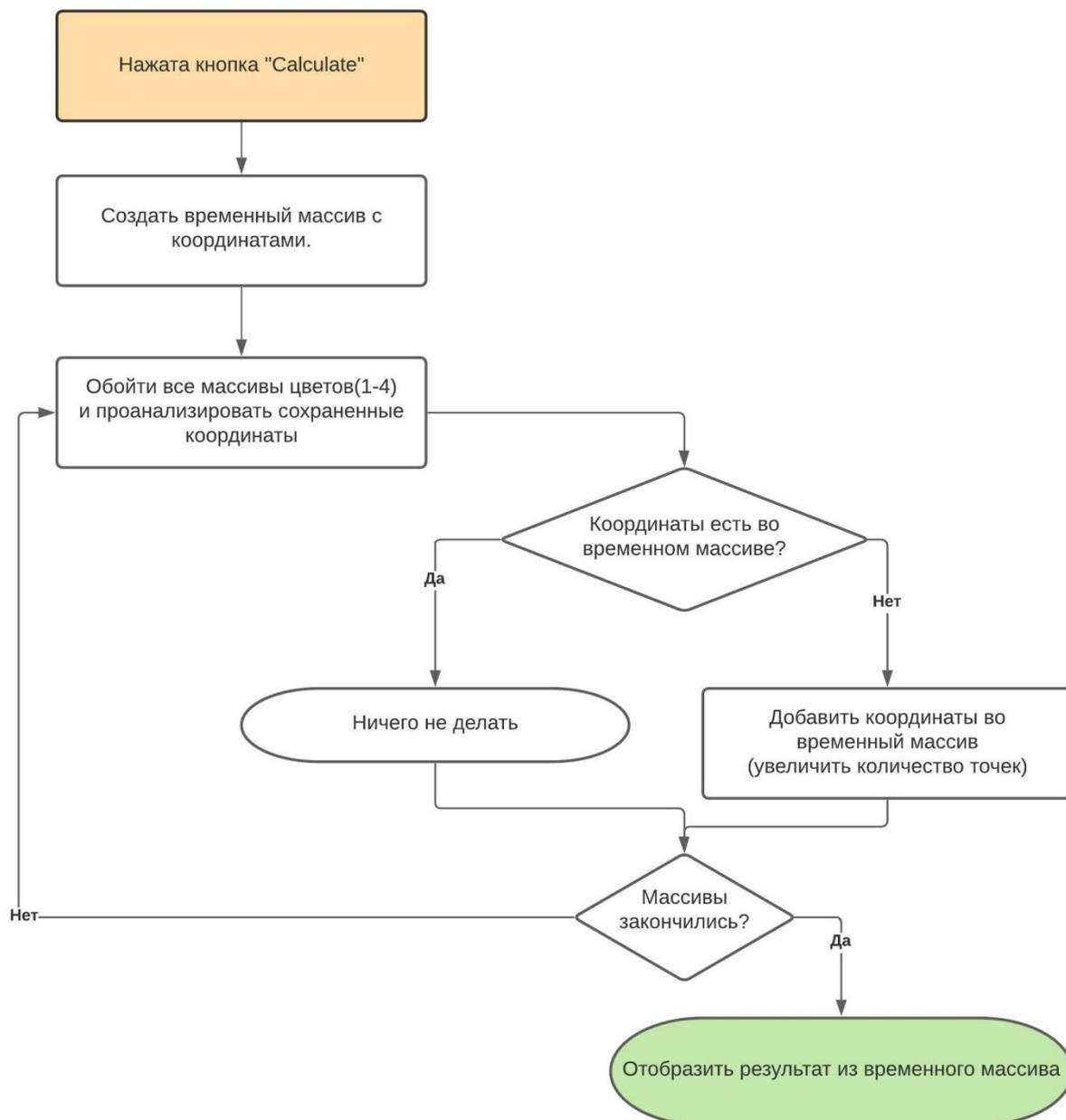


Рис. 10. Алгоритм работы ПО во время обработки результата (конфокального снимка нервных волокон роговицы).

Авторский программный продукт Liner 1.2.S. Подробное описание

В отличие от ПО *Liner Calculate*, данная разработка полностью автоматизирована и не зависит от участия исследователя. Позволяет в режиме реального времени получать данные об извитости и направленности нервного

волокна, выражаемыми коэффициентами анизотропии и симметричности направленности НВР.

Работа программы основана на оригинальном алгоритме поиска нервных волокон. На начальном этапе обработки изображения анализируется вероятность нахождения точки НВР и угол его расположения. На следующем этапе происходит анализ вероятностей нахождения указанных точек на конфокальном снимке и их суммирование. ПО анализирует нервное волокно как светлую полосу по отношению к темному фону и далее сравнивает точку НВР с модельной функцией.

Модельная функция представляет собой квадрат со светлой полосой на темном фоне (наиболее приближенное к НВР изображение). Так как нервное волокно может быть расположено под любым углом, то и сравнение с модельной функцией производится под разными углами. При этом ПО определяет варианты наибольшего совпадения угла модельной функции и исходных участков нервного волокна.

Для сравнения выделенной области нервного волокна и модельной функции используется следующая формула:

$$R(B(x, y, \alpha); M(\alpha)) = \frac{\sum (B_{xt,yt,\alpha} - \bar{B})(M_{xt,yt,\alpha} - \bar{M})}{\sqrt{\sum (B_{xt,yt,\alpha} - \bar{B})^2 \sum (M_{xt,yt,\alpha} - \bar{B})^2}}, \text{ где}$$

\bar{B} - среднее значение яркости изображения в пределах области $B(x,y)$,

\bar{M} - среднее значение модельной функции,

$B_{xt,yt}$ – значение яркости изображения в определенной точке в пределах области $B(x,y)$, соответствующей углу α ,

$M_{xt,yt}$ - значение модельной функции для угла α .

Далее после пошагового анализа всех исходных НВР (их точек) на конфокальном снимке и сравнения с «идеальной» модельной функцией происходит построение розы-диаграммы. При этом ПО устанавливает НВР на розе-диаграмме направленности под тем углом, под которым они были на исходном конфокальном снимке. Таким образом судить об общей направленности НВР на конфокальном снимке можно уже по одной только форме розы-диаграммы. Однако ПО позволяет получать коэффициенты в виде математического результата, что облегчает анализ и последующую интерпретацию, в том числе позволяя осуществлять статистическую обработку полученных данных.

На рис. 11 продемонстрированы изменения формы розы-диаграммы направленности (от изометричной до однонаправленной).

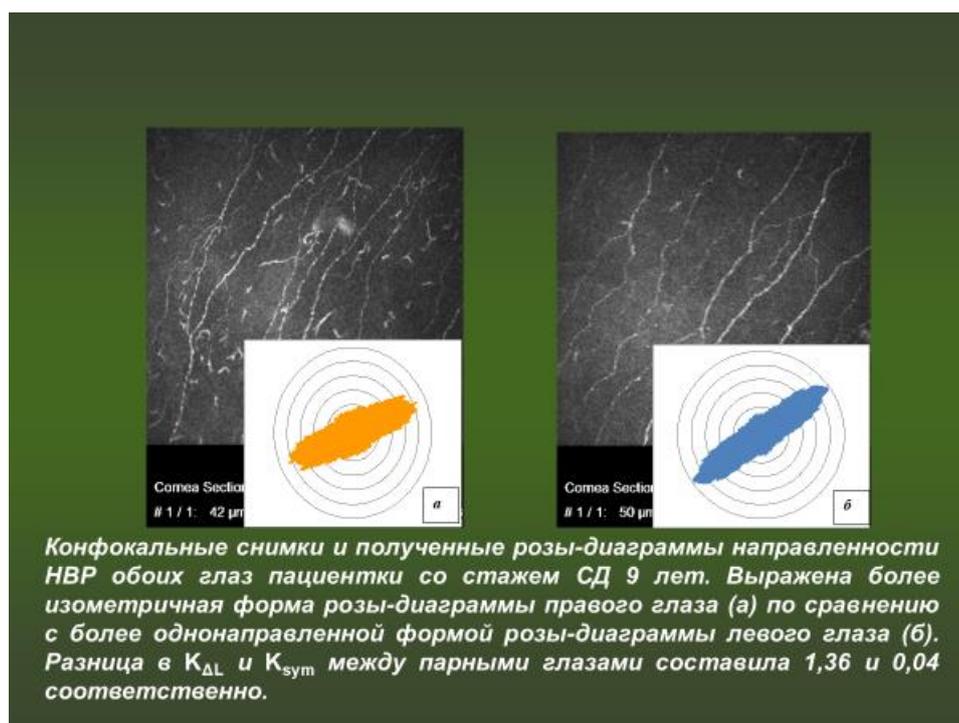


Рис.11. Конфокальная микроскопия роговицы с обработкой снимков при помощи ПО Linc 1.2.S.

Разработка классификации структурных изменений НВР в зависимости от нарушения извитости нервных волокон

Основываясь на таких параметрах как $K_{\Delta L}$ (коэффициент анизотропии направленности НВР), K_{sym} (коэффициент симметричности направленности НВР), длине основных нервных стволов, плотности основных нервных стволов, а также количестве макрофагов и микроневром, нами разработана морфометрическая классификация нарушений структуры роговичных нервных волокон (табл. 3).

Таблица 3. Стадии структурных нарушений НВР.

Стадия	$K_{\Delta L}$	K_{sym}	Длина основных нервных стволов (мм/мм ²)	Плотность основных нервных стволов (волоконно/мм ²)	Количество макрофагов	Количество микроневром
I	2,53-2,37	0,96-0,97	47,40-41,2	20-18	4 и более	1 и более
II	2,36-2,22	0,97-0,98	41,19-34,62	17-16	5 и более	1-2
III	2,21-2,11	0,98 и ниже	34,61 – 28, 54	16-15	6-7 и более	2 и более
IV	2,11 и ниже	0,98 и ниже	28,53 и ниже	14 и ниже	более 8	2 и более

Согласно авторской классификации, структурные нарушения НВР условно можно разделить на IV стадии. Так, например, для установления I стадии необходимо, чтобы значения $K_{\Delta L}$, K_{sym} , длины основных нервных стволов, плотности основных нервных стволов, количество макрофагов и количество микроневром составили соответственно: 2,53-2,37; 0,96-0,97; 20-18; 4 и более; 1 и более. Основные значения, на которые мы ориентировались при анализе: коэффициент анизотропии направленности НВР и длина

основных нервных волокон. В первую очередь изменения именно этих показателей дает нам право определять стадию.

В данной классификации мы ориентировались только на морфометрические показатели структуры НВР. Нами не были учтены результаты электронейромиографии и количественного сенсорного тестирования. В случае прогрессирования структурных нарушений НВР по данным КМР, пациент сразу перенаправлялся в клинику неврологии, где в дальнейшем проводили диагностику появившихся изменений и в случае необходимости назначали необходимое лечение. Также, как это было отмечено ранее мы пренебрегали показателями эстезиометрии ввиду высокой доли их субъективного компонента.

3.2. Офтальмологические аспекты структурной оценки нервных волокон роговицы

Основные направления исследований были нацелены на анализ с помощью лазерной конфокальной микроскопии и описанного программного обеспечения состояния НВР и клеток Лангерганса после мягкой контактной и эксимерлазерной коррекции аметропий, факохирургии, сквозной трансплантации роговицы, кросслинкинге роговичного коллагена, а также при первичной открытоугольной глаукоме, дистрофии эпителия базальной мембраны, синдроме сухого глаза и вирусных увеитах.

3.2.1 Ход и структура нервных волокон роговицы у пациентов – пользователей мягких контактных линз. Количественная оценка структурных изменений роговицы на фоне длительного ношения контактных линз

В исследование включено 62 (124 глаза) человека: 32 пациента (64 глаза) с миопией различной степени, использующие в качестве оптической коррекции мягкие контактные линзы (МКЛ) в течение 7-15 лет (в среднем 11 лет) и 30 человек (60 глаз) группа контроля, имеющие аметропию слабой степени и использующие только очковую коррекцию. Пользователи МКЛ, в свою очередь, были разделены на две группы: в первую группу были включены 15 пациентов (30 глаз) использующих слезозаместительную терапию в виде препарата на основе трегалозы и гиалуроновой кислоты 2 раза в день в течение 3-х месяцев.

Вторую группу составили 17 пациентов (34 глаза) не получавших какую-либо слезозаместительную терапию на фоне ношения МКЛ. В данное исследование включены пациенты, носящие МКЛ плановой замены (двухнедельной и ежемесячной) из силикон-гидрогелевого материала.

Мониторинг состояния переднего отрезка глаза и контроль посадки МКЛ осуществляли с помощью биомикроскопии, авторефкератометрии. Радиус кривизны КЛ соответствовал индивидуальным параметрам кератометрии и составлял 8,4-8,8 мм. Диаметр линзы варьировал от 14,2 до 14,5 мм исходя из диаметра роговицы и полного перекрывания перелимбальной сосудистой сети. Тест на смещение МКЛ не превышал 1 мм.

У всех участников эксперимента были выявлены изменения структуры роговицы в той или иной степени выраженности. Наименее выраженные изменения роговицы были зафиксированы в группе контроля: на фоне интактных слоев роговицы, в 3-х случаях (3 глаза) регистрировалось увеличение количества макрофагов в передних слоях, нервные волокна вытянутые, однонаправленные (рис. 12).

Zoom 100%

Calculate

Restart

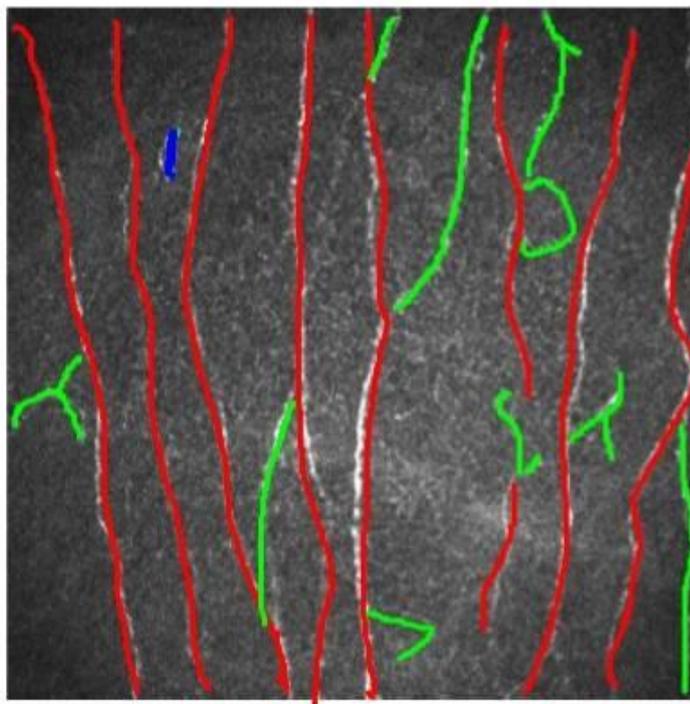


Рис. 12. Результаты конфокальной микроскопии. Структура нервных волокон у участника группы контроля. Основные нервные стволы отмечены красным цветом, дополнительные НВР – зеленым.

Невыраженные нарушения роговицы удалось обнаружить у пациентов 1 группы, которым проводилась инстиллясия слезазаменительного препарата на основе трегалозы и гиалуроновой кислоты. При этом нами были отмечены такие изменения эпителиальных слоев роговицы как: локальная эпителиопатия, полиморфизм клеток базального слоя. Нервные волокна были частично извиты, ход их нарушен, при этом длина и плотность основных нервных стволов оставались в пределах относительной нормы (рис. 13). Также отмечали незначительные изменения в структуре передней стромы, заключающиеся в увеличении количества гиперрефлектирующих кератоцитов. Слои средней и задней стромы, а также эндотелий роговицы остались интактными.

Zoom 100%

Calculate

Restart

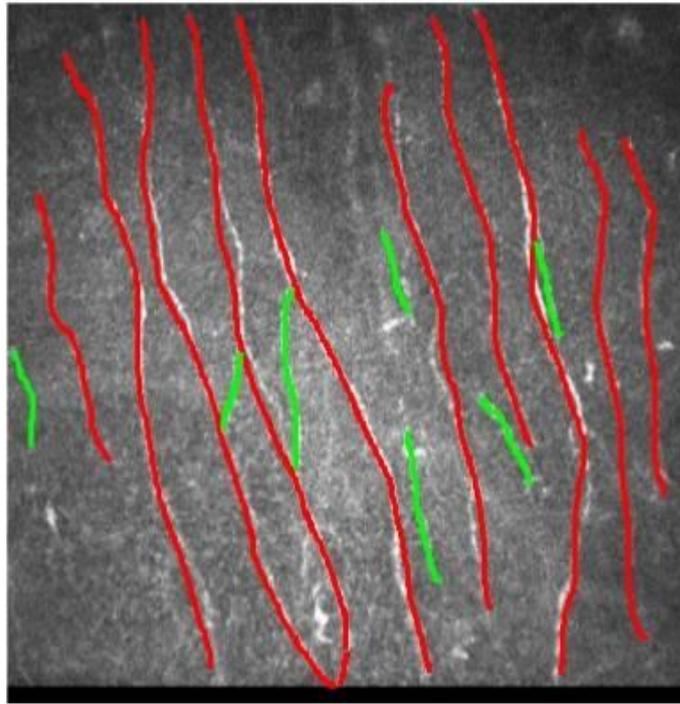


Рис.13. Результаты конфокальной микроскопии. Структура нервных волокон и клеток Лангерганса участника 1 группы. Основные нервные стволы выделены красным цветом, дополнительные – зеленым.

У участников 2 группы были выявлены более выраженные структурные изменения, чем у участников 1 группы. Эпителиопатия была более выражена, также отмечали полиморфизм и полимегатизм клеток переднего эпителия. Нервные волокна были более извитыми, чем у участников 1 группы, что отразилось в увеличении коэффициента анизотропии направленности НВР и обратно пропорциональном снижении коэффициента симметричности, при этом длина и плотность НВР выражено не менялись (рис. 14).

Zoom 100%

Calculate

Restart

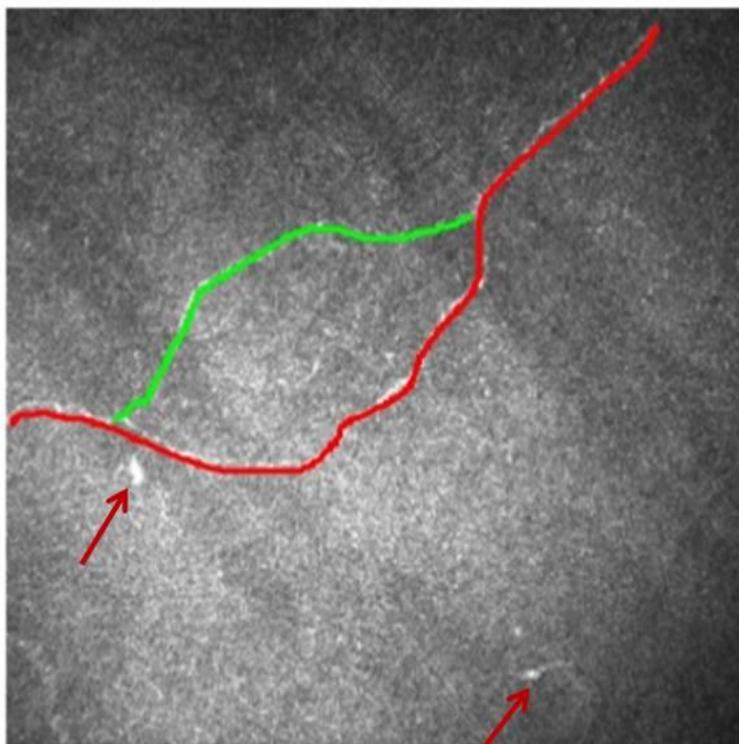


Рис.14. Результаты конфокальной микроскопии. Структура нервных волокон и клеток Лангерганса участника 2 группы. Клетки Лангерганса обозначены стрелками. Основные нервные стволы выделены красным цветом, дополнительные – зеленым.

У всех участников исследования обнаружено увеличение количества клеток Лангерганса (макрофагов) на фоне ношения контактных линз. Количество воспалительных макрофагов не коррелировало со степенью выраженности ССГ и длительностью ношения МКЛ, а также не зависело от анатомо-морфометрических показателей нервных волокон роговицы.

Нами была выявлена сильная прямая корреляционная связь между показателем анизотропии направленности НВР и длительностью ношения контактных линз ($r=0,74$, $p<0,005$). Однако корреляционная связь между длиной НВР, их плотностью и длительностью ношения КЛ не была обнаружена. Отмечали тенденцию к снижению длины и плотности НВР на фоне длительного ношения КЛ.

Наглядно данные по структуре нервных волокон роговицы представлены в табл. 4.

Табл. 4. Средние значения извитости, длины и плотности НВР у пациентов 1 и 2 групп исследования, а также участников группы контроля ($M \pm \delta$)

	Группа 1	Группа 2	Контроль
Kaniz	3,2±0,7	3,0±0,6	4,4±0,8
Ksym	0,9±0,04	0,95±0,05	0,9±0,03
Длина НВР (мм/мм²)	98,4±7,1	74,2±3,5	109,5±12,6
Плотность НВР (волокну/мм²)	7,3±0,8	5,7±1,9	9,6±1,6
Количество макрофагов (в поле зрения)	5,5±1,4	17,6±0,9	3,8±1,2

По результатам данного блока работы нами принято решение о возможности применения лазерной конфокальной микроскопии роговицы, с оценкой структуры нервных волокон роговицы и клеток Лангерганса, в ходе динамического наблюдения за состоянием переднего отрезка глаза у пользователей МКЛ.

При этом при выявлении патологических изменений пациенту может быть рекомендована корнеотрофическая терапия и/или переход на другой тип контактных линз. Следует также отметить, что по результатам статистической обработки данных имеются некоторые отличия в значениях авторских коэффициентов и параметров длины и плотности основных нервных стволов. Такую разницу с условной «нормой» мы объясняем относительно молодым возрастом участников исследования.

3.2.2. Ход и структура нервных волокон роговицы у пациентов с синдромом сухого глаза. Сравнительная характеристика осмолярности, слезопродукции и состояния эпителия роговицы после инстилляций препаратов слезозаместительной терапии

В исследование включено 23 пациента (46 глаз): 12 женщин и 11 мужчин, в возрасте от 23 до 49 лет. Все пациенты предъявляли жалобы на сухость, чувство жжения, рези и дискомфорта в глазах, повышенную чувствительность при инстилляциях капель, периодическое затуманивание зрения. Пациенты были произвольно распределены на две группы, сопоставимые по гендерному и количественному составу. Группе 1 (12 человек, 24 глаза) был назначен препарат слезозаменитель, с гипромеллозой в качестве поверхностно-активного компонента; группе 2 (11 человек, 22 глаза) — препарат с аналогичным поверхностно-активным компонентом, но обладающим антиоксидантным свойством за счет содержания пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромида (ПДТФ). Пациенты закапывали препараты 4 раза в день в оба глаза в течение 1 месяца.

Пациентам проводили стандартное и специальные офтальмологические обследования: тест Ширмера I, пробу Норна, окрашивание роговицы флюоресцеином, оцениваемое по Оксфордской шкале, определение осмолярности слезы (*TearLabSystem*, США), лазерную конфокальную томографию (*HRT*) роговицы (*Heidelberg Engineering GmbH*, Германия).

Результаты лечения оценивали через 1 неделю и 1месяц терапии. В обсчет брали по одному глазу от каждого пациента (с худшими показателями на Визите 0). На начальном визите всем пациентам был установлен диагноз ССГ легкой или средней степени тяжести. Через одну неделю значительное уменьшение субъективных жалоб отметили пациенты группы 2. Все пациенты хорошо переносили препарат. В группе 1 у большинства больных уменьшились ощущения рези в глазах при сохранении жалоб на чувство

сухости. Спустя месяц жалобы сохранялись только у пациентов группы 1, но интенсивность их была значительно снижена по сравнению с визитом через неделю.

В процессе наблюдения зафиксировано возрастание функциональных показателей в обеих группах, но степень их выраженности была большей в группе 2. Динамика функциональных результатов представлена в табл. 5.

Таблица 5. Динамика клинико-функционального обследования пациентов групп 1 и 2

Исследуемые группы	До лечения	1 неделя	1 месяц
Тест Ширмера I, мм.			
1	6.3±1.2	6.4±1.1	6.6±1.0
2	6.4±1.1	6.9±1.2	7.8±1.2
р межгрупп	0,84	0,31	0,016
Проба Норна, сек.			
1	5.9 ± 1.1	5.9 ± 1.3	6.2 ± 1.0
2	5.8 ± 1.2	6.8 ± 1.0	8.8 ± 1.2
р межгрупп	0,84	0,078	0,00001
Оксфордская шкала оценки поражения глазной поверхности, в баллах			
1	III	III	II
2	III	II	II
р межгрупп част	0,68	0,06	0,3

Значения теста Ширмера I и пробы Норна не имели значимых межгрупповых различий в начале исследования. Однако в течение одного месяца терапии у пациентов группы 2 произошло значительное улучшение обоих показателей, достигнув достоверных различий с группой 1.

Степень суммарного окрашивания роговицы, оцененная по Оксфордской шкале, у пациентов группы 2, в отличие от группы 1,

уменьшалась уже через 1 неделю после начала лечения. Через 1 месяц после начала терапии зафиксировали значимое уменьшение признака и у пациентов группы 1. К 30 дню исследования у 91% пациентов группы 2 степень окрашивания составляла 2, в то время как таких пациентов в группе 1 было 75%.

На фоне инстилляций препаратов установлена различная динамика показателя осмолярности в группах. Результаты представлены на рис. 15, 16.

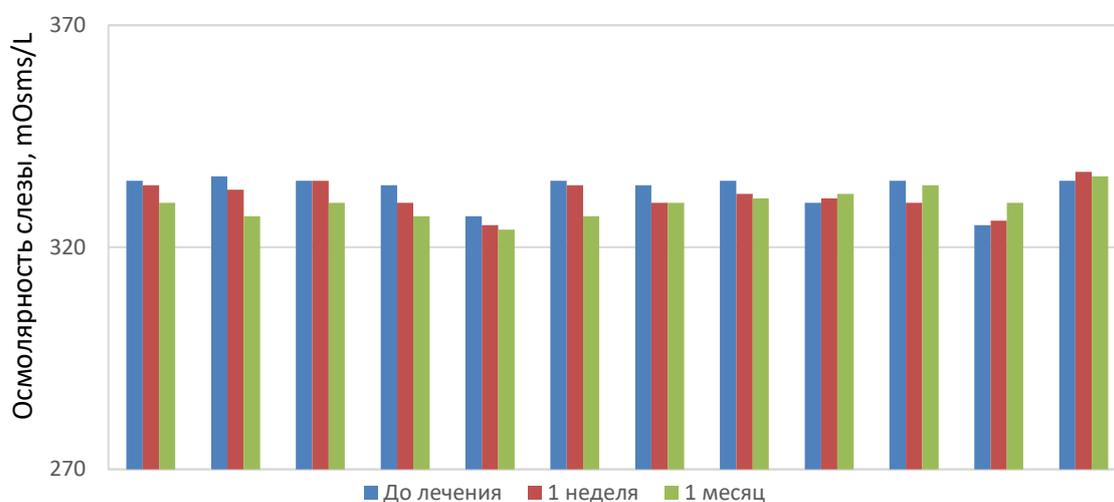


Рисунок 15. Индивидуальные значения осмолярности у пациентов группы 1 на разных сроках наблюдения.

У пациентов обеих групп наблюдалось уменьшение осмолярности в течение всего периода терапии. Однако выраженность улучшения была достоверно более значима в группе 2 (уменьшение осмолярности на 9,4 мОсм/л) по сравнению с группой 1 (уменьшение на 3,2 мОсм/л), межгрупповое $p = 0,00003$. Следует отметить, что в обеих группах за период наблюдения не было достигнуто нормализации показателей осмолярности (средние значения составляли $329,8 \pm 3,3$ и $323,5 \pm 2,2$ для групп 1 и 2, соответственно).

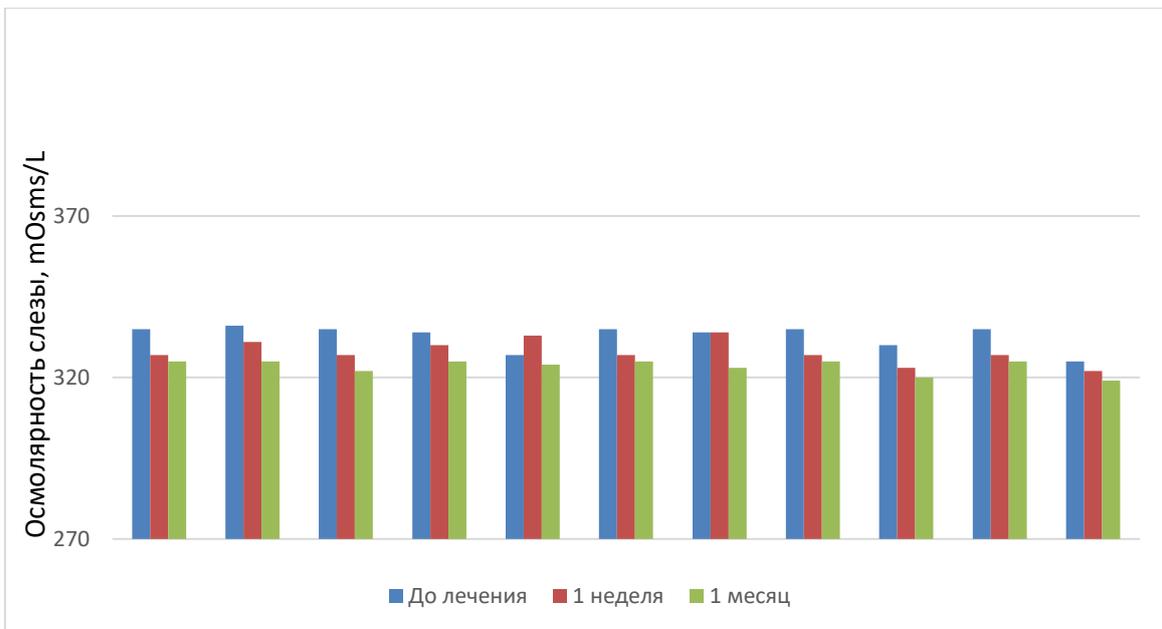


Рисунок 16. Индивидуальные значения осмолярности у пациентов группы 2 на разных сроках наблюдения.

Изменение структуры роговицы на фоне инстилляций препаратов контролировали с помощью лазерной конфокальной микроскопии роговицы.

На рис. 17 А -В представлены примеры изображений поверхностного эпителия роговицы у пациентов группы 1, полученных с помощью лазерной конфокальной микроскопии роговицы.

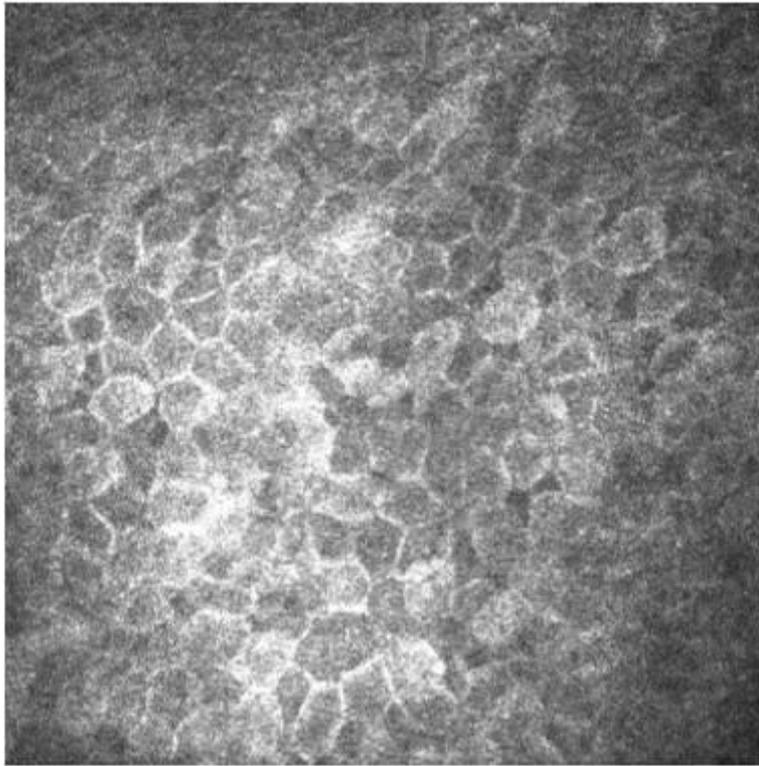


Рисунок 17 А. Данные конфокальной микроскопии роговицы до начала инстилляций гипромеллозы (пациент группы 1).

В начале исследования клетки поверхностного эпителия у пациентов имели четкие границы, существенных изменений формы и размера клеток не отмечено.

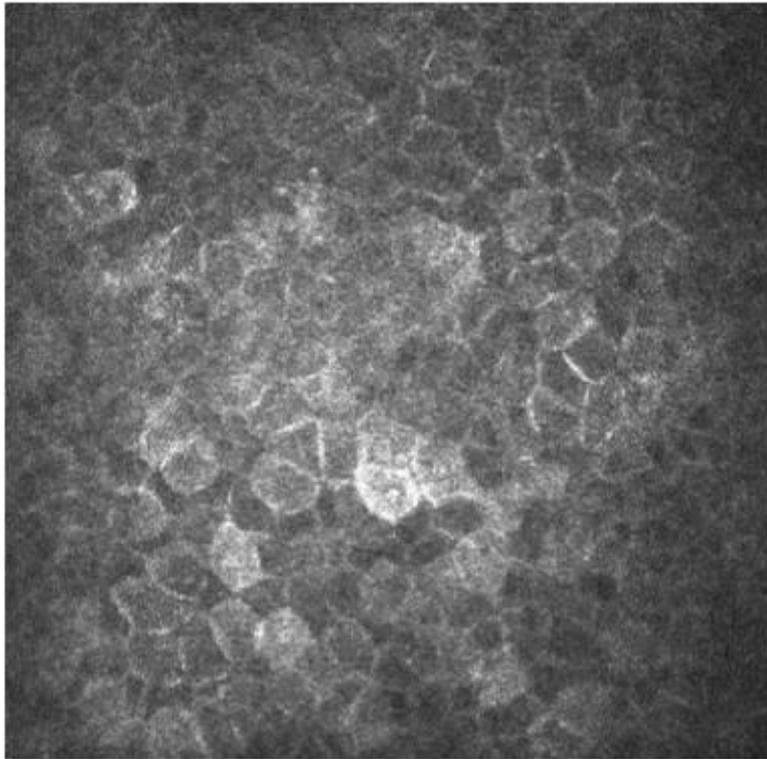


Рисунок 17 Б. Данные конфокальной микроскопии роговицы через 1 неделю после инстилляций гипромеллозы (пациент группы 1).

Через неделю после инстилляций препарата, содержащего гипромеллозу, выраженной динамики поверхностных структур роговицы (изменение формы и размера клеток поверхностного эпителия) не отмечено.

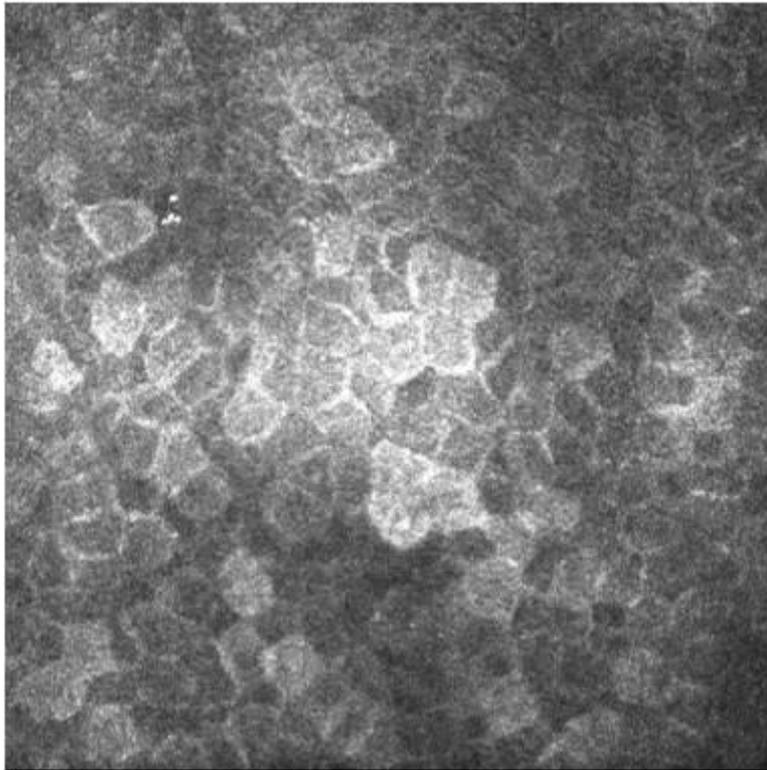


Рисунок 17 В. Данные конфокальной микроскопии роговицы через 1 месяц после инстилляций гиалуроновой кислоты (пациент группы I).

Аналогичное отсутствие динамики наблюдали через 1 месяц после инстилляций препарата гиалуроновой кислоты.

На рис. 18 А –В представлены данные лазерной КМР на фоне инстилляций препарата ПДТФ.

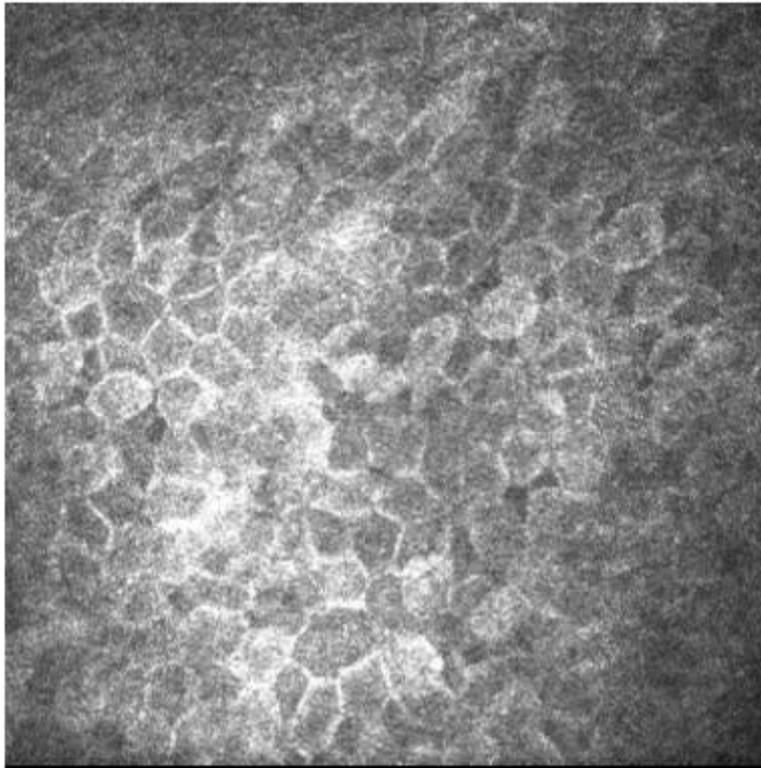


Рисунок 18 А. Данные конфокальной микроскопии роговицы до начала инстилляций препарата, содержащего ПДТФ (группа 2).

На стартовом визите клетки поверхностного эпителия у пациентов имели четкие границы, существенных изменений формы и размера клеток не отмечено.

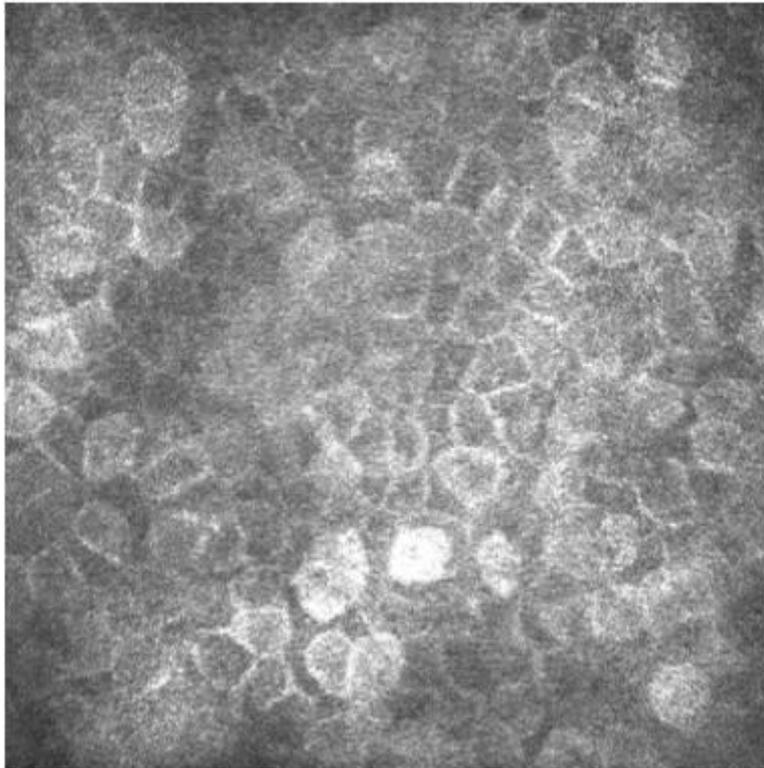


Рисунок 18 Б. Данные конфокальной микроскопии роговицы через 1 неделю инстилляций препарата, содержащего ПДТФ (группа 2).

Обращает на себя внимание увеличение размера клеток поверхностного эпителия через 1 неделю после инстилляций препарата.

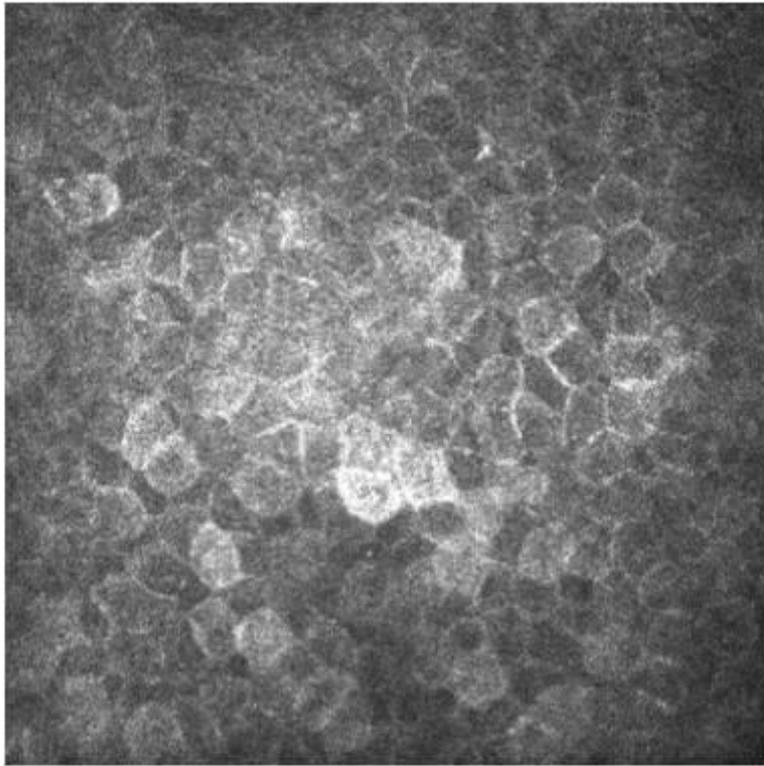


Рисунок 18 В. Данные конфокальной микроскопии роговицы через 1 месяц инстилляций препарата, содержащего ПДТФ (группа 2).

По данным лазерной КМР размер клеток вернулся к исходному через 1 месяц после начала инстилляций, контакты между клетками нарушены не были.

В процессе наблюдения было установлено выраженное уменьшение воспалительных клеток Лангерганса на фоне инстилляций препарата, содержащего ПДТФ (рис. 19 А – В).

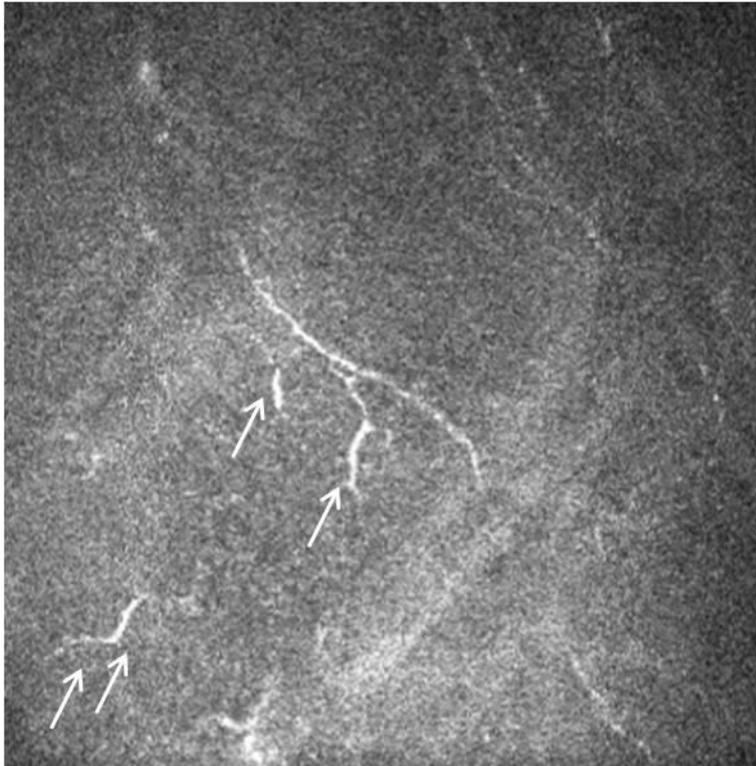


Рисунок 19 А. Данные конфокальной микроскопии роговицы. Стрелками указаны дендритиформные макрофаги – клетки Лангерганса.

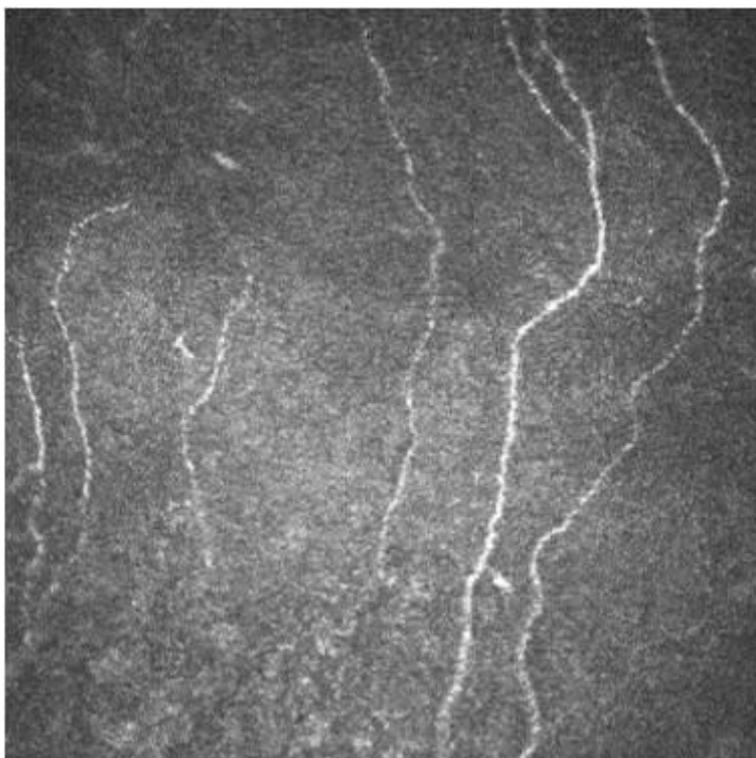


Рисунок 19 Б. Данные конфокальной микроскопии роговицы. Через 1 неделю после инстилляций препарата, содержащего ПДФ, клетки Лангерганса отсутствуют.

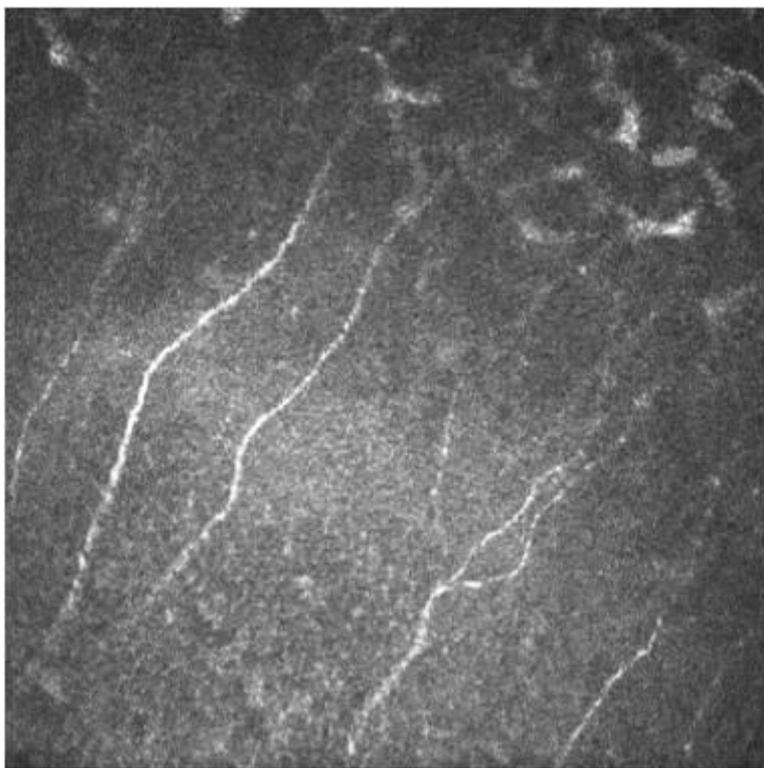


Рисунок 19 В. Данные конфокальной микроскопии роговицы. Через 1 месяц после инстилляций препарата, содержащего ПДТФ, клетки Лангерганса отсутствуют.

Повышение осмолярности, вследствие повреждения мембран клеток и нарушения работы калий-натриевого насоса, является одним из основных патогенетических звеньев развития ССГ, которое ведет к повреждению глазной поверхности – дегидратации. Повышение осмолярности свыше 312мЛсм/л свидетельствует с высокой достоверностью (73-94%) о наличие нарушений в системе слезопродукции.

Это находит свое отражение в морфологических изменениях структурных элементов роговицы и конъюнктивы. Существуют доказательства взаимосвязи между гиперосмолярностью и воспалением в тканях глаза, которое приводит к апоптозу клеток эпителия роговицы и снижению количества бокаловидных клеток конъюнктивы [20, 358]. В отечественной и зарубежной литературе представлены результаты исследований осмолярности слезной жидкости при лечении поражения

глазной поверхности различной этиологии на фоне применения офтальмологических препаратов [17, 42, 87, 332, 333].

В данном исследовании сравнительная оценка воздействия на показатель осмолярности в обеих группах показала уменьшение признака через месяц после начала терапии, однако достоверно более значимый эффект наблюдали на фоне применения препарата с ПДТФ уже в конце первой недели. С нашей точки зрения это обусловлено двунаправленным действием препарата, содержащего ПДТФ.

Благодаря действующему веществу ПТДФ, препарат обладает способностью нейтрализовать действие свободных радикалов, повреждающих мембраны клеток. Наличие в препарате гипромеллозы, которая, благодаря высокой вязкости, увеличивает продолжительность контакта между препаратом и глазной поверхностью, способствует восстановлению, стабильности и воспроизведению оптических характеристик слезной пленки, оказывая смазывающее и смягчающее действие.

ПДТФ - производное пластохинона, который через линкерную цепь (C10) связан с остатком трифенилфосфина. Препарат является инновационным антиоксидантом (размер молекулы - около 1,5 нм), который нейтрализует активные формы кислорода в митохондриях (в т. ч. клеток конъюнктивы и слезных желез), адресно проникая через их мембраны и концентрируясь во внутреннем пространстве. При применении в низких (наномолярных) концентрациях ПДТФ проявляет высокую антиоксидантную активность, оказывая стимулирующее действие на процесс эпителизации роговицы, способствуя повышению стабильности слезной пленки, что нашло подтверждение в нашем исследовании по результатам теста Ширмера, пробы Норна и результатов окрашивания роговицы.

В начале исследования результаты лазерной КМР роговицы также выявили наличие клеток воспаления – дендритиформных макрофагов у пациентов обеих групп. Однако этот тип клеток не был зафиксирован у

пациентов, применявших препарат с ПДФ, уже через неделю после начала терапии, в отличие пациентов, применявших только препарат гипромеллозы. Этот факт свидетельствует о противовоспалительном эффекте препарата, содержащего ПДФ. Полученные данные сопоставимы с результатами применения циклоспорина А [181]. Возможно, это связано как с действием самого препарата на дендритоформные макрофаги, так и с реакцией клеток эпителия на уменьшение проявлений синдрома сухого глаза.

Кроме того, у пациентов, применявших препарат, содержащий ПДФ, наблюдалось транзientное увеличение размеров клеток поверхностного эпителия, что, возможно, связано с запуском компенсаторного защитного механизма клеток, однако, данный эффект требует дальнейшего изучения.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии ПДФ на структуры глазной поверхности даже при кратковременном его применении за счет его кератопротекторного и противовоспалительного действия.

3.2.3. Ход и структура нервных волокон роговицы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

В исследование включено 124 пациента (124 глаза) с диагнозом первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) I–IV ст. в возрасте от 33 до 75 лет. Пациенты получали консервативную терапию в виде инстилляций глазных капель. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев (30 глаз). Из исследования были исключены пациенты с перенесёнными оперативными вмешательствами на глазу, а также пациенты с перенесёнными заболеваниями переднего отрезка глаза в анамнезе.

Нервные волокна роговицы у всех пациентов с глаукомой были разнонаправлены, отмечена прерывистость их хода, визуализировали невромы. Плотность основных нервных стволов и их отростков, коэффициент

анизотропии, характеризующий извитость НВР, были ниже нормы, что, говорит о наличии чрезмерной извитости нервного волокна (рис. 20– 22). Средние значения коэффициентов анизотропии и симметричности НВР представлены в табл.6.

Таблица 6. Средние значения коэффициентов анизотропии и симметричности направленности НВР в норме и у пациентов с ПОУГ.

	Норма	ПОУГ I ст.	ПОУГ II ст.	ПОУГ III ст.	ПОУГ IV ст.
Kaniz	2,89±0,3	2,295±0,46	2,81±0,25	2,1±0,21	2,81±0,25
Ksym	0,93±0,03	0,93±0,02	0,92±0,02	0,91±0,03	0,94±0,03

По данным ряда работ отмечено возрастное изменение структуры НВР, которое заключалось в уменьшении коэффициента анизотропии и обратно пропорциональном увеличении коэффициента симметричности с возрастом. Таким образом, авторами выявлено увеличение патологической извитости и нарушение хода НВР с увеличением возраста [3, 4]. Данные изменения выявлены не у всех исследуемых, также они отличались по степени выраженности. Не удалось установить корреляции между характером количественных и качественных изменений нервных волокон по данным программы *Liner 1.2 S* и тяжестью глаукомного процесса.

Средние значения длины и плотности основных нервных стволов, а также их отростков представлены в табл. 7.

Таблица 7. Показатели длины и плотности основных стволов НВР и их отростков в норме и у пациентов с ПОУГ.

	Норма	ПОУГ I	ПОУГ II	ПОУГ III	ПОУГ IV
Длина основных НВР (мм/мм²)	71,1±4,9	71,4±4,9	74,1±4,5	76,1±5,2	56,3±4,3
Плотность основных НВР (волокну/мм²)	6,3±0,7	7,3±2,1	6,4±0,9	6,6±1,4	4,7 ±1,3
Длина отростков НВР (мм/мм²)	51,1±6,1	31,5±4,3	30,5±6,2	22,3±4,8	17,4±3,9
Плотность отростков НВР (волокну/мм²)	4,7±0,9	4,8±2,1	3,4±0,8	2,9±1,2	2,8±0,8
Количество клеток Лангерганса	9,5±1,5	14,6±2,0	17,4±1,8	16,7±2,5	17,4±2,5

В данной работе нами был использован анализ структуры нервного волокна с учётом его извитости (для этого были использованы коэффициенты анизотропии и симметричности направленности) и дополнительно — анализ длины и плотности как основных характеристик направленности и хода НВР, также отдельно была проанализирована структура воспалительных макрофагов (клеток Лангерганса) при различных стадиях глаукомного процесса.

Нами было отмечено, что степень извитости нервного волокна (коэффициенты анизотропии и симметричности НВР) зависят от стадии глаукомного процесса ($p < 0,05$, $r = 0,62$; $p < 0,05$, $r = 0,65$), но нами не выявлено корреляционных связей между уровнем ВГД, данными ОКТ ДЗН, показателей компьютерной периметрии и данных *ORA* с авторскими коэффициентами. Выявлены отрицательные корреляции средней силы между показателями длины основных нервных волокон и их плотности с данными периметрии (*MD* и *PSD*) ($r = 0,6$, $p < 0,005$; $r = 0,54$, $p < 0,005$; $r = 0,62$, $p < 0,005$; $r = 0,57$, $p < 0,005$), а также положительные корреляции средней силы с показателем ОКТ ДЗН (*RNFL thickness*) (по данным программы *Liner Calculate*) ($r = 0,62$, $p < 0,005$; $r = 0,59$, $p < 0,005$). Корреляций между стадией глаукомного процесса и длиной

основных НВР, их отростков, а также плотностью основных НВР и их отростков не выявлено.

Нами было выявлено не только увеличение количества и плотности клеток Лангерганса, но и увеличение длины их отростков. При этом нами обнаружена достоверная корреляция между стадией глаукомы и воспалительной реакцией роговицы ($p < 0,05$, $r = 0,63$). Рассматриваемая рядом авторов иммунная этиология процесса развития глаукомы [34, 37], помогает обосновать увеличение числа и плотности макрофагов при развитии ПОУГ. Возможно, имеет значение состав и кратность инстиллируемых препаратов, косвенно влияющих на состояние роговицы, также нельзя исключить увеличение воспалительной реакции, связанное с возрастными особенностями.

Изменение структуры нервных волокон роговицы возможно объяснить, в том числе, развитием глаукомной склеропатии и, как следствие, происходящим нарушением структуры фиброзной оболочки. В свою очередь роговица и её нервные волокна, являясь структурными элементами фиброзной оболочки, претерпевают последующие изменения, которые выражаются, в том числе, в нарушении хода и структуры НВР.

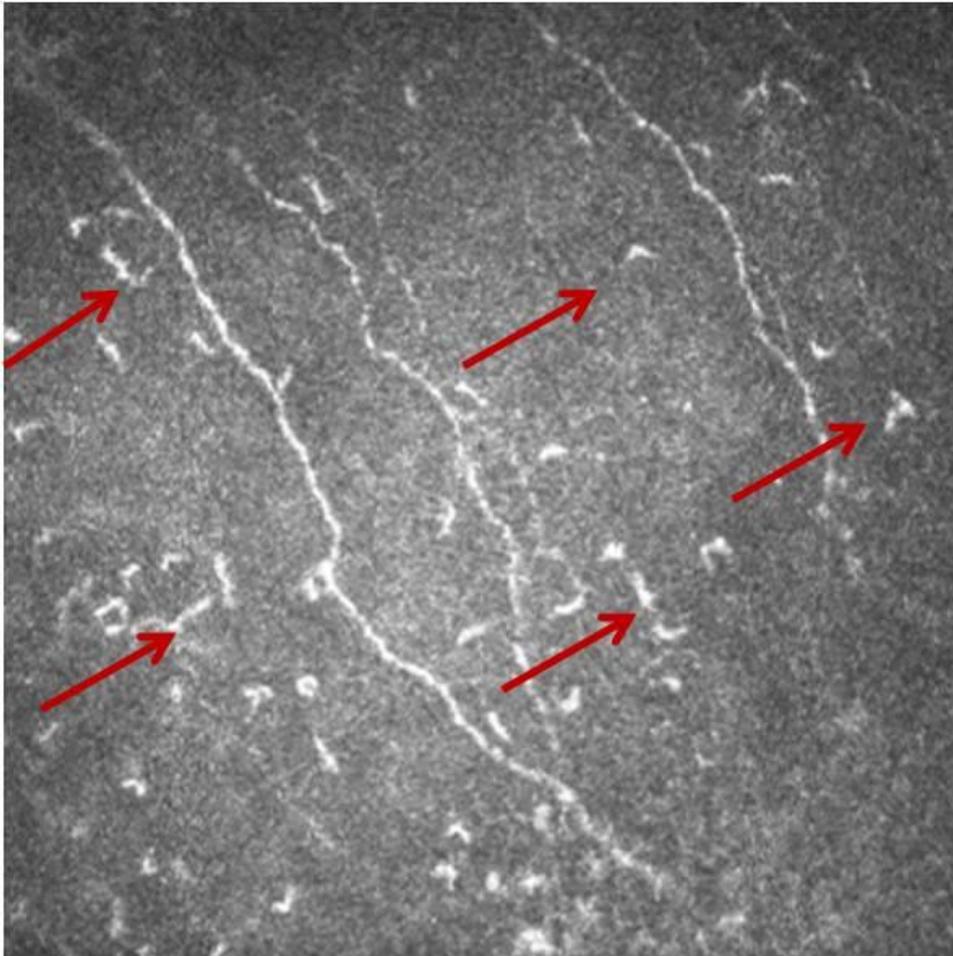


Рис. 20. Данные конфокальной микроскопии роговицы. Отмечаем уменьшение длины и плотности НВР, а также увеличение количества воспалительных макрофагов (клеток Лангерганса). Клетки Лангерганса обозначены стрелками.

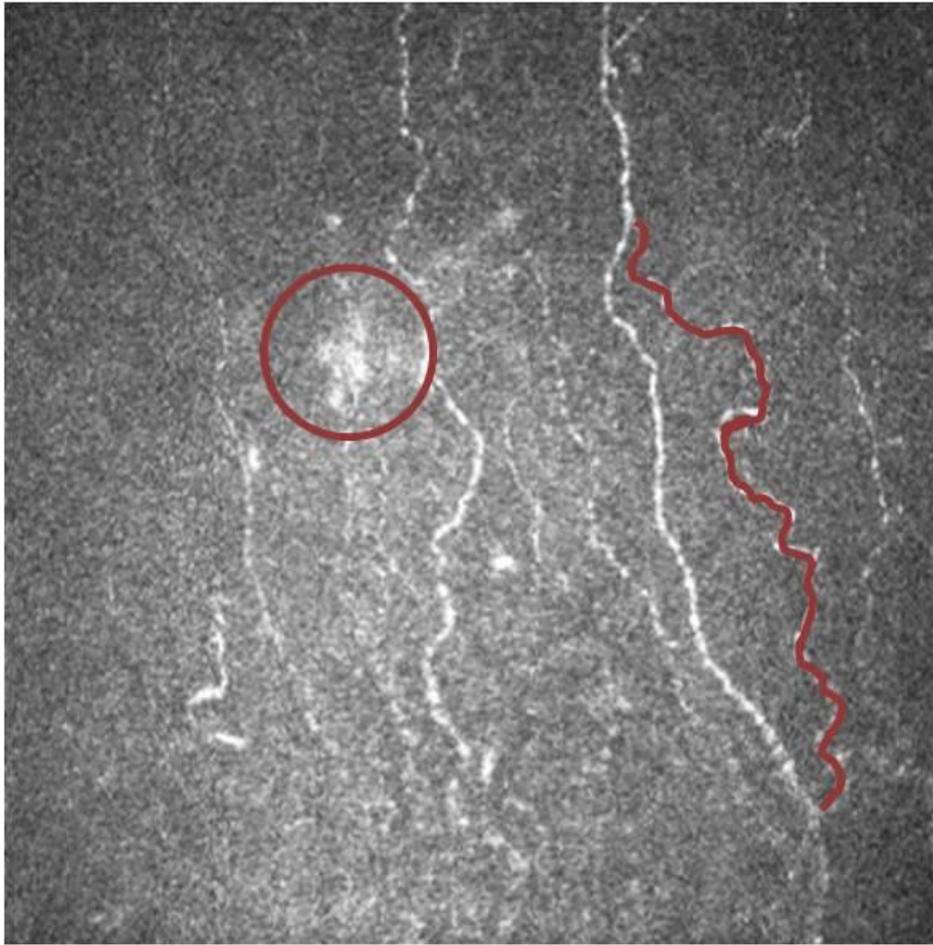


Рис. 21. Данные конфокальной микроскопии роговицы. Неврома в центре круга, обозначена чрезмерная извитость нервного волокна (волнистая линия по ходу нерва).

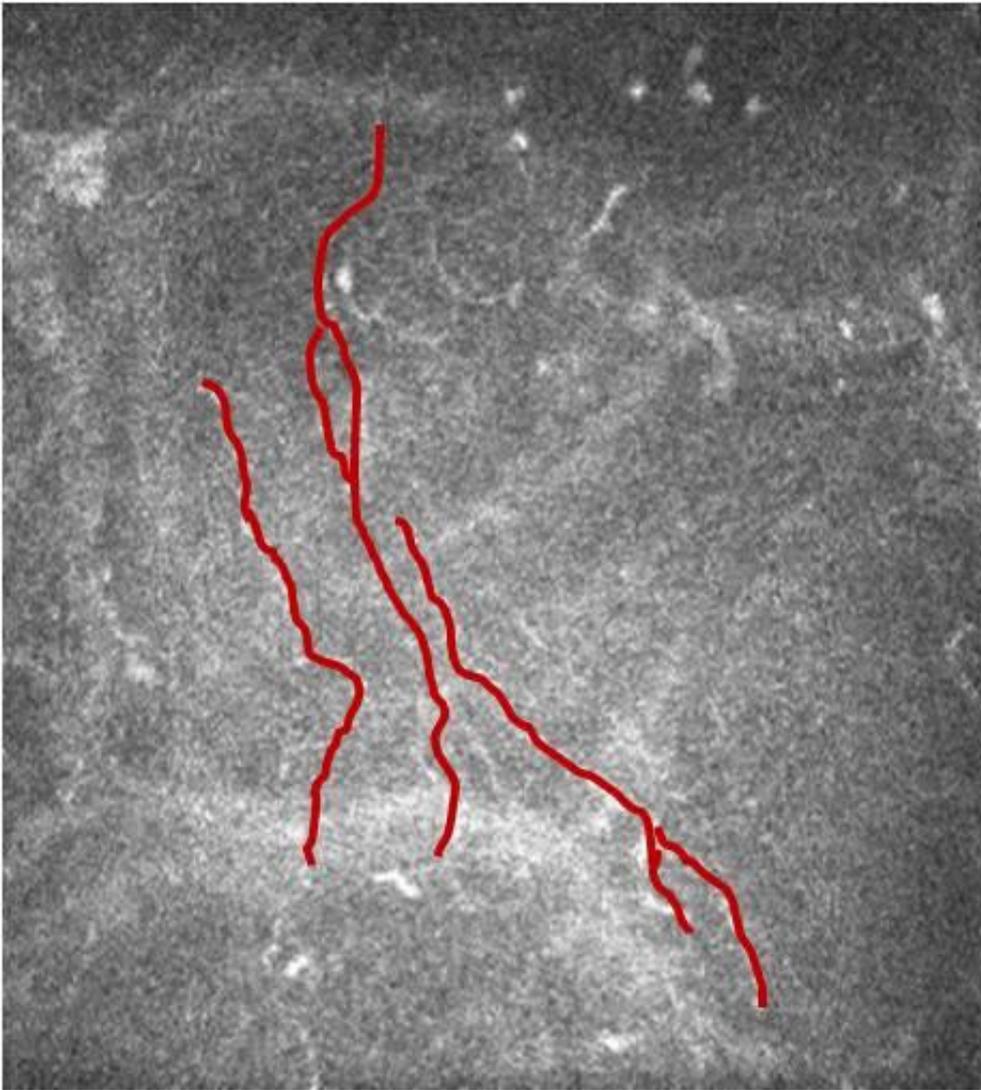


Рис. 22. Данные конфокальной микроскопии роговицы. Отмечаем уменьшение количества НВР, их утончение и увеличение извитости (НВР выделены цветом).

3.2.4. Ход и структура нервных волокон роговицы у пациентов с вирусным увеитом

В основную группу исследования были включены 23 пациента (23 глаза) с диагностированным односторонним герпесвирусным увеитом (хориоретинит), возраст которых варьировал от 18 до 79 лет. Контрольная группа была представлена 19 здоровыми добровольцами (38 глаз) в возрасте от 20 до 75 лет. Кроме этого, были обследованы парные глаза лиц основной группы.

Клинически увеит в основной группе проявлялся ощущением затуманенности и объективным снижением остроты зрения, 7 пациентов предъявляли жалобы на боли по ходу тройничного нерва, а в одном случае имели место герпетические высыпания по ходу веточек тройничного нерва. Кроме того, у 11 из 23 пациентов основной группы в анамнезе отмечен эпизод кератита, который был верифицирован как герпетический на основании типичной клинической симптоматики (древовидный или дисковидный кератит) и результатов лечения (улучшение на фоне проводимой противовирусной терапии).

В результате лабораторного исследования на фоне симптомов увеита было выявлено многократное по сравнению с нормой увеличение титров анти-тел к герпесвирусам: высокие титры антител (иммуноглобулины класса G) к ЦМВ были выявлены в 6 случаях (значения титра антител составили от 96,7 до 2283 Ед/мл), к ВПГ-1 — в 4 (от 113,4 до 1839 Ед/мл), к ВПГ-2 — в 3 (от 91,7 до 1600 Ед/мл), к ВЭБ — в 3 (от 67,9 до 1904 Ед/мл) и к ВЗВ — в 2 (от 124,4 до 2985 Ед/мл). При этом в подавляющем большинстве наблюдений (19 глаз) имелось увеличение титра антител сразу к нескольким типам вируса (так называемая смешанная вирус-вирусная микст-инфекция). Необходимо отметить, что многократное увеличение указанного титра антител не является признаком активного вирусного процесса в организме (тем более что увеличение титра иммуноглобулинов класса М не было зафиксировано ни в одном случае), однако высокие титры иммуноглобулинов класса G свидетельствуют о наличии активной реакции иммунитета на вирусную инфекцию в организме.

В ряде случаев (при лабораторной верификации ЦМВ, ВПГ-1 и ВПГ-2) определяли авидность антител класса Ig G к указанным типам вирусов, что позволило косвенно оценить давность воспалительного процесса и сроки инфицирования.

По данным КМР в субэпителиальном слое роговицы в большинстве случаев (18 глаз) обнаружили значительное увеличение числа дендритных макрофагальных клеток (рис. 23, 24). Исходя из данных литературы, присутствие

ТАКИХ КЛЕТОК МОЖЕТ СВИДЕТЕЛЬСТВОВАТЬ О НАЛИЧИИ АКТИВНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА.

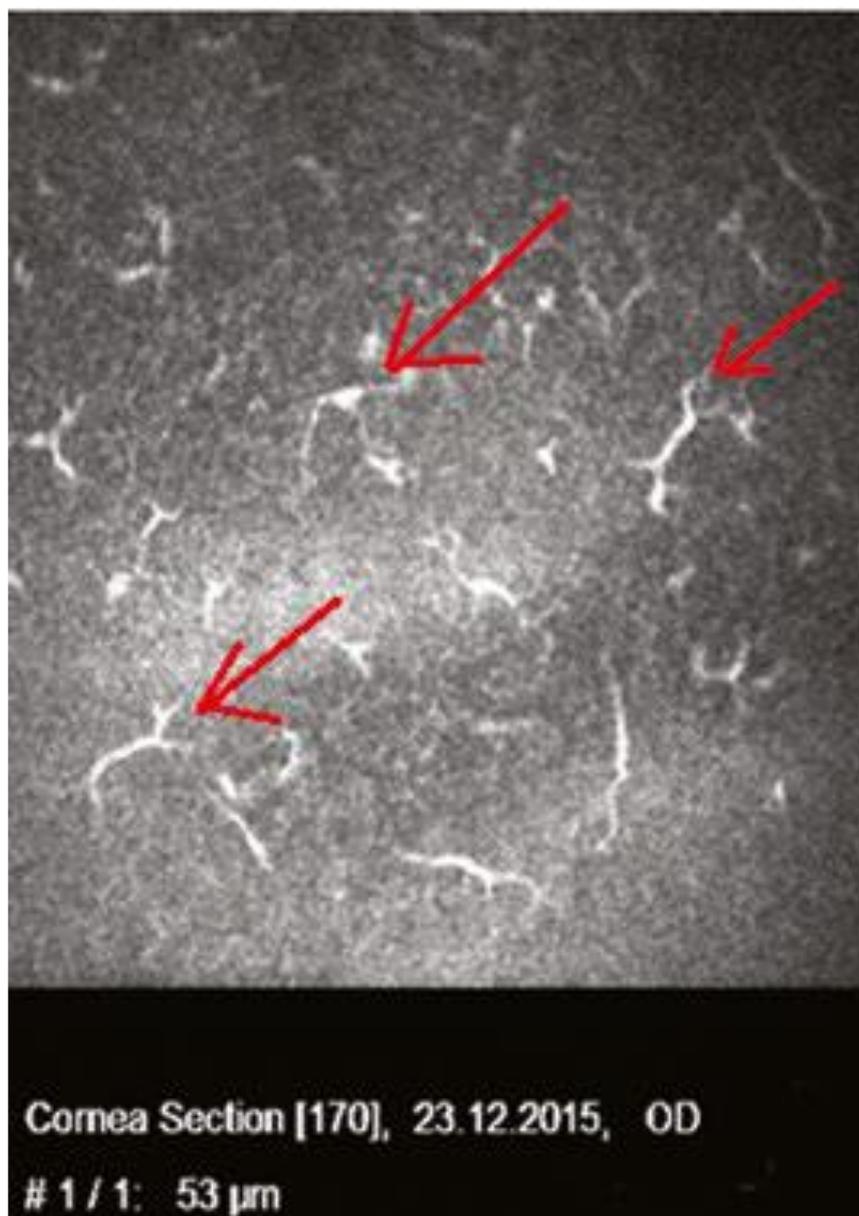


Рис. 23. Результаты лазерной конфокальной микроскопии субэпителиального слоя роговицы на фоне вирусного увеита. Красными стрелками обозначены макрофагальные клетки Лангерганса.

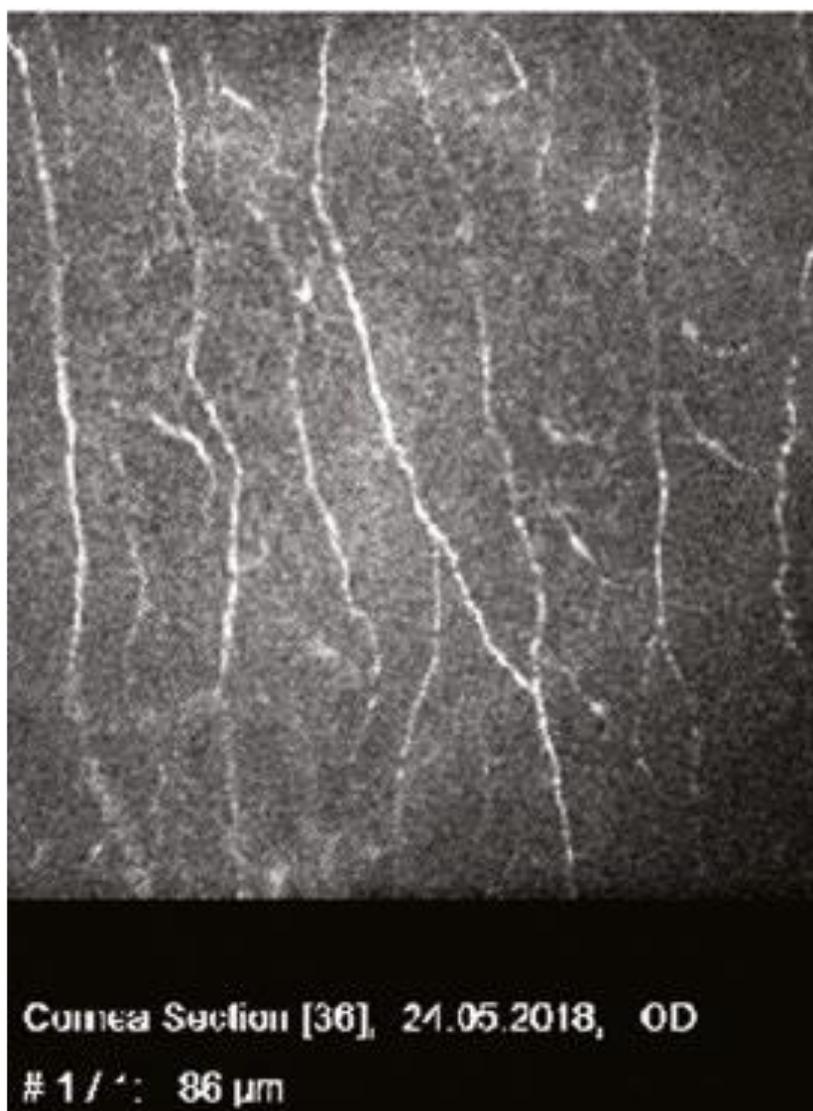


Рис. 24. Результаты лазерной конфокальной микроскопии субэпителиального слоя роговицы в контрольной группе. Клетки Лангерганса в центральной зоне отсутствуют, НВР вытянутые и относительно однонаправленные.

В норме клетки Лангерганса присутствуют в субэпителиальном слое роговицы и имеют короткие дендритические отростки (от 2 до 5), их количество увеличивается по мере приближения к лимбу. По разным данным, в центральной зоне роговицы число КЛ может достигать в среднем 14 кл/мм^2 (при этом часто КЛ могут отсутствовать), в то время как на периферии в районе лимба — 62 кл/мм^2 .

Количество и длина отростков макрофагальных КЛ были весьма изменчивыми. Чем активнее был воспалительный процесс, тем более длинные

отростки визуализировали у дендритических макрофагов и тем толще были сами макрофаги. В среднем число отростков варьировало от 3 до 6. В 5 случаях КЛ вообще не удалось визуализировать, что, возможно, объясняется положительным результатом проведенной непосредственно перед исследованием иммуносупрессорной и гормональной терапиями. В остальных случаях число КЛ в центральной зоне роговицы варьировало в среднем от 30 до 60, в то время как на периферии значительно превышало 70 кл/мм².

Ход и структура НВР у пациентов основной группы также были явно изменены: обнаружены повышенная рефлексивность и «четкообразность», а также наличие дугообразной деформации стромальных нервных волокон (рис. 25—27), чего не наблюдали в контрольной группе. При этом все НВР были существенно извиты — авторские коэффициенты, используемые для анализа извитости НВР, а именно коэффициенты анизотропии и симметричности направленности НВР, составили в среднем $2,07 \pm 0,2$ и $0,9 \pm 0,1$, в то время как аналогичные показатели контрольной группы — $3,07 \pm 0,1$ и $0,8 \pm 0,02$ соответственно. НВР контактировали друг с другом, формируя фигуру, приближенную по форме к кругу.

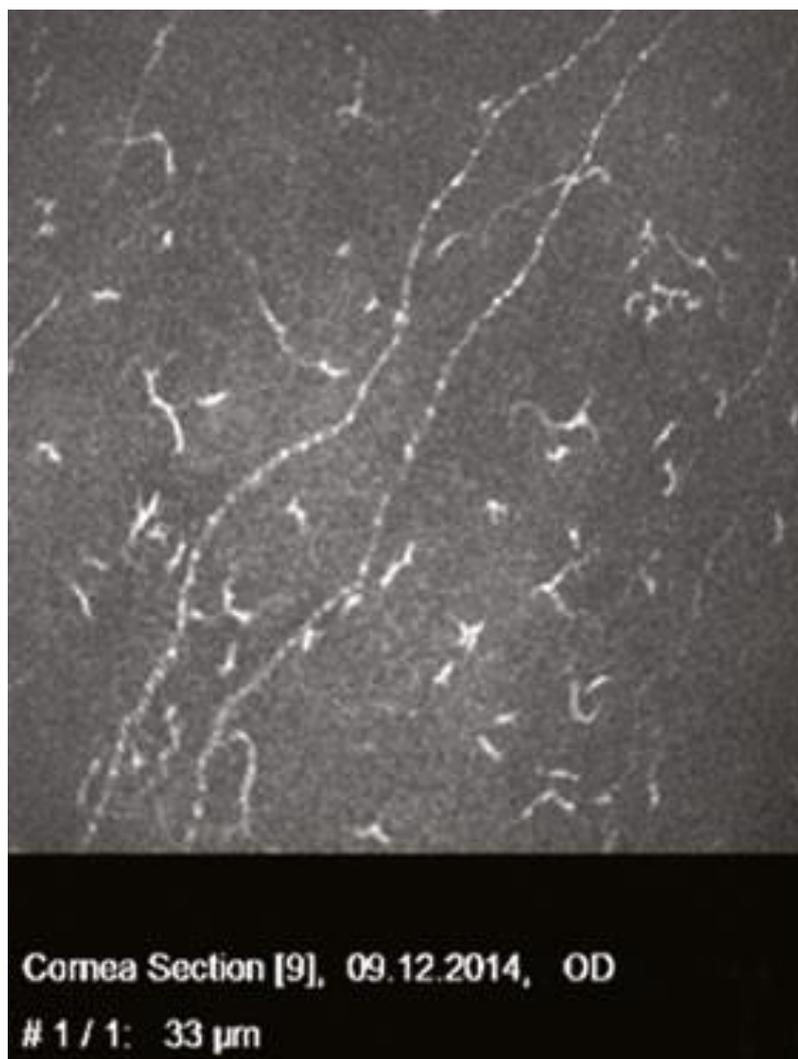


Рис. 25. Данные конфокальной микроскопии субэпителиального слоя роговицы. Увеличение извитости НВР и их четкообразность на фоне большого количества клеток Лангерганса.

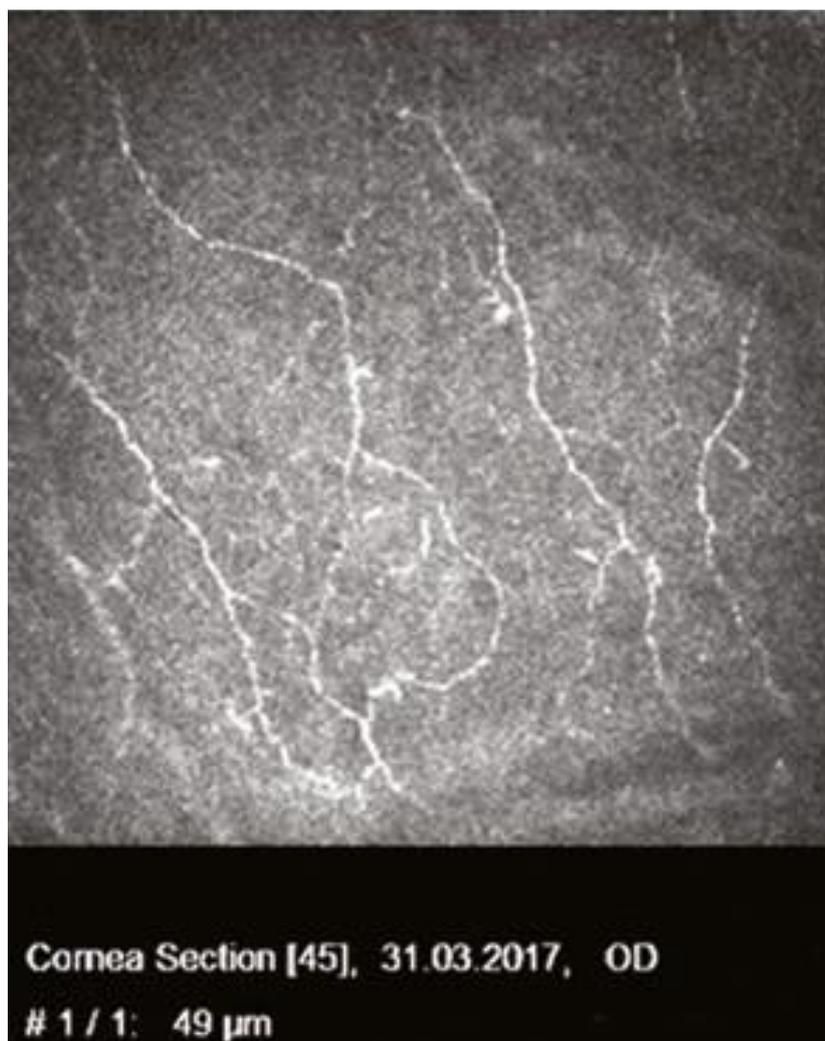
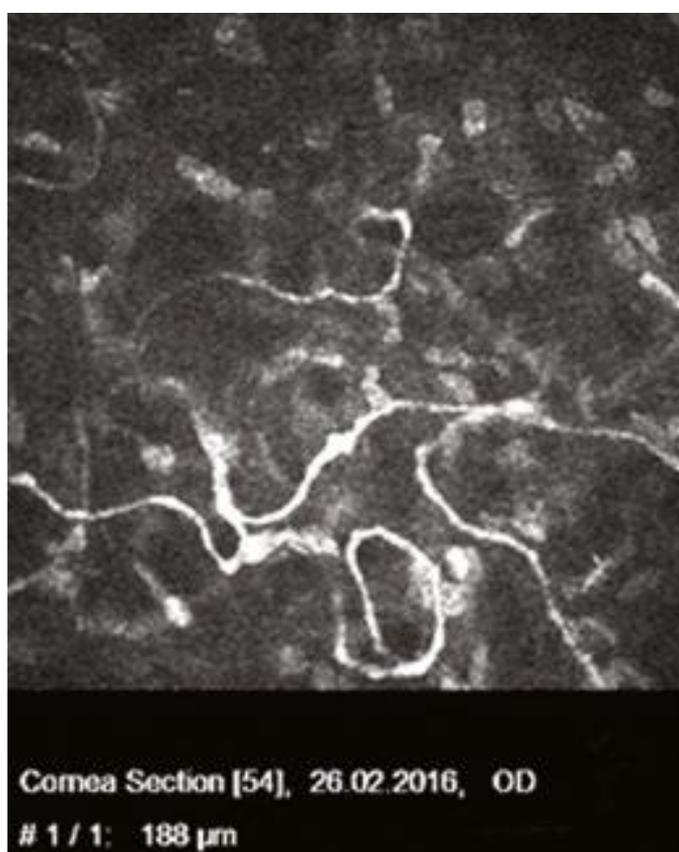


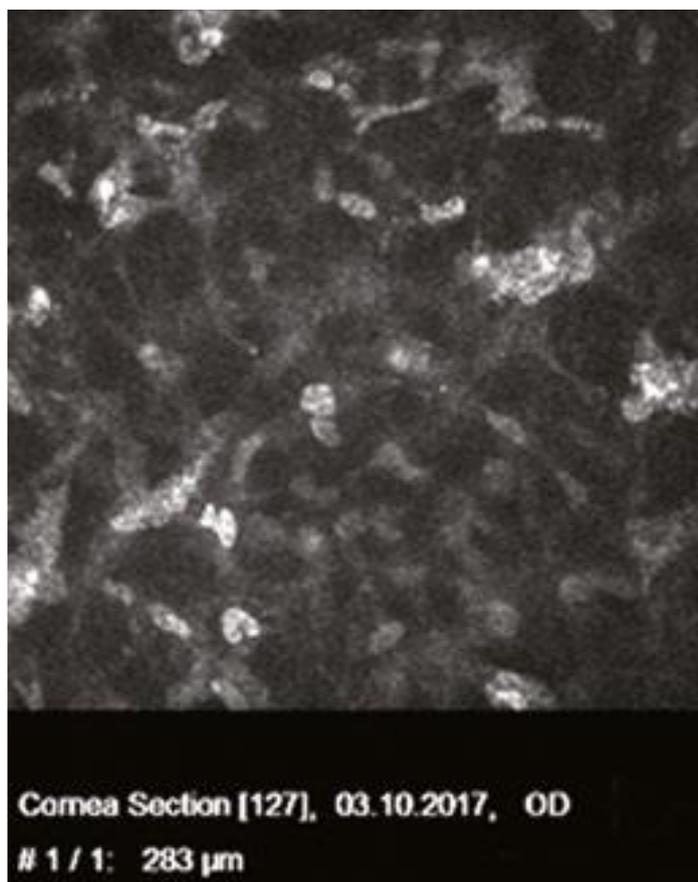
Рис. 26. Данные конфокальной микроскопии субэпителиального слоя роговицы. Выраженная извитость НВР, наглядно показана склонность НВР к замыканию друг с другом, формированию при этом фигуры с округлыми контурами.

Интересным представляется факт изменения хода и структуры НВР и появления КЛ в центральной зоне роговицы парного глаза, на котором клинические проявления увеита отсутствовали, однако число клеток Ланггеранса в этих случаях было существенно меньшим. Изменение хода и структуры НВР может быть объяснено нейротропными свойствами герпес-вирусов, которые, как известно, в первую очередь поражают нервные клетки. В связи с этим изучение периферических нервных волокон в качестве потенциальных маркеров активности воспалительного процесса представляется перспективным направлением исследований [110, 160, 279].

Появление и/или увеличение в роговице числа КЛ можно расценивать как закономерное явление, исходя из известного факта активации иммунной системы при вирусной инфекции. Аналогичные изменения мы обнаружили и у пациентов с наличием подтвержденного *HLA-B27* увеита. У таких пациентов, в ряде случаев при отсутствии типичной клинической симптоматики находили явные признаки воспалительной реакции (значительное увеличение плотности и длины отростков клеток Лангерганса), что, в свою очередь, позволяло начинать своевременную патогенетически обоснованную терапию, не взирая на отсутствие клинической симптоматики увеита на глазу.



A



Б

Рис. 27 А и Б. Данные конфокальной микроскопии средней стромы роговицы. А— дугообразная деформация стромального нервного волокна на фоне вирусного увеита; Б — нормальная картина распределения кератоцитов в средней строме, НВР не визуализируются.

Как известно, только клинической картины увеита недостаточно для достоверного определения природы воспаления — наиболее доказательным методом лабораторной диагностики этиологии воспалительного процесса остается метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Несмотря на некоторые недостатки (зависимость чувствительности от количества исследуемого субстрата, в некоторых случаях сложности получения последнего, затратность), метод имеет высокую чувствительность и специфичность диагностики увеитов.

Однако при этом возможно обнаружение сразу нескольких штаммов герпес-вирусов в одном глазу и получение перекрестных ложноположительных результатов, что осложняет верификацию возбудителя [171, 308]. В практическом отношении это означает, что положительный результат ПЦР-диагностики может быть и при отсутствии вирусной инфекции, отрицательный — наоборот, не

позволяет исключить вирусную этиологию воспалительного процесса.

Полученные в настоящем исследовании предварительные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения состояния роговицы (в частности, изменений хода и структуры НВР, а также наличия дендритиформных КЛ) с помощью лазерной КМР при увеитах различной этиологии и потенциального использования этих морфологических изменений в качестве диагностического маркера воспаления увеального тракта. К основным критериям оценки состояния роговицы при вирусных увеитах можно отнести повышенную извитость НВР, увеличение размеров и числа отростков КЛ. Для обоснованного включения метода лазерной КМР в алгоритм диагностики вирусных увеитов требуются проведение дальнейших исследований, включающих комплексное применение диагностических методов, необходимых для верификации вирусного увеита, детальный анализ анамнеза и клинической картины заболевания.

3.2.5. Ход и структура нервных волокон роговицы у пациентов с эпителиальной дистрофией роговицы. Клинико- морфологические характеристики эпителиальной дистрофии роговицы (клинические наблюдения)

Нами было обследовано 10 случаев ДЭБМ. В качестве демонстрации нарушения хода и структуры НВР, а также остальных слоев роговицы, нами приведены два наиболее показательных клинических примера.

Клиническое наблюдение 1

Пациент К. 33 года, обратился в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» с целью лазерной коррекции миопии. По данным анамнеза отмечено увеличение величины астигматизма на левом глазу в течение последних 2 лет.

Результаты визометрии с коррекцией:

OD= 0,3 sph -1,0 cyl -0.75 ax 60=1,0

OS=0,1 sph -2,5 cyl -1.5 ax 170=0,8

Обращает внимание снижение максимальной корригированной остроты зрения на левом глазу. По данным авторефкератометрии астигматизм был роговичным, однако отмечена вариабельность его величины на левом глазу в пределах 1,5 – 2,5 дптр при повторных исследованиях.

Данные рефрактометрии:

1-ое измерение	OD sph -1.5 cyl- 0.5 ax 51°	OS sph -3.0 cyl -1.5 ax 5н
2-ое измерение	sph -1.0 cyl- 0.75 ax 61°	sph -2.5 cyl -2.25 ax 3н
3-е измерение	sph -1.75 cyl- 0.25 ax 49°	sph -2.25 cyl -2.5 ax 4н

Данные кератометрии:

OD 42.12 ax 19°	OS 41.87 ax 168°
43.00 ax 109°	44.37 ax 78°

При биомикроскопии изменений роговицы правого глаза не выявлено. В эпителиальном слое роговицы левого глаза отмечены изменения в виде тонких линий, формирующих географический рисунок (рис.28). Необходимо отметить, что малые размеры и «слабая» интенсивность подобных изменений требуют определенной тщательности проведения биомикроскопического исследования с использованием различных вариантов освещения. В то же время при оптической когерентной томографии роговицы (прибор *RTVue-100 Optovue Inc* с роговичным модулем) каких-либо патологических изменений выявлено не было (рис. 29).

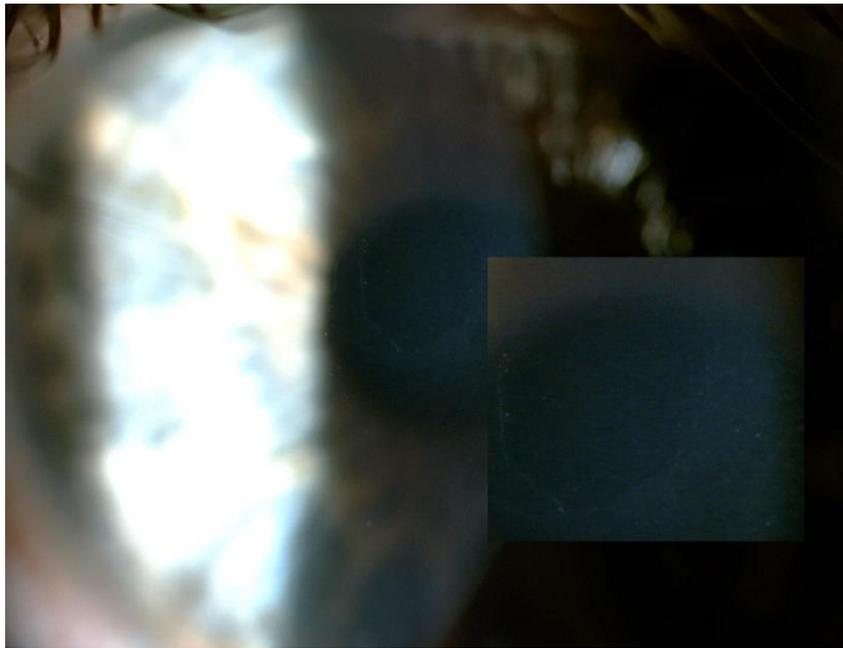
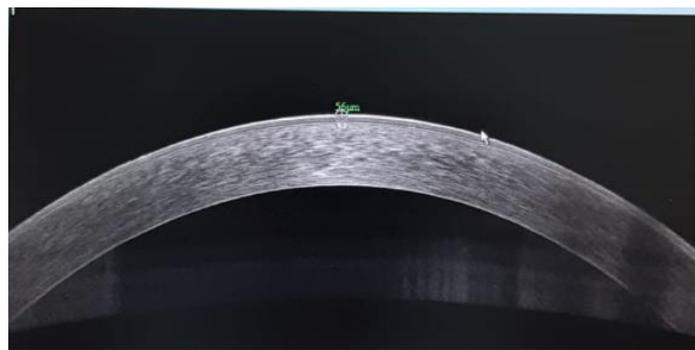
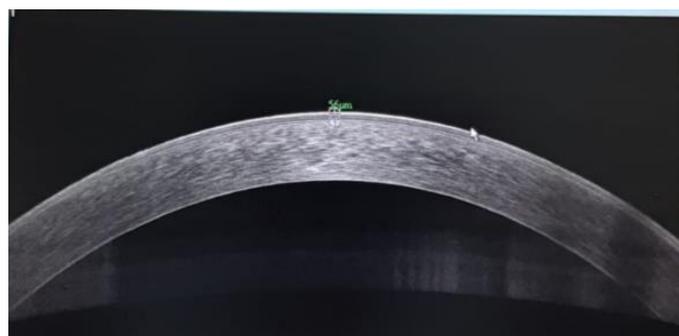


Рис. 28. Биомикроскопическая картина роговицы левого глаза (объяснения в тексте).



А



Б

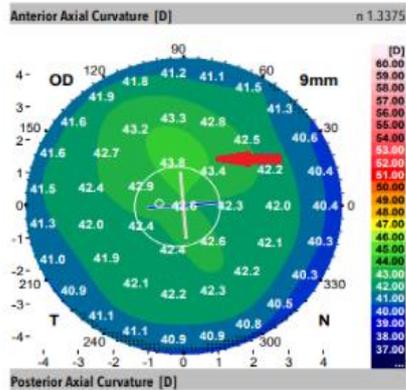
Рис. 29. Результаты оптической когерентной томографии роговицы правого и левого глаза (А и Б, соответственно).

Кератотопографическое исследование и aberрометрия были проведены с помощью сканирующего топографа *Galilei G6 (Ziemer group)*.

При кератотопографическом исследовании выявлены элементы неправильного астигматизма передней и задней поверхностей роговицы (зоны иррегулярной рефракции обозначены стрелками), более выраженные на левом глазу (возможное объяснение variability значений авторефкератометрии) (рис.30).

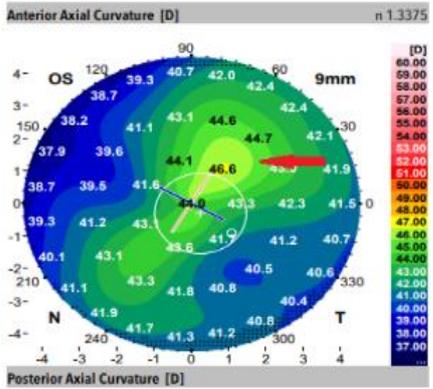
Числовые значения основных индексов, характеризующие регулярность поверхности роговицы (KPI , $Kprob$), на левом глазу также существенно превышали среднестатистические значения в популяции (выделено цветом). Анализ абберационной картины роговицы выявил увеличение абсолютных значений аббераций низших (АНП) и высших порядков (АВП), а также значений среднеквадратичного отклонения волнового фронта пациента за счет АНП (1 и 2 порядка) и АВП (с 3 по 6 порядок) ($RMS Total$), по сравнению со среднестатистическими значениями анализируемых параметров в популяции (рис.31). Четко прослеживается положительная корреляция значений аббераций и иррегулярности роговицы.

SW V6.4.1



SimK			n 1.3375		
SimK	42.84D		R	7.88mm	
Flat SimK	42.46D	5°	R1	7.95mm	
Steep SimK	43.22D	95°	R2	7.81mm	
Astig	0.76D	95°	e ² (-Q)	0.27	
Anterior Axial Curvature Zones					
n 1.3375					
Central	42.86D	7.87mm			
Mid	42.34D	7.97mm			
Periph	40.88D	8.26mm			
Kmax	43.88D	7.69mm	location x,y	-0.19mm 1.39mm	
Posterior Axial Curvature					
Mean K	-6.11D		R	6.54mm	
Flat K	-5.91D	171°	R1	6.77mm	
Steep K	-6.32D	81°	R2	6.33mm	
Astig	-0.41D	81°	e ² (-Q)	0.19	
Pachymetry					
o Thinnest	564µm		x,y	-0.70mm 0.06mm	
Central	574µm		CCT	566µm	
Mid	616µm				
Periph	686µm		Corneal Vol.	32.2mm ³	
Total Corneal Power IOL (Ray Traced)					
Mean TCPIOL	41.91D		Central	41.84D	
Flat TCPIOL	41.64D	15°	Mid	42.34D	
Steep TCPIOL	42.18D	105°	Periph	42.40D	
Astig	0.54D	105°			
Anterior Chamber and Biometry					
WTW, N-T	12.34mm		Mean Angle	35.3°	
ACV	148mm ³		Kappa Dist	0.18mm	
AQD	3.21mm		ASL endo	n/a	
+ Pupil Diam	2.44mm		location x,y	-0.18mm -0.03mm	
Corneal Shape Asymmetry					
KPI	0.0%		Kprob	1.9%	
CLMlaa	1.18D		PPK	1.9%	
Exam Label and Notes					

SW V6.4.1



SimK			n 1.3375		
SimK	43.81D		R	7.70mm	
Flat SimK	42.31D	150°	R1	7.98mm	
Steep SimK	45.32D	60°	R2	7.45mm	
Astig	3.01D	60°	e ² (-Q)	1.24	
Anterior Axial Curvature Zones					
n 1.3375					
Central	43.94D	7.68mm			
Mid	42.07D	8.02mm			
Periph	40.45D	8.34mm			
Kmax	46.57D	7.25mm	location x,y	0.80mm 1.02mm	
Posterior Axial Curvature					
Mean K	-6.03D		R	6.64mm	
Flat K	-5.77D	154°	R1	6.93mm	
Steep K	-6.28D	64°	R2	6.37mm	
Astig	-0.51D	64°	e ² (-Q)	0.79	
Pachymetry					
o Thinnest	576µm		x,y	1.07mm -0.90mm	
Central	589µm		CCT	584µm	
Mid	621µm				
Periph	685µm		Corneal Vol.	32.5mm ³	
Total Corneal Power IOL (Ray Traced)					
Mean TCPIOL	43.07D		Central	43.10D	
Flat TCPIOL	41.61D	150°	Mid	42.11D	
Steep TCPIOL	44.52D	60°	Periph	42.05D	
Astig	2.91D	60°			
Anterior Chamber and Biometry					
WTW, N-T	12.27mm		Mean Angle	35.6°	
ACV	146mm ³		Kappa Dist	0.38mm	
AQD	3.24mm		ASL endo	n/a	
+ Pupil Diam	2.46mm		location x,y	0.24mm -0.30mm	
Corneal Shape Asymmetry					
KPI	20.9%		Kprob	32.8%	
CLMlaa	2.16D		PPK	13.6%	
Exam Label and Notes					

Рис. 30. Результаты топографического исследования рефракции роговицы (объяснения в тексте).

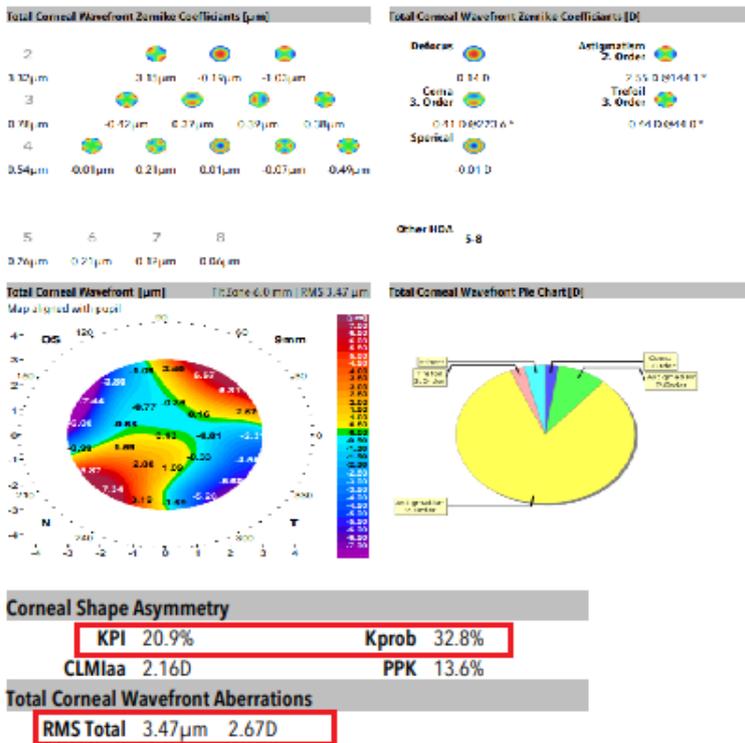
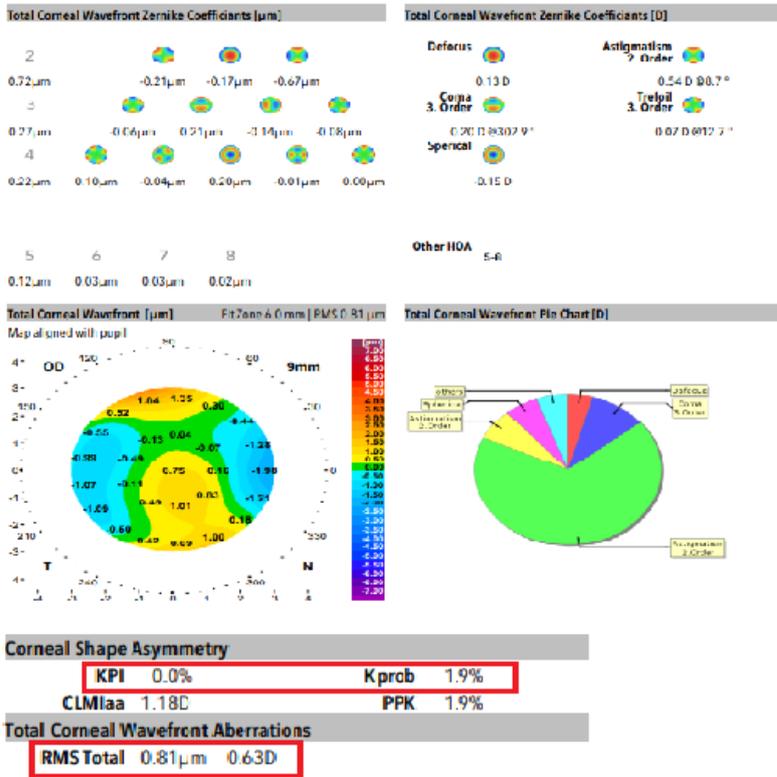
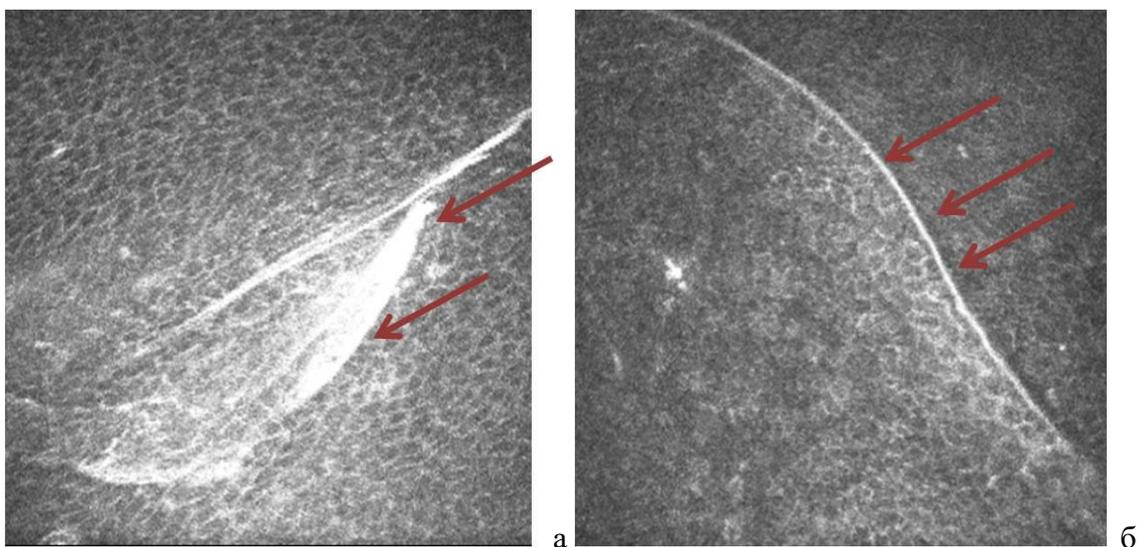


Рис. 31. Результаты aberрометрии правого и левого глаза (объяснения в тексте).

Особый интерес представляют результаты лазерной сканирующей конфокальной микроскопии (прибор *HRT III* с роговичным модулем *Cornea Rostock, Heidelberg, Germany*). Помимо характерных линейных и округлых гиперрефлективных структур, свидетельствующих об изменениях базальной мембраны (рис.32 а,б,в), были выявлены отложения гиперрефлектирующих непрозрачных депозитов в базальном слое эпителия роговицы (рис.32 г).

Обращает на себя внимание изменение структуры суббазального нервного сплетения (рис.32 д). При ДЭБМ заметно меняется архитектура эпителиальных нервных волокон роговицы, которые становятся извитыми и разнонаправленными, при этом снижается плотность эпителиальных нервов без изменения стромальных нервов.

Кроме этого в строме роговицы визуализировали активные кератоциты и множественные стрии (рис.32 е). Следует отметить, что аналогичные изменения по данным КМР были выявлены и на парном, клинически «интактном» глазу (рис. 33).



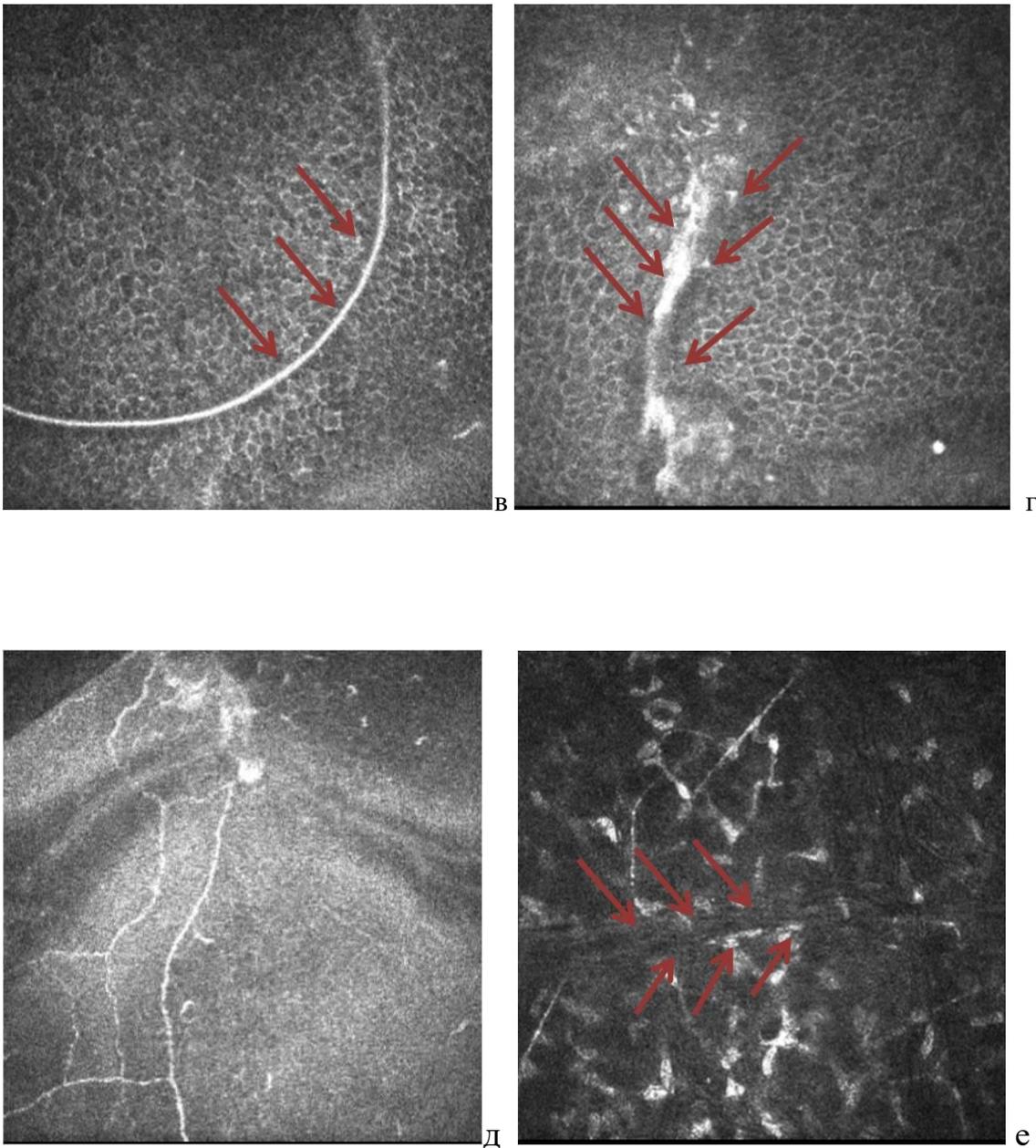
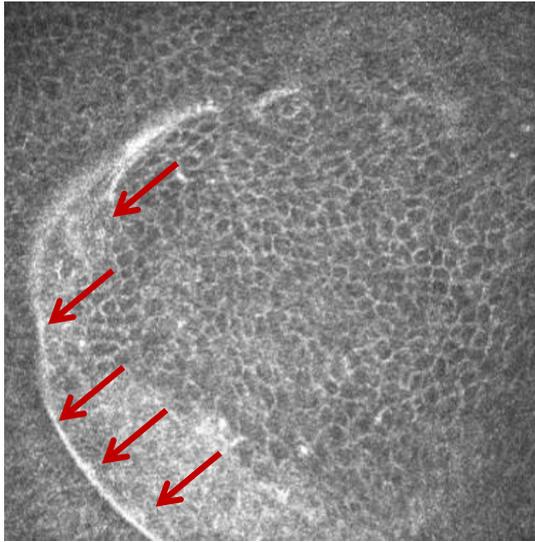
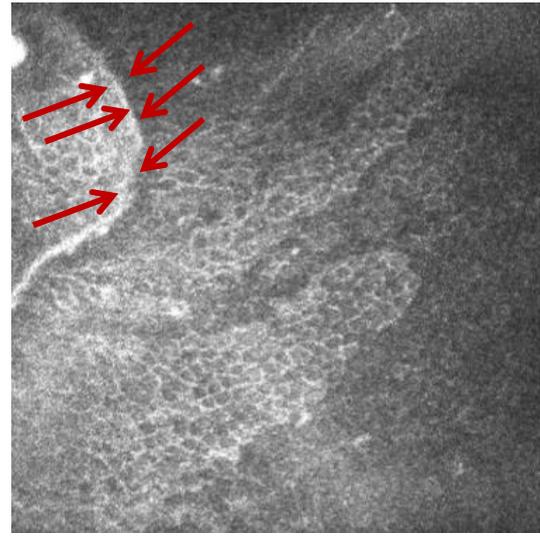


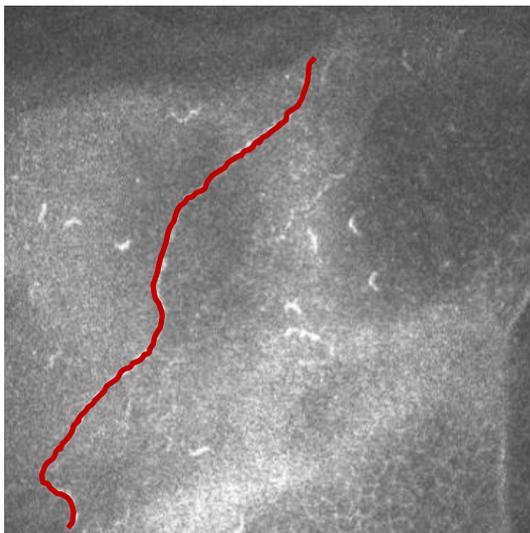
Рис. 32. Результаты конфокальной микроскопии роговицы левого глаза: а,б,в - гиперрефлектирующие прямые и овальные полосы в слое базального эпителия роговицы (обозначено стрелками); г - отложения гиперрефлектирующих непрозрачных депозитов в базальном слое эпителия роговицы (обозначено стрелками); д - субэпителиальные нервные волокна роговицы, определяется выраженная извитость, нарушение хода и структуры НВР; е - наличие активированных кератоцитов, «стрий» (обозначены стрелками).



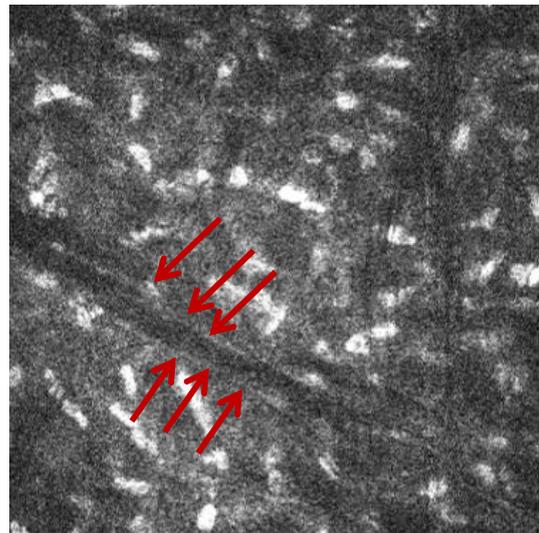
а



б



в



г

Рис. 33. Результаты конфокальной микроскопии роговицы правого глаза: а - гиперрефлектирующие овальные полосы в слое базального эпителия роговицы (обозначено стрелками) на фоне четких границ и относительного полиморфизма ближайших клеток переднего эпителия; б - гиперрефлектирующие овальные полосы в слое базального эпителия роговицы (обозначено стрелками), отложения гиперрефлектирующих непрозрачных депозитов в базальном слое эпителия роговицы; в - субэпителиальные нервные волокна роговицы (выделено цветом); извитость, нарушение хода и структуры НВР, количество нервных волокон существенно снижено; г - наличие активированных кератоцитов, «стрий» («стрии» обозначены стрелками).

Таким образом, несмотря на то, чтостораживающие в отношении наличия дистрофии роговицы признаки (данные биомикроскопии и подозрение на иррегулярность рефракции) были выявлены лишь на левом глазу, результаты конфокальной микроскопии позволили установить двусторонний характер изменений поверхностных слоев роговицы, которые, на наш взгляд, следует расценивать как ДЭБМ. Возвращаясь к основной причине обращения пациента, было необходимо решить вопрос о целесообразности лазерной коррекции зрения.

Согласно данным литературы, выполнение эксимерлазерной коррекции аметропий методами с формированием роговичного лоскута или линтикулы (*LASIK*, *FemtoLASIK*, *SMILE*) при наличии эпителиальной дистрофии роговицы может приводить как к интра-, так и послеоперационным осложнениям, а именно рецидивирующим эрозиям роговицы, что значительно увеличивает период зрительной реабилитации и снижает функциональные результаты лечения. В то же время имеются данные об эффективности и безопасности выполнения эксимерлазерной коррекции методами *PRK* и *LASEK* при наличии ДЭБМ. Исходя из этого в данном случае пациенту было рекомендовано выполнение лазерной коррекции методом *LASEK*.

Клиническое наблюдение 2.

Пациент Б. 31 год, обратился в институт с жалобами на снижение зрения преимущественного левого глаза, периодически возникающее затуманивание изображения перед глазами, левостороннее монокулярное двоение. Предшествующих травм и операций на роговице не было.

Результаты визометрии с коррекцией:

OD= 0,3 sph 1,0 cyl -5.0 ax180=0,9

OS=0,2 sph 3,0 cyl -8.0 ax180=0,5

При проведении авторефрактокератометрии выявлена вариабельность показателей рефракции обоих глаз и невозможность проведения кератометрии левого глаза. Полученные данные первоначально были расценены как признаки кератоконуса.

Данные рефрактометрии:

1-ое измерение OD sph 0.75 cyl- 5.75 ax 179°	OS sph 3.0 cyl -11.75 ax 4°
2-ое измерение sph 0.75 cyl- 5.75 ax 178°	sph 3.5 cyl -11.5 ax 1°
3-е измерение sph 0.75 cyl- 5.75 ax 178°	sph 3.25 cyl -11.25 ax 1°

Данные кератометрии:

OD 41.51 ax 176°	OS измерение не выполнено
46.42 ax 86°	

При биомикроскопии в эпителии роговицы обнаружены двусторонние, асимметричные линии по типу географической карты. На левом глазу в парацентральной зоне обнаружено субэпителиальное белесоватое, очаговое помутнение, распространяющееся в поверхностные стромальные слои роговицы. Наличие помутнения в поверхностных слоях роговицы левого глаза было подтверждено результатами щелевого сканирования на проекционном топографе *Galilei* (рис. 34).

В результате топографического исследования рефракции роговицы выявлены элементы иррегулярности передней и задней поверхностей роговицы, не характерные для кератоконуса (рис.35). Индексы асимметрии роговицы (*KPI, Kprob*) достаточно высокие как на правом, так и на левом глазу (выделено цветом). По данным aberрометрии отмечено существенное увеличение значений АНП, АВП, особенно на левом глазу, коррелирующее со степенью иррегулярности передней и задней поверхности роговицы (рис.36).

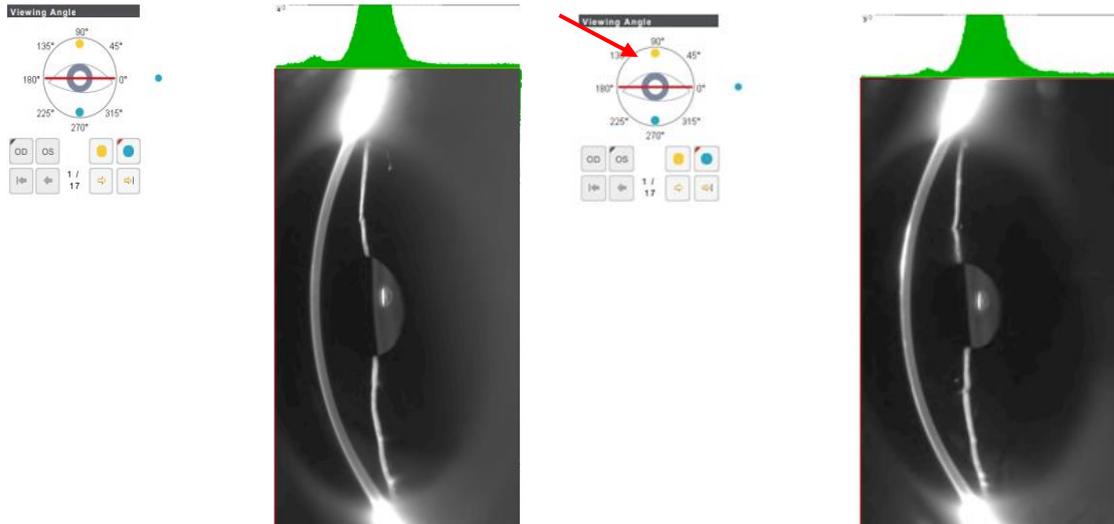
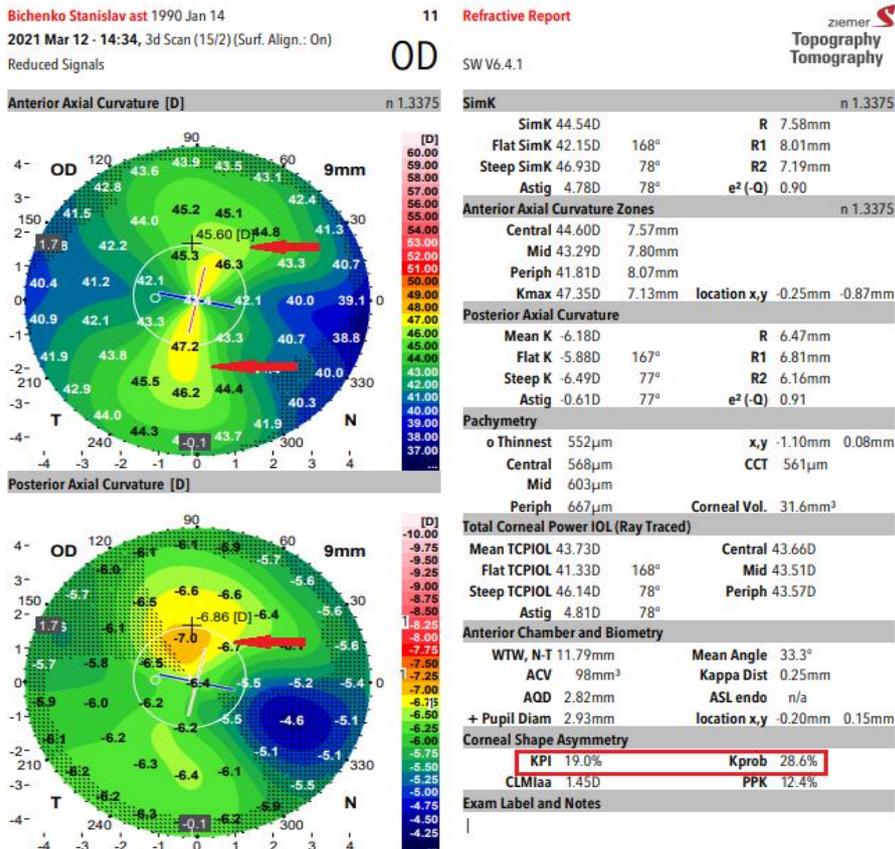


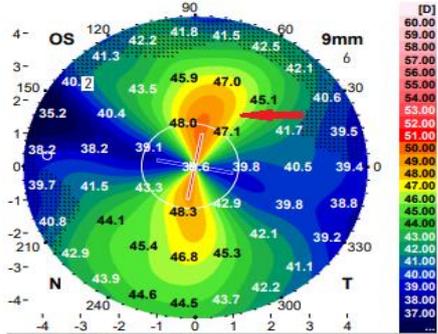
Рис.34. Профиль роговицы правого и левого глаза (сканирующий кератотопограф Galilei) (стрелкой обозначено помутнение поверхностных слоев роговицы левого глаза).



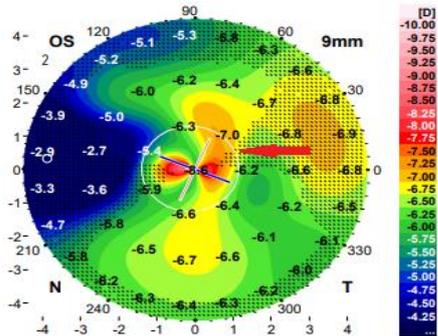
OS

SW V6.4.1

Anterior Axial Curvature [D] n 1.3375



Posterior Axial Curvature [D]



SimK n 1.3375

SimK	43.95D	R	7.68mm
Flat SimK	38.93D	169°	R1 8.67mm
Steep SimK	48.98D	79°	R2 6.89mm
Astig	10.05D	79°	e ² (-Q) 0.70

Anterior Axial Curvature Zones n 1.3375

Central	44.06D	7.66mm	
Mid	43.08D	7.83mm	
Periph	40.87D	8.26mm	
Kmax	49.77D	6.78mm	location x,y 0.13mm 1.09mm

Posterior Axial Curvature

Mean K	-6.39D	R	6.26mm
Flat K	-6.14D	157°	R1 6.52mm
Steep K	-6.63D	67°	R2 6.03mm
Astig	-0.49D	67°	e ² (-Q) 6.25

Pachymetry

o Thinnest	527µm	x,y	-3.89mm 0.34mm
Central	572µm	CCT	560µm
Mid	606µm		
Periph	682µm	Corneal Vol.	31.8mm ³

Total Corneal Power IOL (Ray Traced)

Mean TCPIOL	42.77D	Central	42.65D
Flat TCPIOL	37.27D	169°	Mid 43.42D
Steep TCPIOL	48.30D	79°	Periph 42.33D
Astig	11.03D	79°	

Anterior Chamber and Biometry

WTW, N-T	11.93mm	Mean Angle	n/a
ACV	91mm ³	Kappa Dist	0.14mm
AQD	2.93mm	ASL endo	n/a
+ Pupil Diam	2.55mm	location x,y	-0.14mm 0.03mm

Corneal Shape Asymmetry

KPI	29.5%	Kprob	38.7%
CLMlaa	2.81D	PPK	14.3%

Exam Label and Notes

Рис. 35. Результаты кератотопографического исследования правого и левого глаза. Зоны иррегулярной рефракции обозначены стрелками.

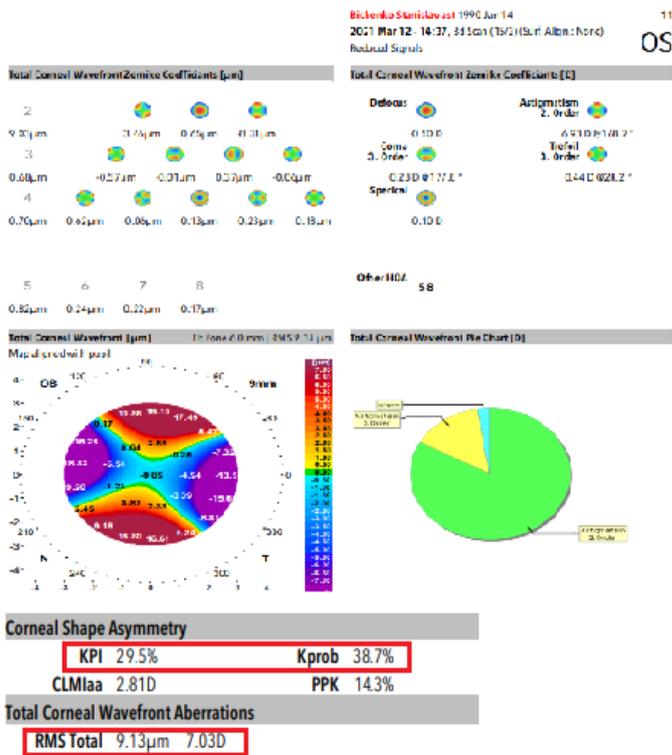
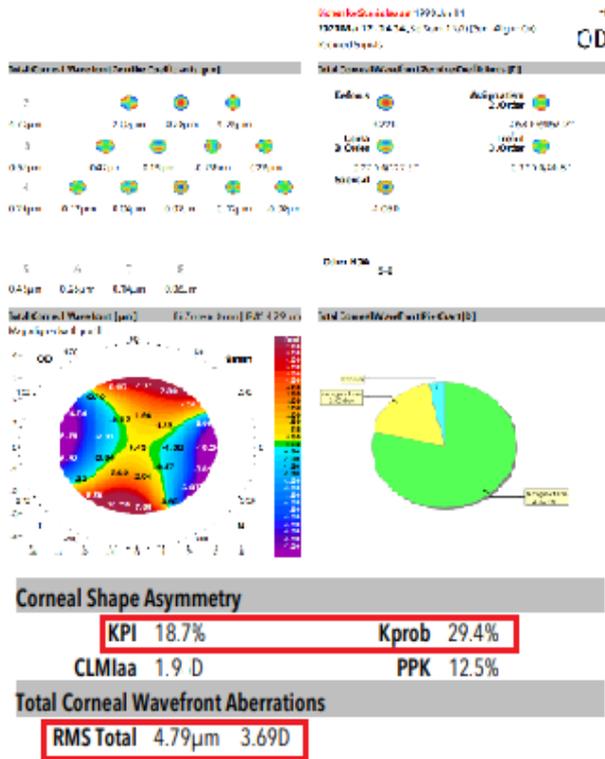
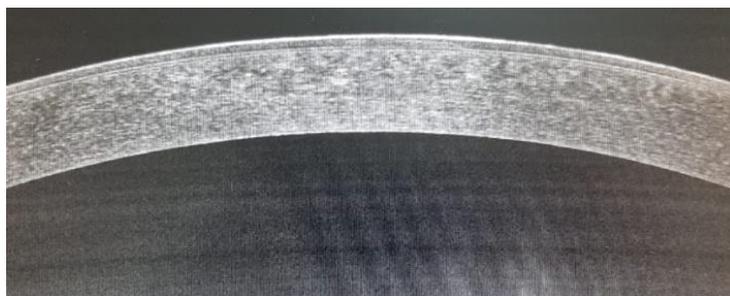
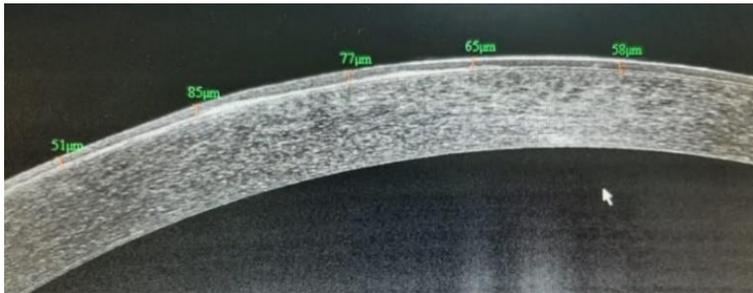
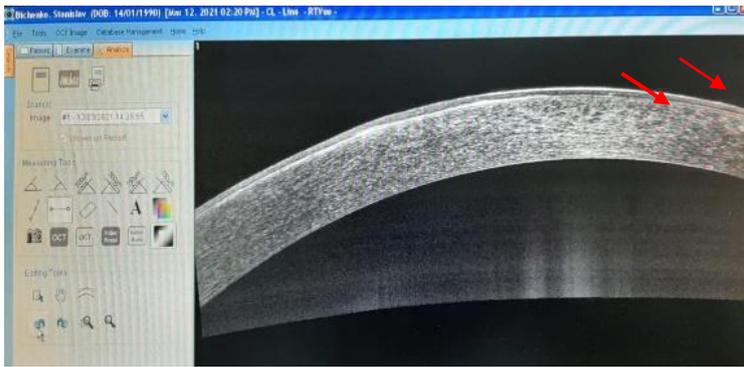


Рис. 36. Результаты aberрометрии правого и левого глаза (объяснения в тексте).

При оптической когерентной томографии на правом глазу не выявлено каких-либо патологических изменений, интраэпителиальные изменения не были визуализированы (рис. 37). Кератопахиметрическая карта достаточно однородная (рис.38). На левом глазу выявлено локальное утолщение, гиперрефлективность базальной мембраны эпителия с вовлечением, по-видимому, Боуменовой мембраны и, возможно, передних стромальных слоев роговицы (обозначено стрелками) (рис.39). На кератопахиметрической карте просматривается локальное увеличение толщины роговицы в верхненаружном квадранте, что по локализации соответствовало описанным выше изменениям (рис.34).



А



Б

Рис. 37. Результаты оптической когерентной томографии роговицы правого (А) и левого (Б) глаза (объяснения в тексте).

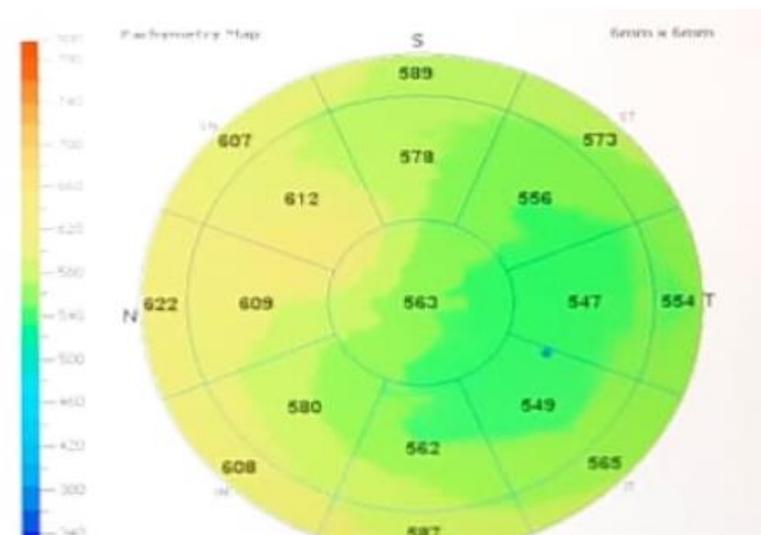
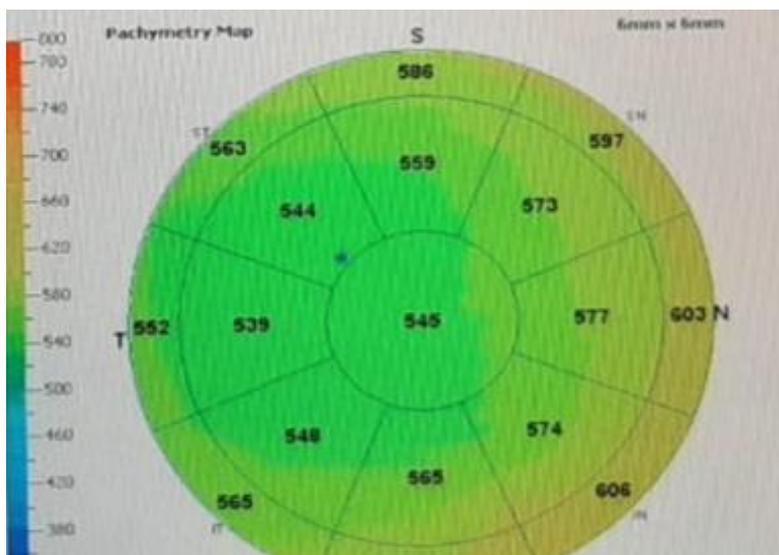


Рис. 38. Результаты кератопахиметрии правого и левого глаза по данным оптической когерентной томографии (объяснения в тексте).

С целью уточнения диагноза была выполнена конфокальная микроскопия. Выявленные на обоих глазах изменения, в первую очередь из-за локализации, могли быть расценены как морфологические признаки ДЭБМ: округлой формы гиперрефлективные структуры, а также отложения гиперрефлектирующих непрозрачных депозитов отмечены на уровне базального эпителия и его базальной мембраны (рис.39-40 а, б). Ход и структура поверхностных НВР также были нарушены (рис.39-40 в). В строме обнаружены активированные кератоциты и множественные «стрии» (рис.39-

40 д). Таким образом, подтвержден локальный характер изменений роговицы преимущественно на уровне базальной мембраны эпителия. С целью зрительной реабилитации пациенту предложен подбор склеральных газопроницаемых жестких контактных линз и рекомендовано динамическое наблюдение.

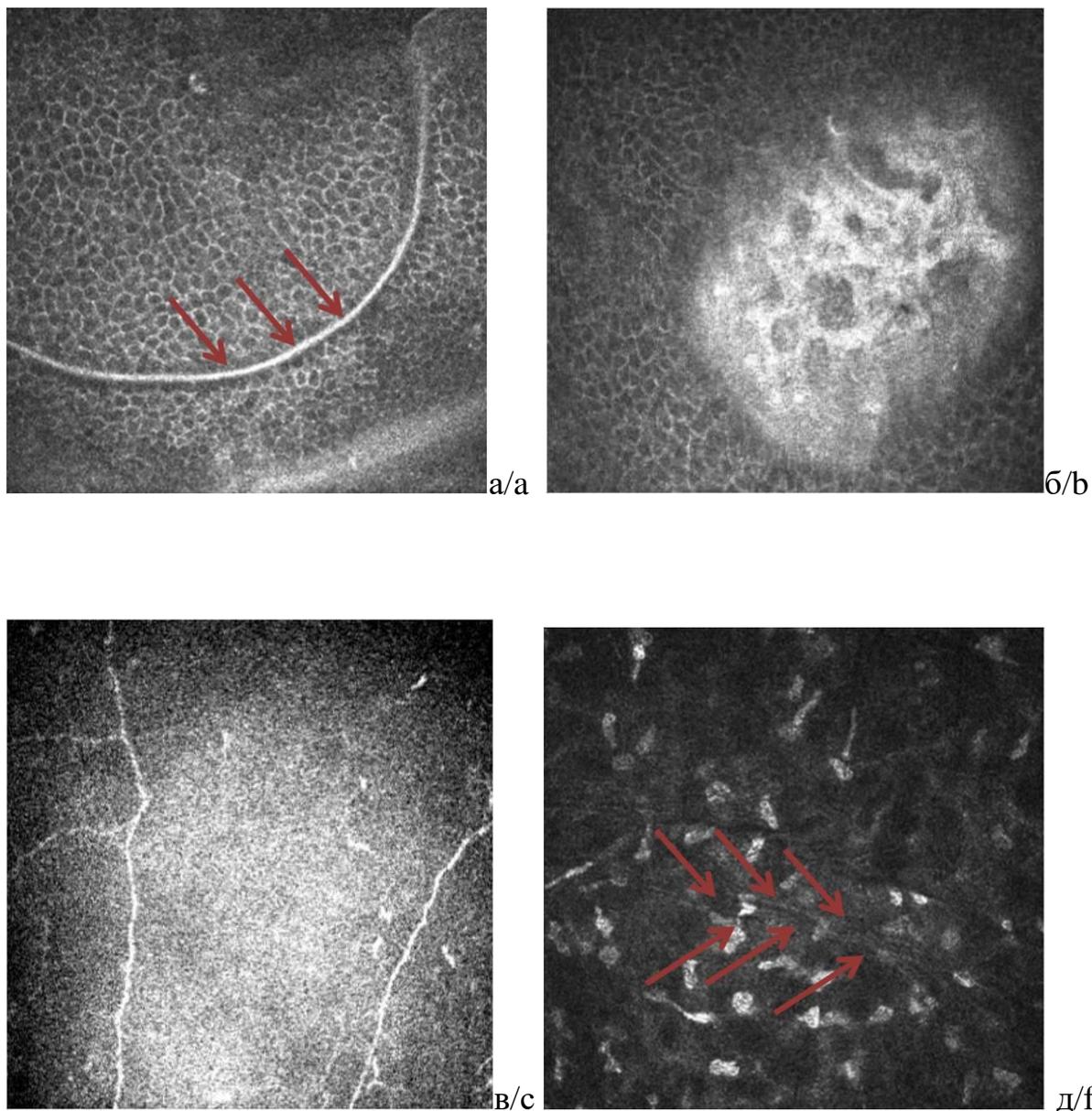


Рис. 39. Результаты конфокальной микроскопии роговицы правого глаза: а - округлые гиперрефлектирующие полосы в слое повреждённого базального эпителия роговицы (обозначено стрелками); б - отложения депозитов в базальном эпителии (возможное «экранирование» кератоцитов стромы роговицы); в - изменение хода и структуры НВР. д- наличие активированных кератоцитов, «стрии» в строме роговицы («стрии» обозначены стрелками).

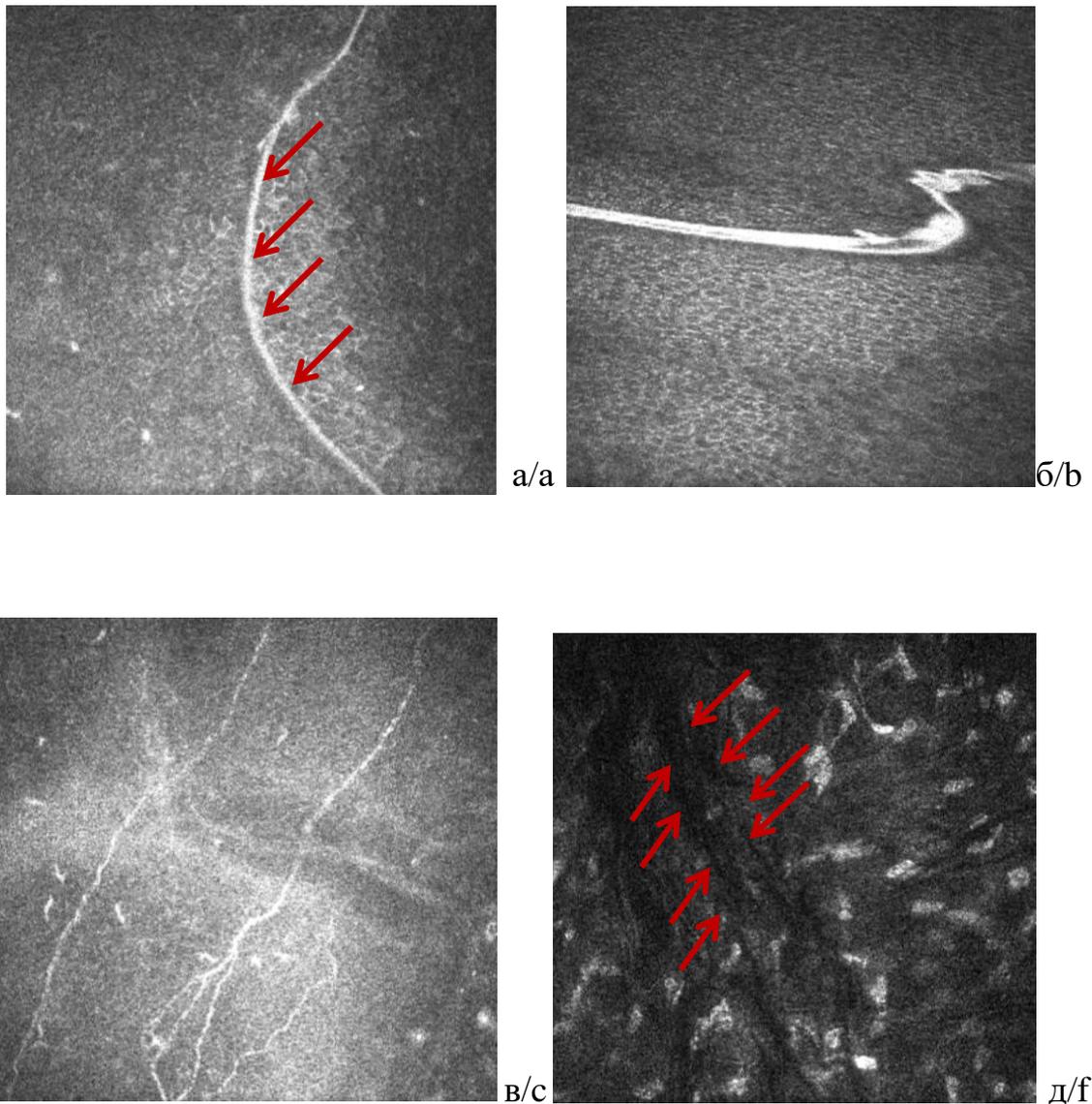


Рис. 40. Результаты конфокальной микроскопии роговицы левого глаза: а - гиперрефлектирующие овальные депозиты в слое базального эпителия роговицы (обозначено стрелками), наличие четких границ и относительный полиморфизм ближайших клеток переднего эпителия; б - отложения гиперрефлектирующих овальных депозитов в базальном эпителии роговицы, признаки эпителиопатии – полиморфизм и полимегатизм клеток переднего эпителия; в - субэпителиальные нервные волокна роговицы, выраженная извитость, нарушение хода и структуры НВР, уменьшение их количества; д - наличие активированных кератоцитов, «стрий» («стрии» обозначены стрелками).

Наличие субэпителиального помутнения в представленном клиническом наблюдении, на наш взгляд, требовало дифференциальной

диагностики с субэпителиальной мукоидной дистрофией (*Subepithelial mucinous corneal dystrophy (SMCD) - C4*). В публикации, характеризующей клинические особенности этого заболевания, отмечена возможность диффузных субэпителиальных помутнений с дебютом клинических проявлений в раннем возрасте.

Формирование помутнения в зоне боуеновой мембраны также возможно и при эпителиально-стромальной дистрофии Рейс-Буклерса (*Reis-Bücklers corneal dystrophy (RBCD)- C1*), сопровождающейся выявляемым с помощью оптической когерентной томографии диффузным фиброзом боуеновой мембраны, что обуславливает характерную биомикроскопическую картину заболевания. Выявленная с помощью различных методов локальность патологических изменений в зоне базальной мембраны эпителия и его базальных слоев, на наш взгляд, позволяет расценивать представленное клиническое наблюдение как вариант ДЭБМ.

Точная индикация распространенности и глубины патологического процесса при «поверхностных» формах дистрофии роговицы важна не только в плане диагностики, но и выбора методов лечения, к которым по данным литературы относят фототерапевтическую кератэктомию, сочетание фототерапевтической и фоторефракционной кератэктомии, переднюю послойную кератопластику. При этом условная радикальность перечисленных методов не гарантирует отсутствия рецидивов заболевания. Так, дистрофия Рейс-Буклерса характеризуется прогрессирующим течением и склонностью к рецидивированию процесса, даже после кератопластики.

Сложности выявления различных форм дистрофии роговицы, с одной стороны, связаны с «бедностью» клинической картины, а с другой – недостаточной информативностью базисных (т.е. применяемых в процессе первичного осмотра) методов диагностики. Представленные клинические наблюдения ДЭБМ позволяют выделить в алгоритме диагностики т.н. настораживающие и патогномоничные признаки заболевания.

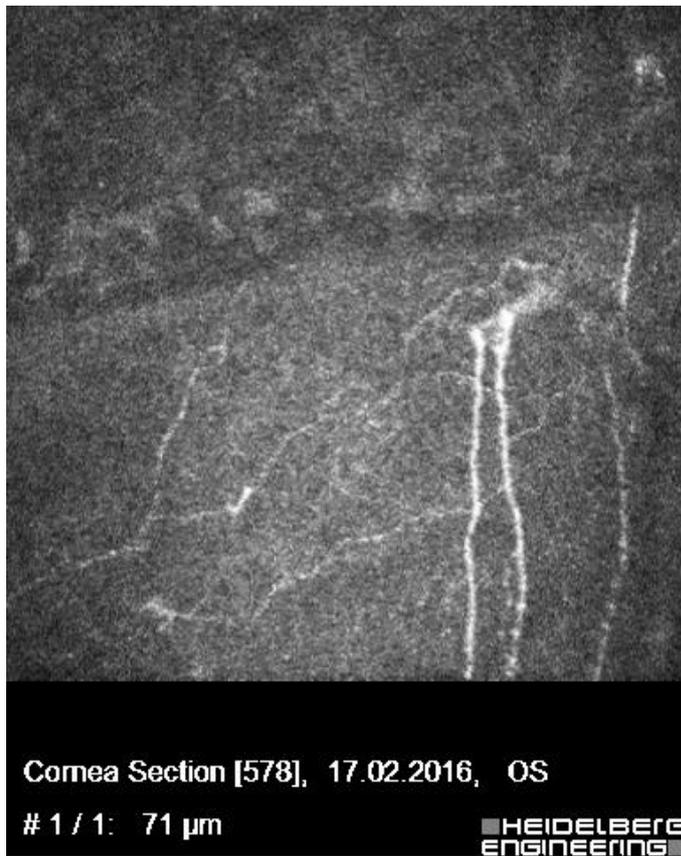
В первом случае следует обращать внимание на биомикроскопические изменения в поверхностных слоях роговицы и оптические дефекты, которые могут быть расценены как проявление иррегулярности рефракции роговицы. Выявление же патогномичных признаков заболевания возможно на основе детального, близкого к морфологическому, исследованию структуры поверхностных слоев роговицы с помощью конфокальной микроскопии и оптической когерентной томографии.

При этом решающее значение в плане обоснования диагноза имеет локализация выявленных изменений на уровне базальной мембраны эпителия и его базальных отделов. Кроме этого, по данным литературы к предположительным признакам дистрофических изменений базальной мембраны эпителия следует относить рецидивирующие эрозии роговицы неясной этиологии.

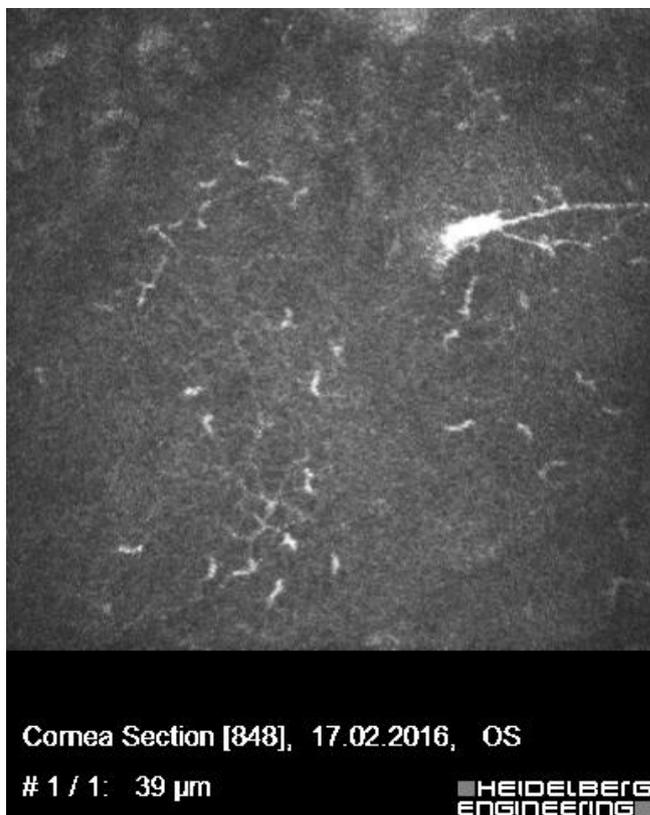
3.2.6. Ход и структура нервных волокон роговицы при различных хирургических вмешательствах на органе зрения

Пациенты, подвергшиеся *сквозной кератопластике*, участвовали в двухлетнем исследовании. Всего в исследование вошло 34 пациента, перенесших сквозную кератопластику при помутнениях роговицы различной этиологии. Для трансплантации роговицы использовались консервированные в среде Борзенка-Мороз корнеосклеральные лоскуты, полученные из сертифицированного глазного банка. Диаметр кератотрансплантата варьировал в пределах от 7,5 до 9,5 мм. Предоперационная плотность эндотелиальных клеток доноров составляла 2681 ± 301 кл/мм².

Нами было отмечено, что начальная иннервация трансплантата через 12 месяцев после операции была представлена единичными извитыми нервными волокнами в суббазальном слое на периферии кератотрансплантата лишь в 20,5% случаев, при этом расположение НВР имело неупорядоченный характер. Также наблюдали выраженные микроневромы, количество которых не уменьшилось к конечному периоду наблюдения за пациентами (рис. 41 А и Б).



A



Б

Рис. 41 А и Б. Конфокальная микроскопия роговицы. Микроваскулы.

Наличие НВР в центральной зоне было зарегистрировано в 33 % случаев через 2 года после вмешательства. На протяжении всего периода наблюдения нами было отмечено выраженное снижение плотности и извитости нервных волокон. Однако к концу наблюдения за пациентами количество НВР увеличилось по сравнению с ранним послеоперационным периодом (через 1, 3, 6 месяцев после кератопластики). Также выявляли повышенную извитость и «четкообразность» НВР на протяжении всего периода послеоперационного наблюдения. Существенной зависимости особенностей иннервации трансплантата от вариантов течения послеоперационного периода (прозрачное приживление или выраженная в той или степени реакция отторжения трансплантата) выявлено не было.

Отдельным маркером воспалительной реакции и в нашем случае показателем «приживляемости» трансплантата выступили дендритиформные макрофаги – воспалительные клетки Лангерганса (рис. 42). Являясь профессиональным антигенпрезентирующим клеткам, способным индуцировать иммунный ответ, клетки Лангерганса активно реагировали на нарушение трофики ткани роговицы.

Увеличение количества данных клеток и их плотности, а также – длины их отростков, свидетельствовало о наличии активной реакции воспаления, в ряде случаев сопровождаемой последующим отторжением трансплантата (5 глаз).

Нами была отмечена положительная корреляционная связь между плотностью клеток Лангерганса и реакцией отторжения трансплантата ($r = 0,71$; $p < 0,001$), что в свою очередь позволило предположить наличие рисков развития реакции отторжения трансплантата и использовать такие показатели как увеличение общего числа и длины отростков клеток Лангерганса в качестве маркера активной воспалительной реакции.

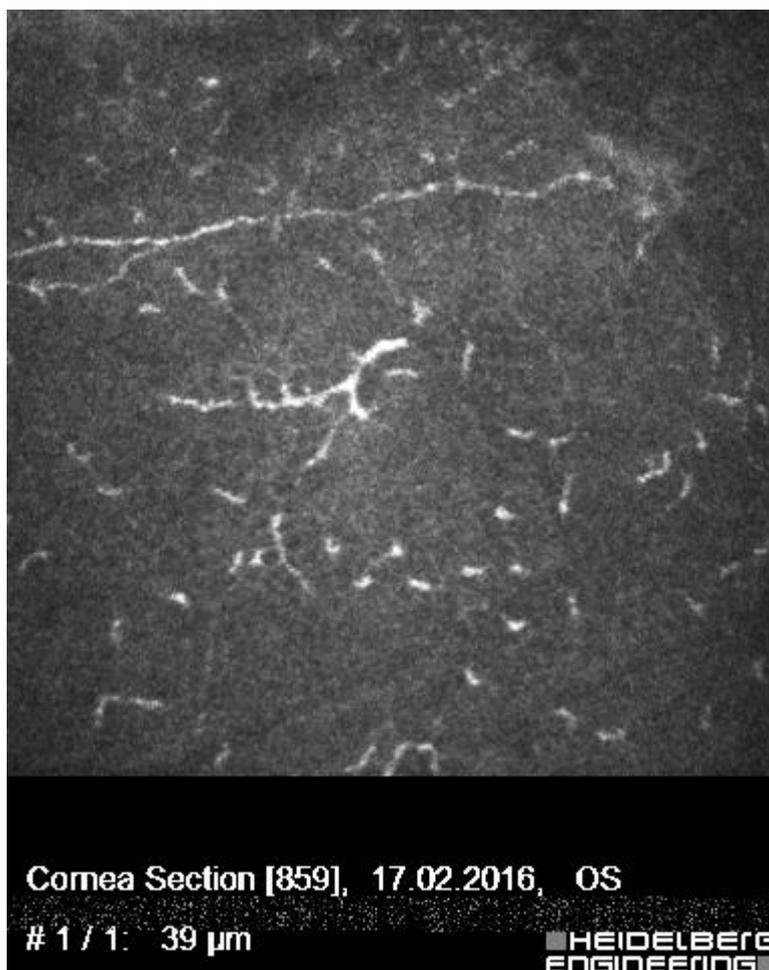


Рис. 42. Конфокальная микроскопия роговицы у пациента, перенесшего сквозную кератопластику. Отмечаем извитость и «четкообразность» нервного волокна, а также выраженное увеличение плотности воспалительных макрофагов, а также увеличение длины их отростков.

Группу пациентов с кератоконусом составили 24 пациента (30 глаз) с (в исследование были приняты пациенты с заболеванием I–III стадии). Период послеоперационного наблюдения составил 12 месяцев, пациентов осматривали через 1 неделю, 1, 3, 6, 12 месяцев после выполнения им процедуры *кросслинкинга роговичного коллагена*.

Нами была отмечена повышенная «четкообразность» и извитость нервных волокон во все периоды послеоперационного наблюдения. Обращало на себя внимание нарушение правильного хода НВР, а также снижение длины и плотности, которое так и не восстановилось к 6-ти месяцам наблюдения.

Более наглядно данные конфокальной микроскопии после обработки снимков при помощи ПО *Liner Calculate* представлены в табл. 8.

Табл.8. Средние значения показателей длины и плотности основных нервных стволов, а также их отростков у пациентов, перенесших процедуру кросслинкинга роговичного коллагена в разные сроки наблюдения.

Параметр	Исходные значения	Послеоперационно				
		1 неделя	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Длина основных нервных стволов (мм/мм ²)	101,3±5,3	92,4±4,9	81,7±4,9	93,3±3,6	98,5±4,5	95,4±2,8
Плотность основных нервных стволов (волокну/мм ²)	7,3±1,2	5,7±1,5	6,8±1,3	6,4±2,5	7,6±1,5	7,4±2,1
Количество макрофагов (в поле зрения)	3,1±1,3	15,4±2,1	11,7±2	8,2±1,3	6,7±1,4	5,5±1,2

После выполненного кросслинкинга роговичного коллагена также наблюдали увеличение количества макрофагов, что может быть объяснено местной реакцией воспаления в ответ на хирургическое вмешательство. Количество невром было увеличено по сравнению с нормой, предположительно часть нервов пострадала непосредственно от самой манипуляции. Возможно также такие изменения могут быть связаны с элементом дезэпителизации роговицы и воздействием ультрафиолетового излучения.

Обращало на себя внимание уменьшение коэффициента анизотропии направленности и обратно пропорциональное увеличение коэффициента симметричности направленности в течение первых трёх месяцев после

проведения манипуляции кросслинкинга роговичного коллагена. При этом отмечали уменьшение плотности и увеличение извитости НВР (рис.42)

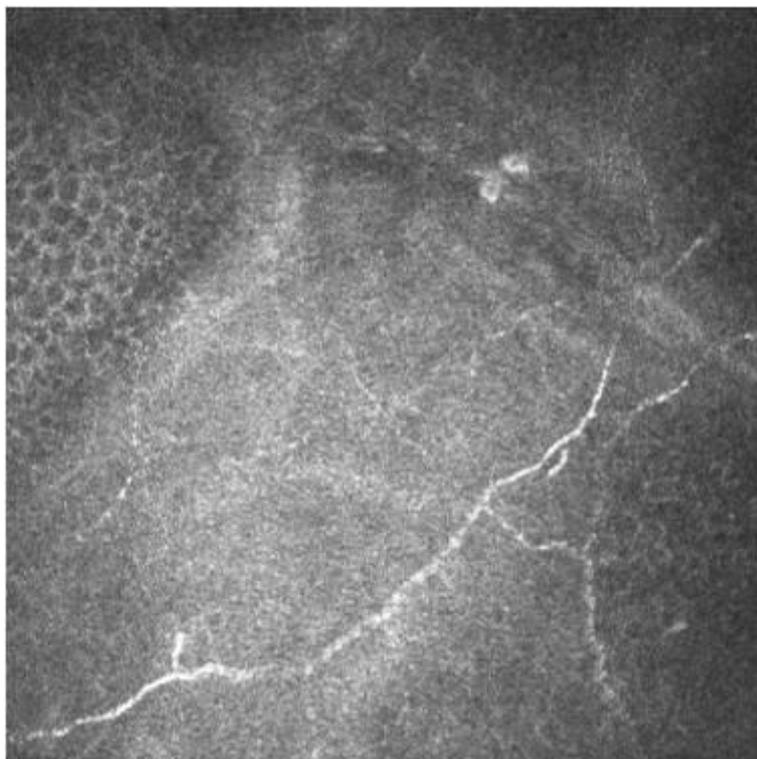


Рис. 42. Конфокальная микроскопия роговицы пациента, перенесшего кросслиндинг роговичного коллагена в сроки наблюдения 3 месяца после вмешательства.

В сроки наблюдения 6 и 12 месяцев отмечено постепенное восстановление значений коэффициента анизотропии до исходных значений, что свидетельствует о быстрой регенеративной способности НВР после выполненного кросслинкинга (рис. 43).

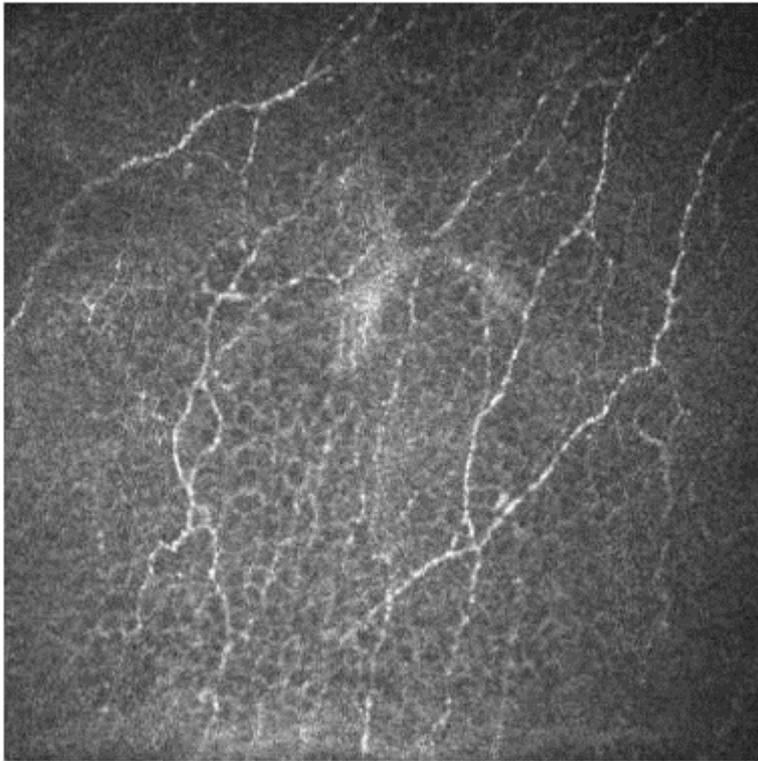


Рис. 43. Конфокальная микроскопия роговицы пациента, перенесшего кросслинкинг роговичного коллагена в сроки наблюдения 12 месяцев после вмешательства.

Примечательно, что КМР позволила точно и быстро оценить глубину и особенность изменений роговицы после кросслинкинга роговичного коллагена.

Обследовав пациентов, перенесших различные варианты *эксимерлазерной коррекции* миопии, мы также обнаружили закономерные изменения. В исследование было включено 98 глаз пациентов, подвергшихся различным вариантам лазерной коррекции аномалий рефракции. Основную группу пациентов после лазерной коррекции зрения составили 65 случаев, среди них 56 случаев с миопией слабой, средней и высокой степени и астигматизмом не более 3,0 дптр и 9 случаев с гиперметропией слабой и средней степени и астигматизмом не более 3,0 дптр. В 65 случаях была выполнена лазерная коррекция зрения по методу *LASIK*, в 33 – по методу *femtoLASIK*.

Вне зависимости от способа формирования роговичного лоскута через один месяц после эксимерлазерной коррекции миопии в центральной зоне роговицы НВР обнаружены не были. Через три месяца во всех случаях после *Femto-LASIK* и только в двух (два глаза) после *LASIK* впервые визуализировали НВР в центральной зоне роговицы.

Также через 6 месяцев после *LASIK* K_{DL} в центральной зоне был статистически значимо снижен по сравнению с исходными значениями до оперативного вмешательства. Аналогичные изменения были выявлены через три и шесть месяцев после *Femto-LASIK*, при этом, начиная с третьего месяца после вмешательства, отмечена достоверная тенденция к увеличению показателя анизотропии направленности НВР (табл. 9).

Табл. 9. Средние значения коэффициента анизотропии направленности НВР в разные сроки наблюдения у пациентов, перенесших *LASIK* и *Femto-LASIK*.

Зона роговицы	Сроки наблюдения	Вид операции	
		LASIK	FemtoLASIK
Центральная	1	3,6±1,03	3,37±0,92
	2	-	-
	3	-	1,69±0,17
	4	2,04±0,38	2,03±0,33
	p	<0,001*	<0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₁₋₄ <0,001* p ₃₋₄ <0,001*
Периферическая	1	2,9±0,7	2,92±0,63
	2	1,77±0,32	1,76±0,24
	3	2,06±0,37	1,77±0,19
	4	2,23±0,45	1,94±0,19

	p	<0,001*	<0,001*
		p ₁₋₂ <0,001*	p ₁₋₂ <0,001*
		p ₁₋₃ <0,001*	p ₁₋₃ <0,001*
		p ₁₋₄ <0,001*	p ₁₋₄ <0,001*
		p ₂₋₃ =0,001*	p ₂₋₄ =0,004*
		p ₂₋₄ <0,001*	p ₃₋₄ <0,001*

Нами также отмечено, что при проведении исследований, касающихся состояния НВР после эксимерлазерной коррекции, следует учитывать исходные изменения НВР при миопии. Возможно формирование исходных нарушений структуры нервного волокна у пациентов с миопией связано с увеличением переднезадней оси глаза.

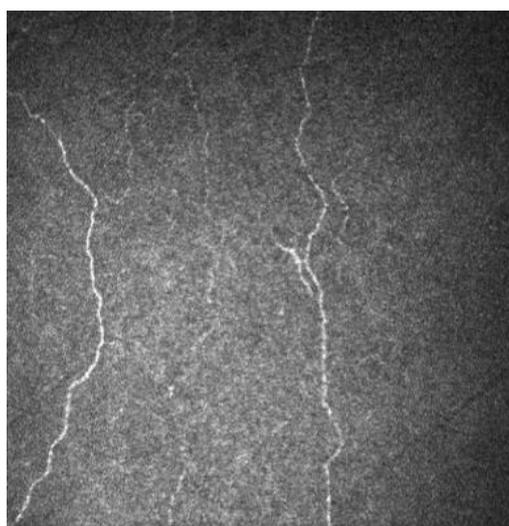
Однако при исследовании пациентов с гиперметропией обнаружены схожие исходные изменения структуры нервного волокна, что не исключает возможности влияния любой аномалии рефракции на правильный ход, ориентирование, извитость и структуру нервных волокон роговицы.

Несмотря на общую «восполняемость» НВР в центральной зоне роговицы в результате процессов реиннервации, независимо от способа формирования роговичного лоскута у пациентов, подвергшихся лазерной коррекции аномалий рефракции через 6 месяцев после вмешательства отмечена общая тенденция к уменьшению значений коэффициента анизотропии и обратно пропорциональному увеличению коэффициента симметричности (рис. 44 А – В).

Полученные результаты свидетельствуют об определенной зависимости процессов реиннервации от методики формирования роговичного лоскута: в частности, после фемтолазерной методики восстановление НВР в центральной зоне роговицы происходило быстрее. Отсутствие полноценной иннервации в центральной зоне роговицы в течение первых трех месяцев после вмешательства может быть одной из причин нарушений увлажнения глазной поверхности в раннем послеоперационном

периоде. С учетом изменений количественных показателей, характеризующих состояния НВР, вопрос «полноценности», восстановленных в результате реиннервации нервных волокон, остается открытым.

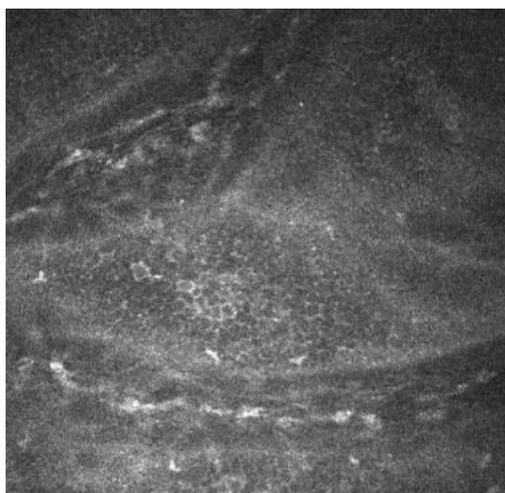
Учитывая распространенность метода эксимерлазерной коррекции миопии и ожидаемую продолжительность жизни пациентов в будущем возможны объективные сложности в использовании в этих случаях НВР в качестве биомаркеров системных полинейропатий различного генеза, не исключены также сложности с потенциальным использованием донорского материала пациентов, которым ранее была выполнена лазерная коррекция аномалий рефракции.



А



Б



В

Рис. 44 А – В. Конфокальная микроскопия роговицы. Контрольный осмотр через 1 месяц после оперативного вмешательства. Центральная зона роговицы.

А) пациент с гиперметропией после femtoLASIK.

Б) пациент с миопией после LASIK.

В) пациент с миопией после femtoLASIK.

У пациентов, подвергшихся *факохирургии*, отмечали изменение хода и структуры НВР, а также повышение их извитости и значительное уменьшение плотности. Оценку состояния НВР после стандартной ультразвуковой, гибридной ФЭ, а также после экстракапсулярной экстракции катаракты проводили до, через 7 – 10 дней, 2 – 2,5 месяцев и 6 месяцев после вмешательства.

Наиболее выраженные изменения структуры НВР мы наблюдали у пациентов, перенесших экстракапсулярную экстракцию катаракты, что очевидно связано с наибольшим объемом разреза и как следствие – самым выраженным повреждением структуры нервного волокна.

Примечательно, что независимо от типа факохирургического вмешательства через 7 – 10 дней отмечали снижение коэффициента анизотропии и соответственно увеличение коэффициента симметричности, что косвенно говорит об увеличении извитости и разнонаправленности НВР, нарушении адекватного хода нервов.

В группе пациентов после экстракапсулярной экстракции катаракты через 2 месяца после операции имелась тенденция к продолжению снижения

значений коэффициента анизотропии, что косвенно может свидетельствовать о нарушении восстановления НВР в указанные сроки наблюдения.

В обеих группах пациентов после разных методик факоэмульсификации через 2 месяца после операции наблюдалось увеличение значений коэффициента анизотропии, что может говорить о наличии тенденции к восстановлению структуры НВР в данные сроки. Однако восстановление НВР было частичным и не достигало исходных дооперационных значений. Более наглядно данные заключения продемонстрированы в табл.10.

Табл.10. Значения коэффициентов анизотропии и симметричности направленности в разные сроки наблюдения у пациентов, подвергшихся различным вариантам факохирургии.

Группа	Показатель	Сроки обследования			
		1	2	3	4
I	K Δ L	2,63 \pm 0,85	2,39 \pm 0,45*	2,26 \pm 0,51*	2,67 \pm 0,48*
I	Ksym	0,92 \pm 0,04	0,93 \pm 0,06	1,00 \pm 0,25*	0,93 \pm 0,07*
II	K Δ L	2,9 \pm 0,72	2,58 \pm 0,57*	2,69 \pm 0,65	2,83 \pm 0,45*
II	Ksym	0,92 \pm 0,05	0,94 \pm 0,05	0,93 \pm 0,05*	0,89 \pm 0,08
III	K Δ L	2,74 \pm 0,62	2,19 \pm 0,61*	2,11 \pm 0,54	2,61 \pm 0,43*
III	Ksym	0,89 \pm 0,05	0,91 \pm 0,07	0,88 \pm 0,1	0,94 \pm 0,05*

** различия по сравнению с исходными данными статистически достоверны ($p \leq 0,05$)*

3.3. Междисциплинарные аспекты структурной оценки НВР

Основные направления исследований были ориентированы на оценку с помощью лазерной конфокальной микроскопии и описанного программного обеспечения состояния НВР при различных клинических формах системных полинейропатий.

При *сахарном диабете (СД)* отмечено достоверное уменьшение средних значений коэффициента анизотропии направленности НВР при менее выраженных изменениях коэффициента симметричности направленности. В силу малых значений коэффициента симметричности и его относительно слабой тенденции к изменению у пациентов с СД принято решение пренебречь его значением.

Установлено, что изменения структуры НВР в виде увеличения их извитости и нарушения ориентированности хода происходят уже на ранней (субклинической) стадии диабетической полинейропатии (ДПН). Степень снижения коэффициента анизотропии зависела от типа СД и стадии ДПН: при субклинической и клинической полинейропатии и СД 1-го типа средние значения этого коэффициента оказались меньше по сравнению с аналогичными показателями при СД 2-го типа. Не исключено, что низкие показатели коэффициента анизотропии направленности при СД 1-го типа связаны с более выраженной потенциальной возможностью декомпенсации заболевания.

При определении основного критерия компенсации СД – гликозилированного гемоглобина, выявлена предсказуемая тенденция к увеличению данного показателя при наличии клинических признаков диабетической полинейропатии (ДПН). Отмечена достоверная корреляция показателей гликозилированного гемоглобина со значениями коэффициентов анизотропии ($r=0,54$, $p \leq 0,008$) направленности НВР при СД 2-го типа.

3.3.1. Состояние нервных волокон роговицы при системном амилоидозе.

При таком системном заболевании как *амилоидоз* (*TTR*- и *AL*-формы) изменения количественных показателей НВР (уменьшение коэффициента анизотропии и увеличение коэффициента симметричности направленности волокон) подтверждают наличие тенденции к нейропатии. Независимо от типа системного амилоидоза какой-либо зависимости указанных изменений от стажа заболевания и тяжести невропатических нарушений по шкале *NIS* не выявлено.

В основную группу были включены 16 пациентов с морфологически доказанным первичным *AL*-амилоидозом (6 мужчин и 10 женщин, средний возраст - $60,5 \pm 11,6$ лет) и 14 пациентов (5 мужчин и 9 женщин, средний возраст - $59,4 \pm 11,3$ лет) с подтвержденным генетически и морфологически наследственным *TTR*-амилоидозом. В контрольную группу были включены 23 «здоровых» добровольца аналогичного возрастного диапазона без какой-либо неврологической патологии.

По данным клинического неврологического обследования основные жалобы пациентов при *AL*-амилоидозе были связаны с болевыми ощущениями в спине и суставах, болезненными судорогами икроножных мышц, ощущениями «онемения» в кистях и стопах, отеками ног. При *TTR*-амилоидозе пациенты чаще предъявляли жалобы на общую слабость, ощущение «жжения» и снижение чувствительности в руках и ногах, эпизоды дурноты, потери сознания на фоне резкого снижения артериального давления, чередование диареи и запоров, нарушение мочеиспускания, немотивированное снижение веса.

При *AL*-амилоидозе полиневропатический синдром в виде сенсорной полиневропатии с поражением волокон как поверхностной, так и глубокой чувствительности был выявлен в 4-х случаях; туннельная невропатия, как правило, в виде двустороннего синдрома карпального канала – в 6-и; а их

сочетание – в 1-м. У 5-и пациентов данной группы клинических признаков поражения периферической нервной системы выявлено не было. Автономная дисфункция в виде ортостатической гипотензии и нарушения моторики ЖКТ отмечена в 6-и случаях.

При TTR-амилоидозе преобладала сенсорно-моторная полиневропатия, проявляющаяся чувствительными и двигательными нарушениями в виде слабости разгибателей стоп, снижения или отсутствия сухожильных рефлексов, гипотрофии мышц конечностей. У 5-и пациентов отмечена дистальная симметричная полиневропатия, у 8-и – сочетание полиневропатии и туннельной невропатии в виде двустороннего карпального и кубитального туннельных синдромов. В 3-х случаях был выявлен синдром фибулярного канала с обеих сторон. Лишь в одном случае клинические симптомы поражения периферической нервной системы отсутствовали. Проявления автономной дисфункции в виде ортостатической гипотензии, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, гипогидроза и дизурии были выявлены у 12-и больных.

Признаки соматической и автономной периферической невропатии были более выражены в подгруппе больных с TTR-амилоидозом. В большинстве случаев выявлена сенсорно-моторная полиневропатия в сочетании с двусторонней туннельной невропатией и автономной дисфункцией (ортостатическая гипотензия, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, дизурия). При AL-амилоидозе автономную дисфункцию, в основном, с явлениями ортостатической гипотензии и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта отмечали реже. При этом, проявления периферической невропатии заключались в туннельной невропатии и дистальной симметричной сенсорной полиневропатии.

Независимо от типа амилоидоза проявления туннельных невропатий чаще были связаны с двухсторонним поражением срединного нерва в области запястья (карпальный туннельный синдром). При TTR-амилоидозе наряду с

этим отмечены также компрессия локтевого нерва в области кубитального канала и малоберцового нерва на уровне головки малоберцовой кости.

По шкале *NIS* в подгруппе пациентов с *TTR*-амилоидозом проявления невропатии были достоверно более выраженными по сравнению с данными, полученными при *AL*-амилоидозе (табл. 11). Тяжесть клинических проявлений невропатии не зависела от длительности заболевания *TTR*- и *AL*-амилоидозом (*Spearman R* $r_s = 0,21$, $p = 0,58$ и $r_s = -0,49$, $p = 0,055$, соответственно). Высокие показатели тяжести невропатии по шкале *NIS* могли иметь место уже в первые годы заболевания, и, наоборот, низкие – фиксировали у пациентов с длительным стажем заболевания. Более выраженная вариабельность значений шкалы *NIS* имела место при *TTR*-амилоидозе, что косвенно свидетельствует о полиморфизме клинической картины этого типа заболевания, которая во многом зависит от вида мутации гена, отвечающего за синтез белка транстиретина.

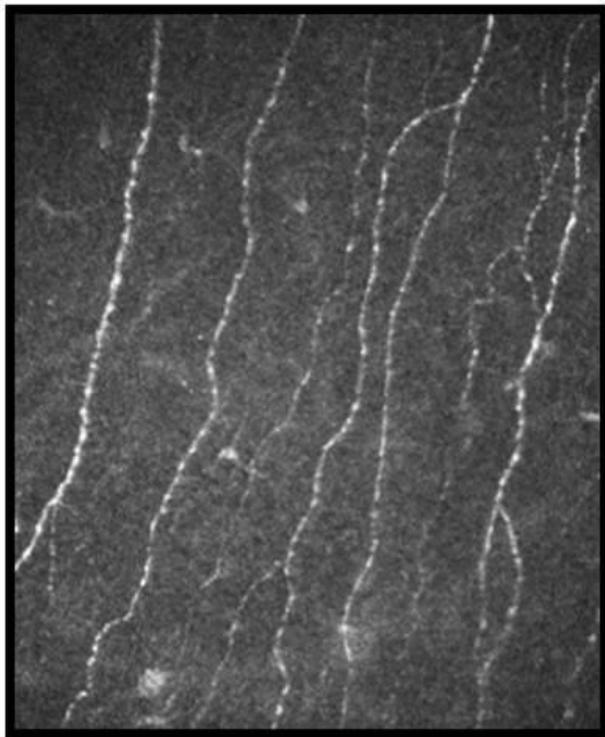
Табл.11. Средняя длительность заболевания и тяжесть невропатии в баллах по шкале *NIS* ($M \pm \delta$) при различных формах амилоидоза

<u>показатели</u> Форма амилоидоза	Средняя длительность заболевания (годы)	Тяжесть невропатии (баллы)
AL-амилоидоз	3,2±1,9	4,8±3,9
TTR-амилоидоз	5,8±3,5	56,7±42,9*

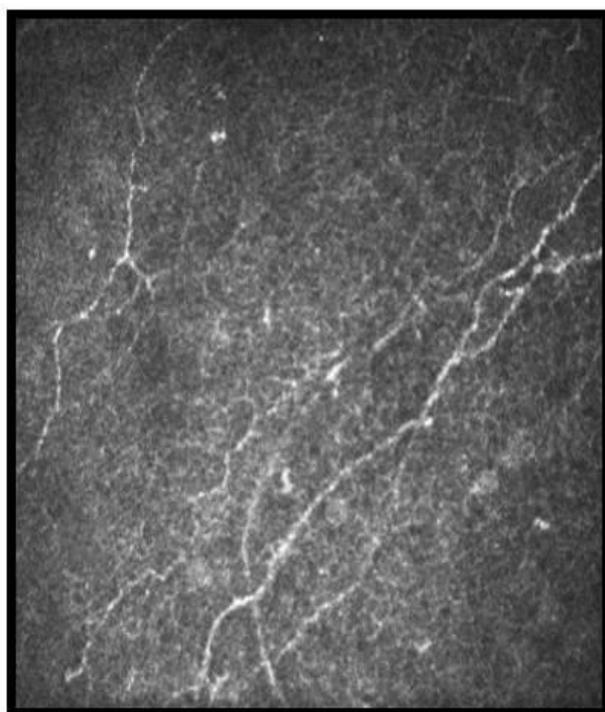
* $p < 0,005$

По данным ранее проведенных исследований в норме НВР имеют однотипное направление, вытянуты, а их структура не нарушена (рис. 45 А). При качественном анализе состояния НВР и наличии системного амилоидоза независимо от типа заболевания отмечается выраженное нарушение хода и

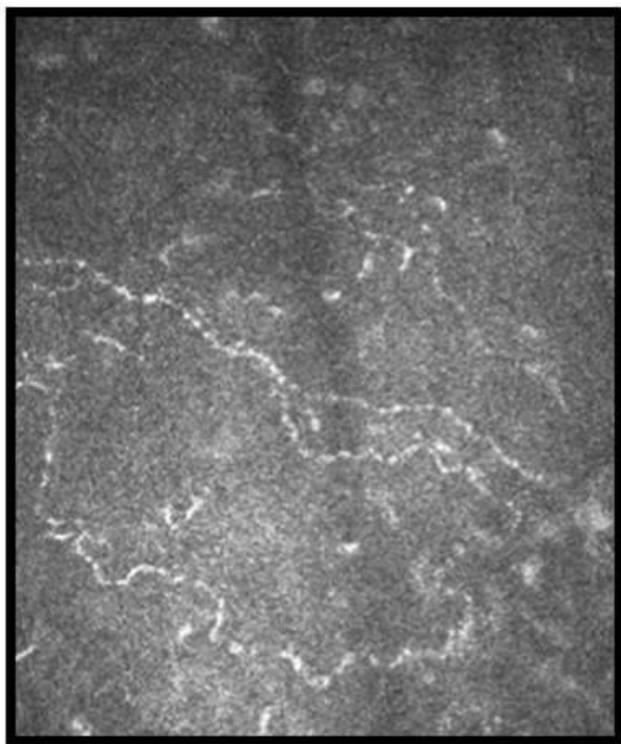
структуры НВР в виде увеличения извитости нервов и уменьшения их количества. Конфигурация волокон становится «чёткообразной», а кроме этого появляются множественные отростки от основных нервных стволов (рис. 45 Б, В).



А



Б



В

Рис. 45. Конфокальная микроскопия роговицы, в норме (а), при AL- (б) и TTR-амилоидозе (в). Объяснения в тексте.

Изменения количественных показателей (уменьшение коэффициента анизотропии и увеличение коэффициента симметричности направленности волокон) подтверждает усиление извитости НВР при системном амилоидозе (табл. 11). Однако указанные изменения можно расценивать лишь как тенденцию, поскольку при статистической обработке достоверных различий показателей в основной и контрольной группе получено не было. Независимо от типа системного амилоидоза не выявлено какой-либо зависимости отмеченных изменений от стажа заболевания и тяжести невропатических нарушений по шкале *NIS*. Лишь в единичных случаях при *TTR*-амилоидозе с большой длительностью заболевания отмечали существенное снижение показателя коэффициента анизотропии.

Табл. 11. Средние значения коэффициентов анизотропии и симметричности направленности НВР ($K_{\Delta L}$ и K_{sym} , соответственно, $M \pm \delta$) в основной и контрольной группе.

Группа исследования	$K_{\Delta L}$	K_{sym}
Основная (N=18)	2,75±0,76	0,93±0,04
Контрольная (N=20)	3,32±1,09	0,88±0,07

Представленные в настоящей работе результаты неврологического обследования соответствуют данным зарубежных исследований. В ранее проведенных работах показано, что наиболее частыми проявлениями поражения периферической нервной системы при системном амилоидозе являются дистальная симметричная полиневропатия и двусторонний карпальный туннельный синдром в сочетании с автономной дисфункцией [3,4,8], сенсорная полиневропатия с преимущественным поражением нервов нижних конечностей при *AL*-амилоидозе и сенсорно-моторная полиневропатия верхних и нижних конечностей – при *TTR*-амилоидозе. Среди проявлений автономной дисфункции при системном амилоидозе независимо от типа чаще встречаются ортостатическая гипотензия и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта.

В настоящем исследовании установлено достоверное отличие тяжести невропатии по шкале *NIS* в случаях *AL*- и *TTR*-амилоидоза. Обращала внимание высокая вариабельность значений шкалы *NIS* при *TTR*-амилоидозе при отсутствии связи между длительностью заболевания и тяжестью периферической невропатии. Как уже отмечено выше, полученные данные, вероятно, являются следствием полиморфизма клинических проявлений, обусловленного мутацией гена транстиретина, определяющей особенности развития и течения заболевания, а использованная шкала *NIS* более чувствительна при оценке тяжести дистальной симметричной

полиневропатии. Низкие значения тяжести невропатии при AL-амилоидозе объяснялись как отсутствием у части пациентов клинических проявлений полиневропатии, так и наличием других форм поражения периферической нервной системы – туннельной невропатии и автономной дисфункции, не рассматриваемых шкалой *NIS*.

КМР в настоящее время рассматривают в качестве метода косвенной оценки состояния тонких волокон периферических нервов. К преимуществам КМР относится неинвазивность и возможность детальной визуализации НВР, что обеспечивает высокую чувствительность метода и возможность применения для диагностики ранних стадий невропатии.

В настоящем исследовании проведен морфометрический анализ с использованием коэффициентов анизотропии и симметричности направленности НВР (K_{AL} и K_{sym} , соответственно), рассчитанными с помощью программы *Liner 1.2 S*, позволяющей минимизировать различные погрешности, возникающие в процессе выбора зоны конфокального изображения в пределах роговицы, глубины фокуса и др. По результатам проведенной КМР значение коэффициента анизотропии у пациентов с системным амилоидозом было меньше по сравнению с группой контроля, однако достоверной зависимости изменений от типа амилоидоза не было выявлено, что, возможно, связано с индивидуальными и возрастными особенностями иннервации роговицы.

При *TTR*-амилоидозе у части пациентов наблюдали снижение коэффициента анизотропии с увеличением продолжительности заболевания, что свидетельствует о прогрессирующем поражении НВР при данном типе амилоидоза, однако, учитывая выраженный полиморфизм клинической картины достоверной связи получено не было.

Имеются данные о достоверном уменьшении длины НВР только при *TTR*-амилоидозе, а также зависимость этих изменений от тяжести невропатии при этом заболевании. Отсутствие в ряде случаев системного амилоидоза выраженных нарушений в структуре нервов роговицы может быть

обусловлено и компенсаторными механизмами, так как известно, что НВР – активно регенерирующая структура.

Клиническая картина системного амилоидоза характеризуется полиморфизмом неврологических проявлений, включающих различные симптомы поражения периферической соматической и автономной нервной системы. Манифестация этих симптомов зависит от типа заболевания: в настоящем исследовании отмечена вариабельность значений шкалы оценки тяжести заболевания и выраженный полиморфизм клинической картины при TTR-амилоидозе по сравнению AL-амилоидозом, что, возможно, связано с видом мутации гена, отвечающего за синтез белка транстиретина.

На основе КМР выявлены качественные (усиление извитости) и количественные (уменьшение коэффициента анизотропии и увеличение коэффициента симметричности направленности волокон) изменения НВР при системном амилоидозе. Однако статистическая недостоверность выявленных количественных изменений позволяет на сегодняшний день рассматривать показатели состояния НВР при амилоидозе не в качестве биомаркера заболевания, а как компонент алгоритма мониторинга процесса.

3.3.2. Результаты клинико-диагностического анализа постковидной периферической невропатии.

Для выявления общей тенденции нарушения нервных волокон роговицы у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, нами было обследовано 29 глаз. Был сделан вывод об обратимости и фрагментарности изменений структуры НВР.

Дополнительно обследовано 9 пациентов женского пола возрасте от 32 до 51 года, которые перенесли инфекцию различной степени тяжести, вызванную *SARS-CoV-2*. Пациенты были разбиты на две группы: первую составили пациенты с клиническими проявлениями ПНП в виде невропатических болей, вторую – без клинических проявлений (6 и 3 наблюдения, соответственно). Во всех случаях диагноз был подтвержден методом ПЦР в мазке из зева, а также иммунологическим исследованием на наличие *IgM* и *IgG* антител к *SARS-CoV-2*. Взаимосвязь между перенесенной инфекцией и ПНП была подтверждена анамнестическими данными (развитие симптомов в острый период и первые 4 недели от начала заболевания), а также лабораторными данными, свидетельствующими о перенесенной инфекции.

Пациентам 1-ой группы проводили комплексное исследование, включавшее в себя неврологическое обследование, КМР, ЭНМГ нервов верхних и нижних конечностей, КСТ в зоне болезненных ощущений, а 2-ой – только КМР.

Результаты специальных методов обследования пациентов 1-ой группы представлены в табл. 12. Во всех случаях в течение 5-40 дней после начала инфекции, вызванной *SARS-CoV-2* появились симптомы поражения различных отделов нервной системы (периферические нервы, грудные спинномозговые корешки, тройничный нерв) (табл.12).

Таблица 12. Результаты обследования пациентов 1-ой группы.

№	Возраст (л)	Время выявления ПНП от начала COVID-19 (дн)	Локализация поражения	ВАШ (б)	КСТ	ЭНМГ	Результаты КМР (коэффициент. анизотропии / коэффициент. симметричности)
1	32	21	3-я ветвь тройничного нерва, нервы правой руки	7	N	N	2,25 / 1,00
2	51	5	грудные спинномозговые нервы	7	P	N	4,44 / 0,94
3	49	4	плечевое сплетение, грудные спинномозговые нервы	6	P	P	3,29 / 0,95
4	49	18	нервы рук и ног	8	P	P	2,00 / 0,91
5	32	40	нервы ног	4	N	N	2,29 / 0,95
6	40	11	нервы ног	5	P	P	3,42 / 0,92

Примечания: N-норма, P-патология

Основным, и в большинстве случаев единственным симптомом заболевания был невропатический болевой синдром. Течение самой коронавирусной инфекции пациенты в трех случаях оценивали как легкое, а в остальных 3-х – средней тяжести. В одном случае потребовалась

госпитализация в связи с развитием вирусной пневмонии. Во всех случаях при неврологическом обследовании в зоне боли были выявлены объективные симптомы поражения периферических нервов и нервных корешков в виде гипералгезии, аллодинии, снижения температурной чувствительности. Средний балл интенсивности боли по шкале ВАШ составил 6,1. В трех случаях (наблюдения №№ 2,3,4) для купирования невропатической боли был назначен габапентин, с положительным эффектом.

У двух пациентов была диагностирована болевая дистальная сенсорная полиневропатия, которая проявлялась онемением, покалыванием, жжением в стопах. У двух других – болевой синдром был обусловлен поражением грудных спинномозговых корешков, что проявлялось опоясывающими болями вокруг грудной клетки (в одном случае симптомы носили односторонний, а в другом – двусторонний характер). У одной из пациенток наряду с односторонним поражением грудных спинномозговых корешков также отмечались боли в руке с одноименной стороны, что свидетельствовало о поражении не только грудных, но и шейных корешков, а еще у одной – во время острого периода *COVID-19* имели место интенсивные невропатические боли по ходу 3-й ветви тройничного нерва.

В одном случае (наблюдение № 4) наблюдали диффузную мышечную слабость, обусловленную развитием аутоиммунной невропатии (синдром Гийена-Барре). Синдром Гийена-Барре, который относят к аутоиммунным заболеваниям, характеризуется быстро прогрессирующей симметричной слабостью рук и ног, снижением или отсутствием сухожильных рефлексов, а также наличием чувствительных нарушений в конечностях.

Инфекция *COVID-19*, вероятнее всего, явилась провоцирующим фактором, запустившим дизиммунный процесс. На сегодняшний день описано около 50 случаев данного синдрома, ассоциированного с *SARS-CoV-2*. Как правило, преимущественно поражаются толстые миелинизированные нервные волокна, однако в 20% случаев у пациентов отмечают невропатические боли,

что свидетельствует о поражении тонких мало- и немиелинизированных нервных волокон, которые были обнаружены в данном наблюдении.

Анамнестически в двух случаях (при поражении тройничного нерва и грудных спинно-мозговых корешков) отмечено инфицирование вирусом *Herpes zoster* (1,5 года и 11 лет назад, соответственно), которое сопровождалось высыпаниями и болевым синдромом в аналогичной области. Не исключено, что перенесенная ранее инфекция *Herpes zoster* привела к повышенной «уязвимости» ганглия тройничного узла и спинальных ганглиев, а также нервов, связанных с этими ганглиями.

При ЭНМГ- исследовании в двух случаях (при синдроме Гийена-Барре и плечевой плексопатии) было выявлено поражение чувствительных и двигательных нервов по типу аксонопатии и менее выраженной миелинопатии. У одной из пациенток с болевой полиневропатией было получено поражение только чувствительных волокон нервов на ногах. При проведении КСТ в четырех случаях были выявлены изменения в виде повышения порогов болевой и температурной чувствительности в зоне возникновения болей.

По данным КМР у пациентов было отмечено изменение длины и диаметра НВР, нарушения равномерности хода, «чёткообразность» структуры нервного волокна, а также увеличение количества макрофагов (клеток Лангерганса) по сравнению с нормой, что может свидетельствовать о наличии воспаления, предположительно вирусной этиологии (рис. 46).

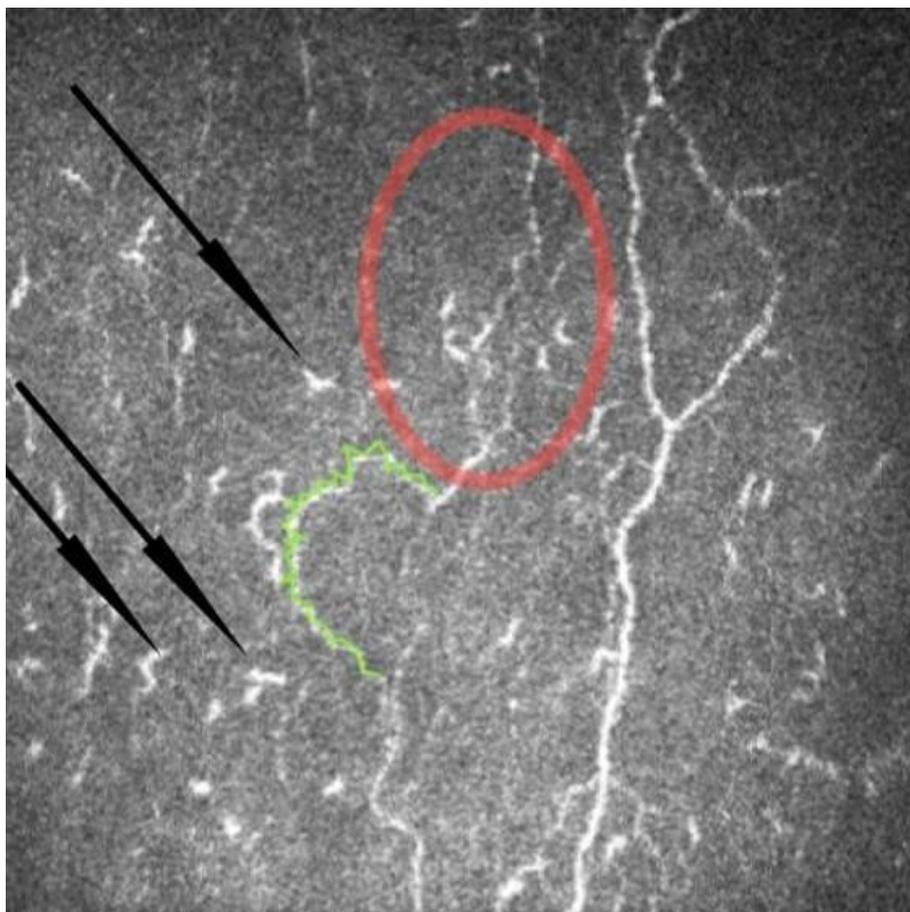


Рис. 46. Результаты КМР (группа 1, наблюдение 3). Увеличенное количество макрофагов (отмечены стрелками), выраженная извитость и «чёткообразность» волокон (выделено зеленым цветом и красным овалом, соответственно)

В 4-х случаях в поле зрения попали микроневромы (рис. 47). При этом обращало на себя внимание тенденция к уменьшению значений коэффициента анизотропии до $2,94 \pm 0,24$ (в норме данный показатель в указанной возрастной группе составляет $3,45 \pm 0,85$), что свидетельствует об увеличении извитости нервных волокон. Следует отметить, что подобные изменения структуры НВР могут иметь место после химиотерапии, при сахарном диабете, гипотиреозе и других заболеваниях, сопровождающихся развитием полинейропатии. В связи с этим судить о патогномоничности данных изменений не представляется возможным.

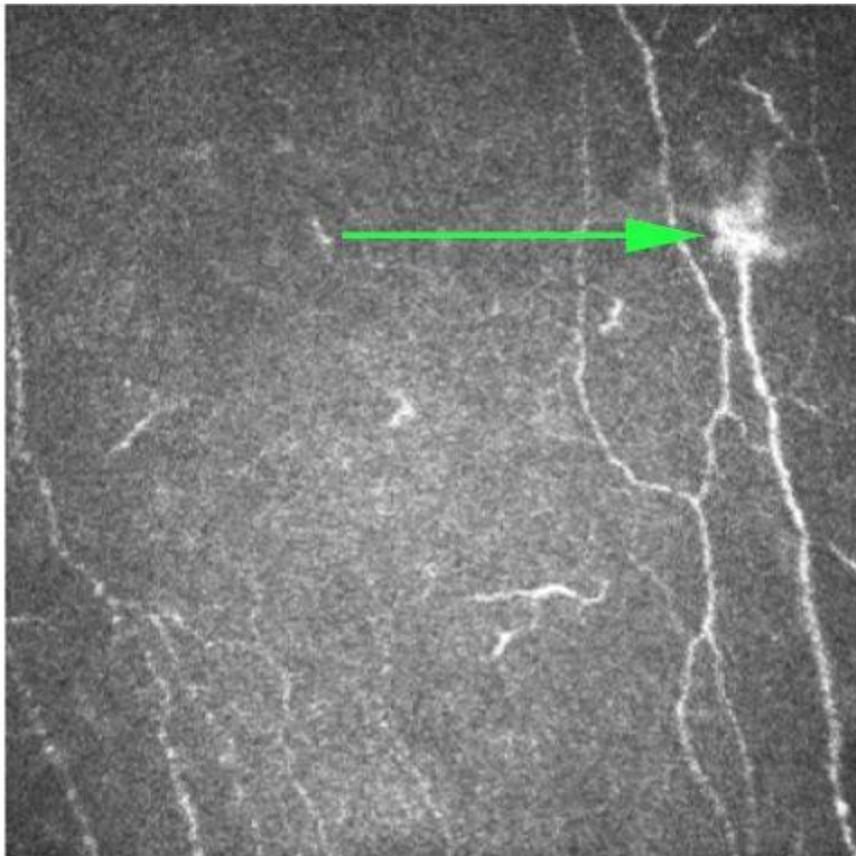


Рис. 47. Результаты КМР (группа 1, наблюдение 3) Микроневрома волокна (отмечена стрелкой).

При синдроме Гийена-Барре впервые с помощью КМР были выявлены следующие изменения: увеличение клеток Лангенгарса, выраженное уменьшение НВР и их отростков, наличие невром. Таким образом, можно сделать вывод о диффузном поражении периферических нервов (как толстых, так и тонких), при этом состояние НВР можно рассматривать как один из объективных критериев верификации поражения нервов.

При отсутствии неврологических проявлений в двух случаях были обнаружены изменения хода и структуры НВР, увеличенное количество клеток Лангерганса, при этом плотность НВР оставалась без изменений. Изменения НВР были частичными: одновременно часть нервных волокон оставалась интактной, в то время как другая – поврежденной (рис. 48).

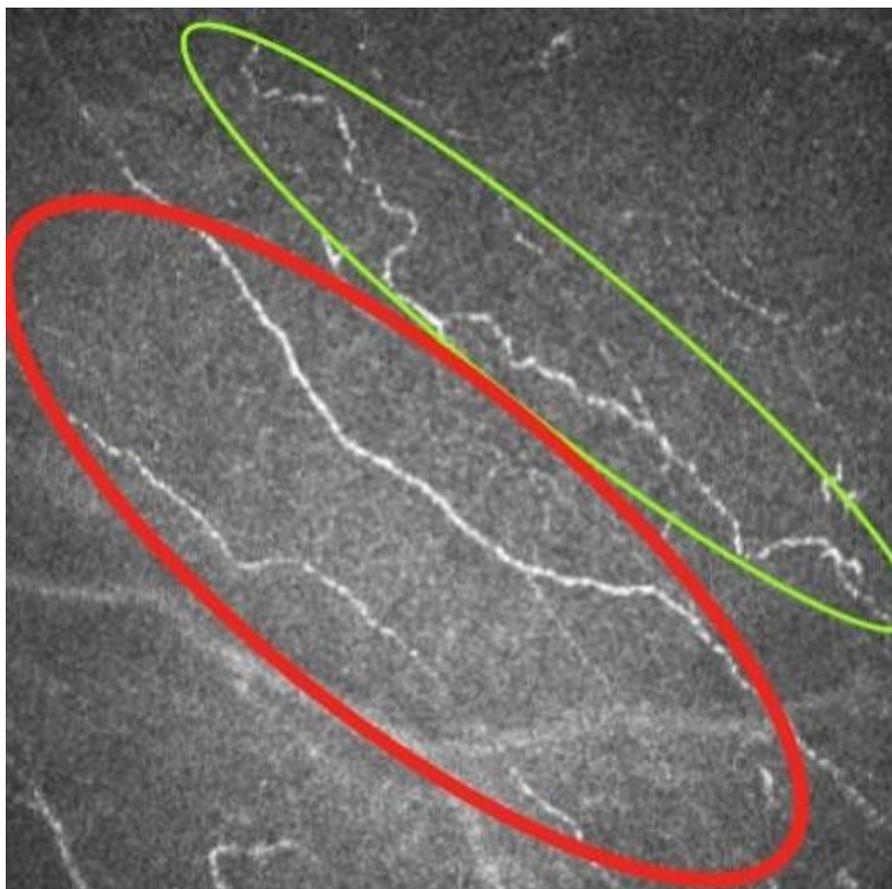


Рис. 48. Результаты КМР (группа 2, наблюдение 1). «Нормальное» и извитое, «четкообразное» волокно (выделены красным и зеленым овалом, соответственно)

В поле зрения у всех пациентов 2 -ой группы попали микроневромы. Примечательно, что в течение трех месяцев указанные нарушения хода и структуры нервного волокна вернулись к нормальным показателям, НВР стали однонаправленными и вытянутыми (рис. 49), что может косвенно свидетельствовать о временном нейротропном эффекте, вызываемом вирусом *SARS-CoV-2*.

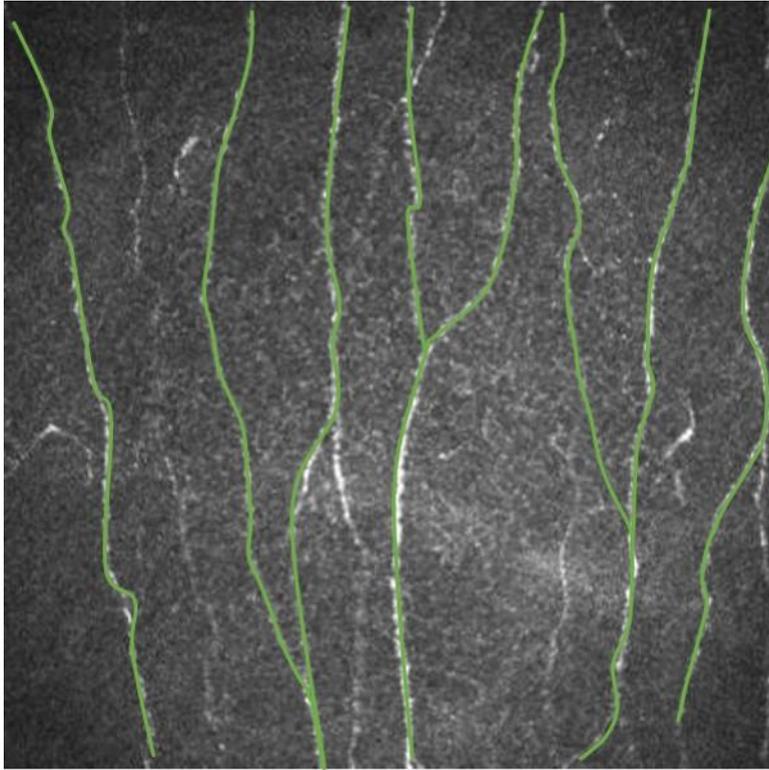


Рис. 49. Результаты (группа 2, наблюдение 1). В поле зрения относительно «нормальные» НВР через 3 месяца после перенесенной инфекции (основные стволы выделены зеленым цветом).

3.3.3. Изменения нервных волокон роговицы на ранних стадиях болезни Паркинсона

Исследовано 16 пациентов (9 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 39 до 66 лет (средний возраст составил 54 ± 10 лет) с верифицированным по данным наблюдений в течение последних 5 лет (от 2 месяцев до 5 лет) диагнозом БП.

Критерии исключения из исследования: состояния, которые могли индуцировать нарушения структуры НВР — изменения роговицы любого генеза, воспалительные глазные заболевания, офтальмохирургические вмешательства в анамнезе, сопутствующие соматические изменения (гипотиреоз, сахарный диабет, тонковолоконная полинейропатия, состояние после химиотерапии).

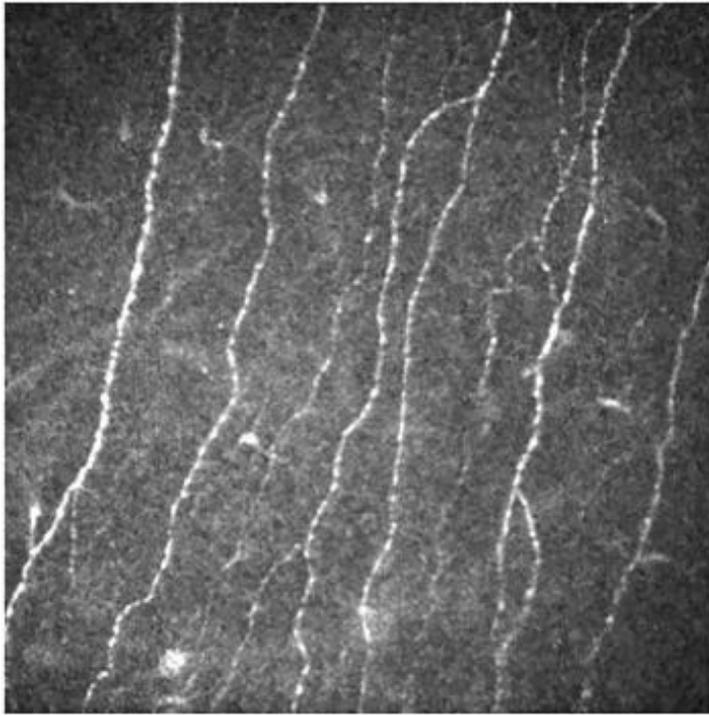
В сформированной группе исследования были пациенты с I и II стадиями БП по классификации *Hoehn-Yahr*: со смешанной формой заболевания 15 человек, с акинетико-ригидной формой — 1. Диагноз БП был установлен в соответствии с критериями клинической диагностики Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании (*Gibb, Lees* 1988).

В ранее проведенных исследованиях состояния НВР при БП в основном использовали принцип функциональной оценки (определение чувствительности роговицы на основе так называемой эстезиометрии) и выявили снижение этого показателя [29, 32]. Метод эстезиометрии (от греч. *aesthesia* — чувство, ощущение) определяют как «исследование чувствительности к механическому, температурному и болевому воздействию, основанное на субъективной оценке испытуемым качества и интенсивности действия раздражителя». Как правило, для оценки чувствительности роговицы используют эстезиометр *Cochet-Bonnet*, который содержит специальный держатель нейлоновой нити, обеспечивающий дозированное механическое воздействие на роговицу за счет изменения длины нити.

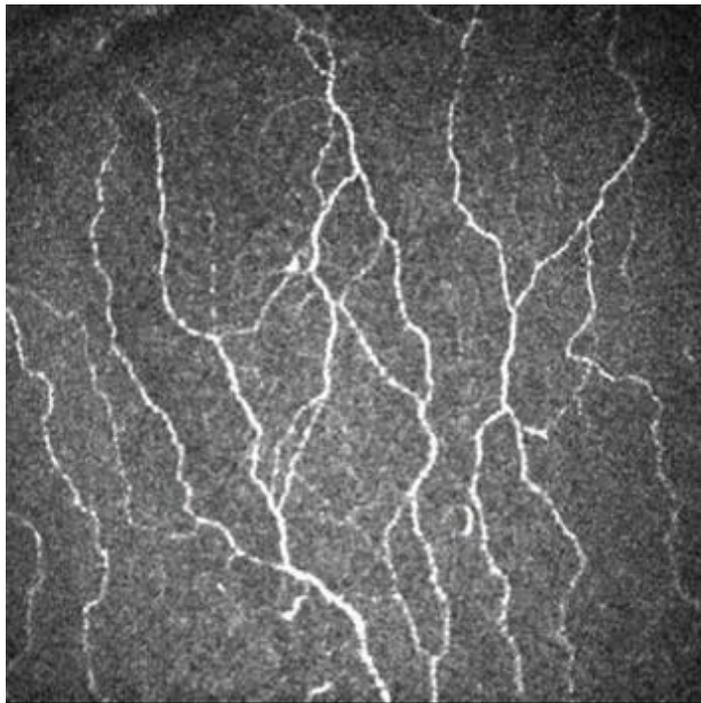
Следует отметить, что метод эстезиометрии не лишен недостатков, главным из которых является сложность точной оценки приложенного усилия —

необходимого условия для проведения сравнительных исследований. Кроме этого, в эксперименте была выявлена сильная корреляция между давлением на роговицу в момент достижения исследуемым тактильных ощущений и аналогичным показателем в момент разрыва слезной пленки. Таким образом, существенным фактором, препятствующим корректной оценке результатов прямой эстезиометрии роговицы, является биомеханическое сопротивление слезной пленки. При проведении эстезиометрического теста любой тип, действующего на роговицу раздражителя НВР (волосок, плунжер, пневматическая струя) предварительно должен преодолеть устойчивость слезной пленки и только после этого вызывать возбуждение нервных окончаний.

В настоящее время метод функциональной оценки НВР на основе эстезиометрии практически полностью вытеснен из клинической практики структурным подходом — конфокальной микроскопией роговицы. В данном исследовании на основе лазерной конфокальной микроскопии установлено достоверное снижение коэффициента анизотропии направленности НВР и увеличение коэффициента симметричности направленности НВР, что говорит о наличии выраженных изменений структуры НВР (рис. 50). При морфометрическом анализе НВР показатели $K_{\Delta L}$ и K_{sym} составили в среднем $3,15 \pm 1,08$ и $0,92 \pm 0,04$ соответственно. В норме в идентичном возрастном диапазоне эти показатели составляют $3,5 \pm 0,85$ и $0,86 \pm 0,11$ соответственно.



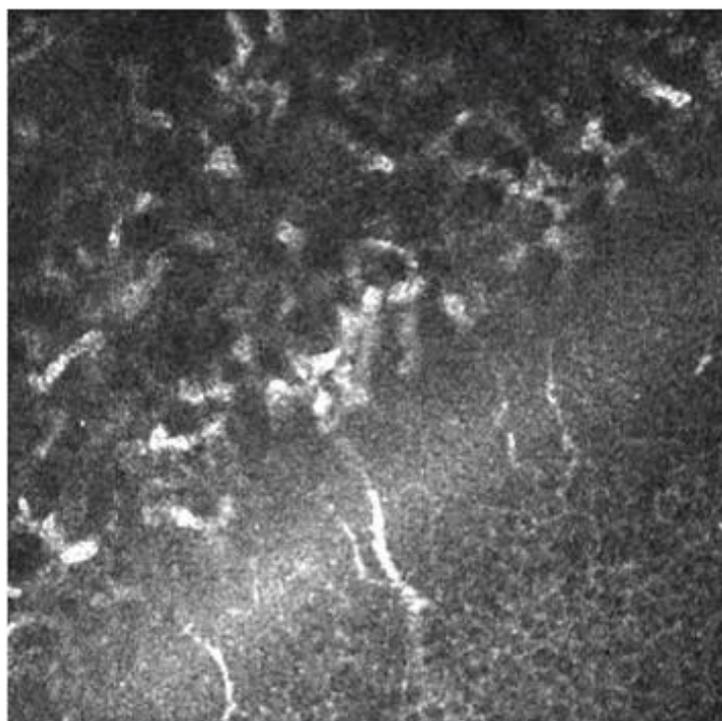
А



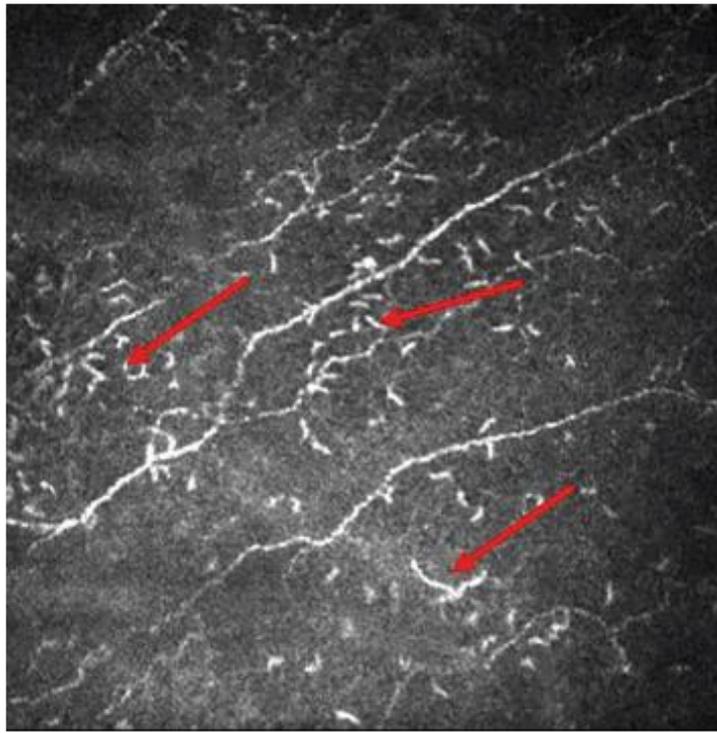
Б

Рис. 50. Результаты лазерной конфокальной микроскопии субэпителиального нервного сплетения. А — нормальный ход и направление НВР, показатели $K_{\Delta L}$ и K_{sym} составляют $3,15 \pm 1,08$ и $0,92 \pm 0,04$ соответственно; Б — при БП ход и направление НВР нарушены, нервы выражено извиты, «четкообразные» по форме, показатели $K_{\Delta L}$ и K_{sym} составляют $3,24$ и $0,88$ соответственно.

Кроме этого, были отмечены и качественные структурные изменения, которые заключались в увеличении извитости, разнонаправленности, «четкообразности» и количества ответвлений от основных нервных стволов. В 9 – ти случаях было выявлено присутствие макрофагов — дендритиформных клеток Лангерганса, наличие которых является косвенным признаком воспалительного процесса (рис. 51). В норме, по данным ряда исследователей, в центральной зоне роговицы количество клеток Лангерганса варьирует от 0 до 34, но чаще наблюдается их полное отсутствие. Появление дендритиформных клеток на фоне нарушения хода и структуры нервных волокон предварительно можно расценивать как общий комплексный результат изменений структуры НВР.



А



Б

Рис. 51. Результаты лазерной конфокальной микроскопии субэпителиального нервного сплетения. А — в норме клетки Лангерганса отсутствуют (косой срез, в зоне видимости эпителий, НВР, передняя строма); Б — при БП помимо выраженной извитости нервного волокна имеет место значительное увеличение воспалительных клеток Лангерганса, окружающих волокна (отмечены стрелками).

В одном случае дополнительно были выявлены изменения эндотелия по типу дистрофии «*cornea guttata*», которые при стандартном клиническом обследовании идентифицированы не были. Эти изменения не повлияли на возможность интерпретации результатов оценки состояния НВР и не являются специфическими для БП. Найденные нами в процессе исследования характерные субэпителиальные депозиты (гиперрефлективные отложения) позволили рассмотреть данный признак в качестве важного фактора прогрессирования основного заболевания.

Впервые на основе лазерной КМР и специального программного продукта проанализированы изменения количественных показателей состояния нервных волокон роговицы (коэффициентов анизотропии направленности $K_{\Delta L}$ и симметричности направленности K_{Sym}) у пациентов с I и II стадиями БП.

Отмечена достоверная тенденция к уменьшению коэффициента анизотропии направленности и увеличению коэффициента симметричности направленности НВР по сравнению с нормальными возрастными показателями.

Характер полученных в настоящей работе результатов и необходимость дальнейших исследований в данном направлении связаны, с одной стороны, с малой выборкой наблюдений, а с другой — с использованным в силу необходимости из-за отсутствия исходных данных критерия оценки состояния НВР на основе сравнительного анализа с условно нормальными возрастными показателями. В перспективе для решения вопроса о специфичности изменений НВР и возможности использования этих изменений в качестве маркера прогрессирования БП необходимы динамические исследования, предполагающие выявление наличия или отсутствия корреляции между стадией заболевания, результатами известных методов мониторинга (например, электронейромиографии) и количественными показателями состояния НВР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлены результаты конфокальной микроскопии нервных волокон роговицы, прозрачность которой обеспечивает уникальную возможность прижизненной визуализации тонких немиелинизированных нервных волокон на близком к морфологическому уровню. Современное программное обеспечение, исключая необходимость ручной трассировки выделенных фрагментов конфокального снимка, позволяет объективизировать процесс оценки структуры НВР на основе количественных показателей, характеризующих длину, плотность и извитость основных нервных стволов.

Клиническое приложение структурного исследования НВР возможно в двух основных направлениях, связанных с непосредственными задачами офтальмологии и сопряженных с вопросами междисциплинарного характера. В офтальмологическом аспекте в первую очередь речь может идти о различных хирургических вмешательствах, потенциально влияющих на состояние роговицы, в частности ее нервного волокна, а также о хронических патологических процессах в роговице различного генеза.

В последнее время для выявления патологического воспалительного процесса в роговице активно используют такие маркеры воспалительной реакции как воспалительные макрофаги – клетки Лангерганса, учитывая при этом их количество и длину имеющихся отростков. Акцент может быть сделан не только на степень изменения НВР, но и на особенности процесса реиннервации роговицы. Перспективы междисциплинарных исследований связаны с использованием НВР в качестве биомаркеров системных полинейропатий.

Актуальным остается вопрос выявления начальных изменений тонких нервных волокон, когда первичные нарушения структуры волокон еще не сопровождаются клинической симптоматикой. Недостаточная специфичность основных признаков изменений НВР (плотность, направленность, извитость и

т.д.) и условная общность проявлений независимо от патогенеза нарушений на сегодняшний день ограничивают возможности конфокальной микроскопии роговицы в качестве метода выявления патогномичных признаков системных полинейропатий. Тем не менее, относительная простота исследования, высокий уровень визуализации тонких нервных волокон и полученные в различных исследованиях результаты позволяют рекомендовать конфокальное микроскопическое исследование НВР для первичного скрининга и последующего мониторинга нейропатий в комплексе с общепринятыми подходами.

Подходы к оценке состояния НВР можно условно разделить на функциональные и структурно-морфологические: в первом случае оценивают степень функциональных изменений, которые индуцированы патологическим процессом, во втором – изменения анатомического и гистологического характера.

Исходя из функционального вектора иннервации роговицы и возможно причины структурных изменений НВР, в офтальмологическом аспекте, в первую очередь, речь может идти о различных хирургических вмешательствах, потенциально влияющих на состояние роговицы, а также о хронических патологических процессах в роговице различного генеза. При этом акцент в этих исследованиях может быть сделан не только на степень изменения НВР, но и на особенности процессов реиннервации роговицы.

Следует отметить, что на сегодняшний день оценка состояния НВР в указанных случаях носит в основном «констатирующий» характер, не предполагающий попыток уменьшения негативного воздействия различных факторов и стимуляции нейрорегенерации. Однако в последнее время все большее внимание уделяется возможности увеличения регенераторных свойств нервного волокна.

Так рядом Итальянских ученых разработаны факторы роста нервов, способствующее активной регенерации и восстановлению НВР. Однако до сих пор остается открытым вопрос участия ветвей нервного ганглия в

непосредственном участии в иннервации, достаточно сложно выявить точное участие той или иной части нервного волокна в обеспечении иннервации глазного яблока.

На данный момент не представляется возможным выявление вида нервного волокна, рост которого запустил процесс активации роста нервов (чувствительное или двигательное). Учитывая, что фактор роста нервов запускает активный каскад реакций, способствующих увеличению объема иннервации практически в десятки раз, учеными в этом направлении ведутся активные исследования, которые, возможно, в ближайшем будущем увенчаются большим успехом.

Основным клиническим показателем функционального состояния НВР является чувствительность роговицы, которую исследуют с помощью различных методик эстеziо- или альгезиметрии, основанных на оценке субъективной реакции испытуемого на выраженное в различной степени механическое воздействие на роговицу специальными волосками различного диаметра или струей воздуха. Несмотря на относительную простоту, исследование чувствительности роговицы широкого распространения в клинической практике не получило, главным образом, из-за существенного влияния на результаты различных факторов. Так, например, выявлено, что независимо от методики эстеziометрии степень восприятия «раздражающего» стимула может существенно зависеть от индивидуальных особенностей слезной пленки. В связи с этим принято решение о возможности исключения показателей эстеziометрии при объективном анализе НВР.

Учитывая, что возможность визуализации роговичных нервных волокон появилась относительно недавно, потенциал возможного применения конфокальной микроскопии с последующей интерпретацией снимков с изображением НВР весьма перспективен как для специалистов смежных специальностей, так и непосредственно для врачей – офтальмологов. Единственными методами анализа тонких немиелинизированных нервных волокон являются конфокальная микроскопия роговичных нервных волокон и

непосредственно инвазивная биопсия кожи, показания для выполнения которой должны быть весьма обоснованными.

Основываясь на изменении хода и структуры тонких нервных волокон, ранние признаки полинейропатии удастся отследить только при помощи указанных методов. Обращение пациентов, как правило, связано с появлением выраженной симптоматики (различные виды боли, потеря чувствительности и др.), когда речь идет уже о выраженном нарушении структуры толстых миелинизированных нервных волокон.

Возможность включения метода лазерной конфокальной микроскопии роговицы с последующей адекватной интерпретацией полученных результатов позволила бы во многом сократить количество серьезных осложнений таких заболеваний как СД и болезнь Паркинсона, ведь своевременно начатая терапия во многом определяет благоприятность дальнейшего прогноза течения заболевания.

Сама методика КМР естественно не лишена ряда недостатков, повсеместное ее применение ограничено, что объяснимо рядом факторов. Во – первых, отсутствие возможности оснащения большинства медицинских центров подобным оборудованием, стоимость которого весьма высока; во – вторых, недостаточная подготовленность кадров к работе с данным узкоспециализированным оборудованием, и, наконец, учитывая относительно короткий период применения данной методики в офтальмологии, недостаточный объем базы наработанного материала, что вызывает определенные сложности с последующей интерпретацией полученных результатов.

Активная интеграция метода лазерной конфокальной микроскопии с возможностью обучения персонала работе с оборудованием, а также последующему анализу конфокальных снимков во многом облегчила бы работу врачей смежных специальностей, занимающихся вопросами полинейропатии при таких серьезных заболеваниях как сахарный диабет, болезнь Паркинсона, тонковолокнистая полинейропатия, системный

амилоидоз, коронавирусная инфекция и др. Речь идет не только о возможности разработки и интеграции авторских алгоритмов анализа снимков, но и создании уникального оборудования собственного производства, представляющего собой аналоги импортному высокоточному прибору и выполняющего все функции лазерного конфокального микроскопа.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на репрезентативном клиническом материале (1172 наблюдения) разработан оригинальный алгоритм объективной оценки НВР, детально проанализированы потенциальные структурные изменения НВР и клеток Лангерганса при различных офтальмологических, эндокринологических и неврологических заболеваниях.

2. На основе лазерной конфокальной микроскопии роговицы и апробированного авторского алгоритма разработаны классификация и критерии анализа структурных изменений НВР в зависимости от нарушения извитости нервных волокон, а также – от количества и особенностей клеток Лангерганса:

а) пограничными значениями, позволяющими относить испытуемого в «группу риска» по развитию структурных нарушений можно считать следующие: $K_{\Delta L} - 2,37-2,53$, $K_{sym} - 0,96-0,97$, общая длина основных НВР и их отростков – $41,2-47,40$ мм/мм², плотность основных НВР и их отростков – $18-20$ волокон/мм², количество макрофагов – более 4, наличие микроневром – более 1;

б) к основным критериям оценки НВР при структурном их нарушении отнесены значения коэффициента анизотропии направленности, к дополнительным – значения общей длины основных НВР и их плотности. Дополнительно также учитывают значения коэффициента симметричности направленности НВР, количество макрофагов и микроневром.

в) для предварительного включения пациента в «группу риска» необходимо наличие как минимум одного основного и двух дополнительных критериев

3. «Работоспособность» разработанного алгоритма доказана на клинических моделях, связанных с различными элементами хирургического повреждения роговицы. Выявлены схожие черты повреждения и последующего структурного восстановления НВР:

а) после эксимерлазерной коррекции аномалий рефракции (*LASIK* и *femto-LASIK*) у всех пациентов наблюдалось постепенное восстановление иннервации, значение коэффициента анизотропии к сроку наблюдения 6 месяцев составило $2,04 \pm 0,38$ для *LASIK* и $2,03 \pm 0,33$ для *femto-LASIK*, длина и плотность НВР к данному сроку наблюдения также восстанавливались и составили $76,4 \pm 7,4$ мм/мм² и $6,1 \pm 1,2$ волокон/мм², соответственно.

б) после выполнения различных вариантов факохирургии имелась общая тенденция к восстановлению длины и плотности НВР, а также авторских коэффициентов в течение первых трех месяцев наблюдения (средние значения $K_{\Delta L}$ $2,39 \pm 0,54$).

в) после сквозной кератопластики количество и длина отростков клеток Лангерганса достоверно коррелировали с активностью воспалительной реакции, характеризующей отторжение трансплантата ($r=0,71$, $p<0,05$), при этом начальную иннервацию роговицы отмечали к 12 месяцам наблюдения.

4. Впервые на основе лазерной конфокальной микроскопии роговицы и разработанного алгоритма проанализированы изменения структуры НВР и клеток Лангерганса при различных офтальмологических заболеваниях:

а) при вирусных увеитах отмечены повышенная извитость НВР ($K_{\Delta L} \leq 2,14$), увеличение размеров и числа отростков воспалительных макрофагов (количество макрофагов ≥ 8 в поле зрения);

б) к структурным изменениям нервных волокон, сопровождающим развитие ССГ, были отнесены следующие изменения: частичная извитость НВР, нарушение их хода, тенденция к уменьшению длины и плотности основных нервных стволов. Количество воспалительных макрофагов при этом значительно возрастало и в среднем составило $27,3 \pm 4,2$.

в) выявлена корреляционная связь средней силы коэффициентов анизотропии и симметричности направленности НВР со стадией развития первичной открытоугольной глаукомы ($r=0,61$, $p<0,05$; $r=-0,59$, $p<0,05$, соответственно); при этом определены отрицательные корреляции средней силы между показателями длины основных нервных волокон и их плотности

с данными периметрии (*MD* и *PSD*) ($r=0,6$, $p<0,05$; $r=0,54$, $p<0,005$; $r=0,62$, $p<0,05$; $r=0,57$, $p<0,05$, соответственно), а также положительные – с показателями ОКТ ДЗН и сетчатки (*RNFL thickness*) ($r=0,62$, $p<0,05$; $r=0,59$, $p<0,05$, соответственно);

г) отмечены сильные корреляционные связи между степенью изменений НВР и длительностью ношения контактных линз ($r=0,74$, $p<0,05$).

5. Впервые на основе лазерной конфокальной микроскопии роговицы и разработанного алгоритма КМР проанализированы изменения структуры НВР при системных заболеваниях, сопровождающихся полинейропатией:

а) на фоне болезни Паркинсона установлено достоверное снижение коэффициента анизотропии направленности НВР и увеличение коэффициента симметричности направленности НВР ($K_{\Delta L}$ и K_{sym} составили $3,24\pm 2,1$ и $0,88\pm 0,1$, соответственно).

б) у пациентов с системным амилоидозом наблюдали общую тенденцию к нарушению извитости нервного волокна ($K_{\Delta L}$ и K_{sym} составили $2,75\pm 0,76$ и $0,93\pm 0,04$, соответственно).

в) при сахарном диабете отмечено достоверное уменьшение средних значений коэффициента анизотропии направленности НВР при менее выраженных изменениях коэффициента симметричности направленности НВР ($K_{\Delta L}$ и K_{sym} составили $2,4\pm 0,56$ и $0,93\pm 0,08$, соответственно). Изменения структуры НВР в виде увеличения их извитости и нарушения ориентированности хода происходят уже на ранней стадии диабетической полинейропатии.

г) у пациентов с постковидным синдромом были выявлены изменения длины и диаметра НВР, нарушения равномерности хода, «чёткообразность» структуры нервного волокна. Кроме того, большая часть изменений структуры нервного волокна имела фрагментарный и обратимый характер повреждения.

6. На основании полученных результатов сформулированы практические рекомендации по использованию в клинической практике

лазерной конфокальной микроскопии роговицы и разработанного алгоритма исследования НВР и клеток Лангерганса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для динамической оценки потенциальных нарушений иннервации роговицы рекомендуется использовать разработанную морфометрическую классификацию, включающую следующие структурные показатели: коэффициенты анизотропии направленности НВР и симметричности направленности НВР, длину и плотность основных нервных стволов, а также – количество макрофагов и микроневром.

2. При коррекции аметропий с помощью контактных линз или методами эксимерлазерной хирургии необходимо учитывать потенциальную возможность изменения НВР.

3. После сквозной кератопластики активность клеток Лангерганса (увеличение количества и длины отростков) может быть использована в качестве маркера воспалительного ответа при развитии реакции отторжения трансплантата.

4. Увеличение извитости нервного волокна, выражаемое в снижении коэффициента анизотропии и обратно пропорциональном увеличении коэффициента симметричности направленности НВР на фоне увеличения количества воспалительных макрофагов, может выступать в качестве диагностического маркера воспаления увеального тракта герпесвирусной этиологии.

5. У пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, следует учитывать обратимость изменений структуры НВР, а также обращать внимание на то, что изменения структуры НВР могут быть фрагментарными.

6. Исследование НВР по разработанному алгоритму может быть включено в комплекс диагностики и мониторинга системных полинейропатий различного генеза.

7. При болезни Паркинсона необходимо учитывать не только показатели извитости НВР, но и наличие депозитов, а также воспалительных макрофагов в субэпителиальных слоях роговицы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов С.Э., Махотин С.С., Сурнина З.В. Новый принцип морфометрического исследования нервных волокон роговицы на основе конфокальной биомикроскопии при сахарном диабете. // Вестник офтальмологии. 2015. 4. 5-14.
2. Аветисов С. Э., Карабанов А.В., Сурнина З.В., Гамидов А.А. Изменения нервных волокон роговицы на ранних стадиях болезни Паркинсона по данным лазерной конфокальной микроскопии (предварительное сообщение). // Вестник офтальмологии 2020. 5-2. 191-196.
3. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Новый принцип морфометрического исследования нервных волокон роговицы на основе конфокальной биомикроскопии при сахарном диабете. // Вестник офтальмологии 2015. 4. 5-11.
4. Аветисов С.Э., Черненкова Н.А., Сурнина З.В., Ахмеджанова Л.Т., Фокина А.А., Строков И.А. Возможности ранней диагностики диабетической полинейропатии на основе исследования нервных волокон роговицы. // Вестник офтальмологии. 2020. 5-2. 155-162. .
5. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Вычисление коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервов роговицы на основе автоматизированного распознавания цифровых конфокальных изображений. // Медицинская техника. 2015. 23-25.
6. Агабабова Е.Р., Гусельнов Н.И. Болезнь Бехтерева и другие серонегативные спондилоартриты (спондилоартропатии) — общие и отличительные черты. // Ревматология. 1984. 40-45.
7. Адян Т.А., Поляков А.В. Наследственный транстиретиновый амилоидоз // Нервно-мышечные болезни. 2019. 12-25.
8. Алекберова З.С., Елонаков А.В., Ермакова Н.А. Опыт многолетнего применения сандиммуна неорала у пациентов с болезнью Бехчета (обзор

- литературы и собственные наблюдения // Современная ревматология. 2008. 57-62.
9. Алексеев И.Б., Страхов В.В., Мельникова Н.В., Попова А. А. Изменения фиброзной оболочки глаза у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой. // Национальный журнал глаукома. 2016. 1. 13-24.
 10. Бакулина Н.В., Некрасов А.С., Гудкова А.Я. и др. Системный амилоидоз: клинические проявления и диагностика // Эффективная фармакотерапия. 2020. 68-76.
 11. Беневоленская. Л.И. Ревматические болезни. Наследственная патология человека: в 2 т. // М: Медицина. 1992.
 12. Благова О. В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. . Клинические маски амилоидоза с поражением сердца: особенности диагностики на современном этапе // РКЖ. 2017. 2. 68-79.
 13. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. // М: ГЭОТАР-Медиа. 2016. .
 14. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. // Москва: МИА. 2008.
 15. Гайдукова И.З. Кардиоваскулярная заболеваемость и смертность при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите. Результаты одноцентрового четырехлетнего наблюдения. // Практическая медицина. 2015. 3. 123-129.
 16. Галиева О.Р., Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю. Лечение диабетической нейропатии. // РМЖ Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей Социально-значимые заболевания. 2005. 10. 648-652.
 17. Гилязова И.И., Бабушкин А.Э. Результаты исследования осмолярности слезы при различной гипотензивной терапии глаукомы. // Точка зрения Восток-Запад 2014. 37.

18. Евтушенко С.К., Головченко Ю.И., Труфанов Е. А. Болезнь Паркинсона и паркинсонические синдромы. // Международный неврологический журнал, 2014. 66.
19. Егорова Г.Б., Федоров А.А., Бобровских Н.В. Влияние многолетнего ношения контактных линз на состояние роговицы по данным конфокальной микроскопии. // Вестник офтальмологии 2008. 6. 25-29.
20. Емелина В.Г., Линник Е.А., Колединцев М.Н., Майчук Н.В. Возможности ранней диагностики и прогноза развития «сухого глаза» при контактной коррекции. Новые технологии в лечении заболеваний роговицы // Сборник статей научно-практической конференции «Федоровские чтения». 2004. 679-682.
21. Еричев В.П., Козлова И.В., Макарова А.С., Рещикова В.С. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 1. Периметрия как метод функциональных исследований. // Национальный журнал глаукома 2015. 2. 75-81.
22. Еричев В.П., Макарова А.С., Козлова И.В., Рещикова В.С. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 2. Диагностика структурных повреждений сетчатки и зрительного нерва // Национальный журнал глаукома. 2015. 3. 72-79.
23. Ермакова Н.А. Классификация и клиническая оценка увеитов. // Клиническая офтальмология. 2003. 146-149.
24. Кански Дж. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. // Elsevier Urban;. 2009. 934.
25. Катунина Е.А., Титова Н.В., Авакян Г.Н. Методы диагностики болезни Паркинсона на ранних стадиях. // Журнал неврологии и психиатрии им СС Корсакова 2010. 12. 112-118.
26. Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э. Увеиты (клиника, лечение) // М: 4-й филиал Воениздата. 2003.

27. Курышева Н.И., Трубилина А.В., Маслова Е.В. Оптическая когерентная томография - ангиография и паттерн-электроретинография в ранней диагностике глаукомы. // Новости глаукомы. 2017. 66-69.
28. Лысенко Л.В. (Козловская), Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза // Клиническая фармакология и терапия 2020. 1. 13-24.
29. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Результаты мультицентровых исследований эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. // Российский офтальмологический журнал 2013. 4-7.
30. Одинак М.М., Михайленко А.А., Шустов Е.Б., Иванов Ю.С. и др. Оценка функционального состояния структур вегетативной нервной системы методом вызванных потенциалов // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. 1995. 542-543.
31. Патеева Т.З., Паштаев Н.П., Шленская О.В. Анализ структурных изменений роговицы после кераторефракционных операций при помощи конфокальной микроскопии. // Кубанский научный медицинский вестник 2011. 124. 99-103.
32. Паштаев Н.П., Куликова И.Л., Шленская О.В., Волкова Л.Н. Конфокальная микроскопия роговицы в кераторефракционной хирургии. Обзор литературы // Вестник Томского государственного университета. 2015. 3. 662-666.
33. Паштаев Н.П., Бодрова С.Г., Бородина Н.В., Зарайская М.М., Майчук Н.В. Влияние мягких контактных линз на структуру и биомеханические свойства роговицы. // Офтальмохирургия. 2009. 10-13.
34. Петров С.Ю., Фокина Н.Д., Шерстнева Л.В., Вострухин С.В., Сафонова Д.М. Этиология первичной глаукомы: современные теории и исследования. // Офтальмологические ведомости. 2015. 2. 47-56.
35. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А. Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения // Эффективная фармакотерапия. 2012. . 6-15.

36. Рамеев В.В., Мясникова Р.П., Виноградов П.П., и др. . Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2019. 3. 349-358.
37. Рукина Д.А, Догадова Л.П., Маркелова Е.В., Абдуллин Е.А. и др. Иммунологические аспекты патогенеза первичной открытоугольной глаукомы. // Клиническая офтальмология. 2011. 4. 162-165.
38. Рыжко В.В., Клодзинский А.А., Варламова Е.Ю. и др. Сложности диагностики и лечения AL-амилоидоза: обзор литературы и собственные наблюдения // Клиническая онкогематология 2009. 47-55.
39. Сафиулина Э.И., Зиновьева О.Е., Рамеев В.В. и др. Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. 3. 12–18.
40. Смирнова А.Г., Бондаренко С.Н., Кисина А.А. и др. Современные методы лечения AL - амилоидоза: обзор литературы и собственные данные // Клиническая онкогематология 2013. 303-311.
41. Соколова М.Г., Алексеева Т.М., Лобзин С.В., Демешонок В.С., Никишина О.А. и др. Нейротрофические факторы. Перспективы применения в клинической неврологии. // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им ИИ Мечникова. 2014. 3. 75-81.
42. Стешенко О.Н., Митичкина Т.С. Качественная характеристика слезы у больных после удаления слезной железы. // Офтальмологические Ведомости. 2013. 4. 46-50.
43. Страхов В.В., Ермакова А.В., Корчагин Н.В., Ермакова А.В. Асимметрия тонометрических, гемодинамических и биоретинометрических показателей парных глаз в норме и при первичной глаукоме. // Глаукома 2008. 11-16.
44. Ткаченко Н.В. Астахов С.Ю. Диагностические возможности конфокальной микроскопии при исследовании поверхностных структур глазного яблока. // Офтальмологические ведомости. 2009. 1. 82-89.

45. Труфанов С.В., Текеева Л.Ю., Саловарова Е.П., Баг Р.З., Суханова Е.В. Дистрофии роговицы. // Вестник офтальмологии 2018. 5. 118-125.
46. Труфанов С.В. Текеева Л.Ю., Сурнина З.В., Маложен С.А. Морфологические изменения роговицы при синдроме рецидивирующей эрозии после шлифовки боуеновой мембраны алмазным бором. // Вестник офтальмологии. 2019. 5. 24-30.
47. Филиппенко В.И., Старчак М.И. Заболевания и повреждения роговицы. // Киев: Здоровье. 1987.
48. Штейн Г.И. Руководство по конфокальной микроскопии // ИНЦ РАН. 2007.
49. Шульпина Н.Б. Биомикроскопия глаза. // М: Медицина. 1966.
50. Эрдес Ш.Ф. Динамика заболеваемости анкилозирующим спондилитом в России и субботные школы по спондилоартритам. // Научно-практическая ревматология. 2013. . 2. 145-148.
51. Эрдес Ш.Ф. О терминологии спондилоартритов // Научно-практическая ревматология. 2015. 6. 657-660.
52. Эскина Э.Н., Паршина В.А., Степанова М.А. Опыт применения препарата на основе трегалозы у пациентов после эксимерлазерных операций. // Офтальмология. 2016. 3. 213-218.
53. Яздовский В., Алексеев. HLA-генетический профиль русской популяции // Иммунология 1998. 30-32.
54. Acosta M.C., Peral A., Luna C., Pintor J., Belmonte C., Gallar J. Tear secretion induced by selective stimulation of corneal and conjunctival sensory nerve fibers // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004. 7. 2333-2336.
55. Acosta M.C., Tan M.E., Belmonte C., Gallar J. Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001. 9. 2063-2067.
56. Agca A., Cankaya K.I., Yilmaz I., Yildirim Y., et al. Fellow Eye Comparison of Nerve Fiber Regeneration After SMILE and Femtosecond Laser-assisted LASIK: A Confocal Microscopy Study // J Refract Surg. 2015. 9. 594-598.

57. Aksan F., Nelson E.A., Swedish K.A. A COVID-19 patient with intense burning pain // *J Neurovirol.* 2020. 5. 800-801.
58. Ali A.S., Al-Shraim M., Al-Hakami A.M., Jones I.M. Epstein- Barr Virus: Clinical and Epidemiological Revisits and Genetic Basis of Oncogenesis // *Open Virol J.* 2015. 7-28.
59. Alipour F., Soleimanzade M., Latifi G., Aghaie S.H., Kasiri M., Dehghani S. Effects of Soft Toric, Rigid Gas-Permeable, and Mini-Scleral Lenses on Corneal Microstructure Using Confocal Microscopy // *Eye Contact Lens.* 2020. 2. 74-81.
60. Alsuhaibani A.H., Sutphin J.E., Wagoner M.D. Confocal microscopy of subepithelial infiltrates occurring after epidemic keratoconjunctivitis // *Cornea.* 2006. 7. 778-780.
61. Andalib S., Biller J., Di Napoli M., Moghimi N., et al. Peripheral Nervous System Manifestations Associated with COVID-19 // *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021. 3. 9.
62. Arnett F.C., Hochberg M.C., Bias W.B. HLA-C locus antigens in HLA-B27 associated arthritis // *Arthritis Rheum.* 1978. 8. 885-888.
63. Auran J.D., Koester C.J., Kleiman N.J., Rapaport R., et al. Scanning slit confocal microscopic observation of cell morphology and movement within the normal human anterior cornea // *Ophthalmology.* 1995. 1. 33-41.
64. Bae Y.J., Kim J.M., Kim E., Lee K.M., et al. Loss of Nigral Hyperintensity on 3 Tesla MRI of Parkinsonism: Comparison With (123) I-FP-CIT SPECT // *Mov Disord.* 2016. 5. 684-692.
65. Bae Y.J., Kim J.M., Sohn C.H., Choi J.H., et al. Imaging the Substantia Nigra in Parkinson Disease and Other Parkinsonian Syndromes // *Radiology.* 2021. 2. 260-278.
66. Bamias G., Arseneau K.O., Cominelli F. Cytokines and mucosal immunity // *Curr Opin Gastroenterol.* 2014. 6. 547-552.
67. Bandeira F., Yusoff N.Z., Yam G.H., Mehta J.S. Corneal re-innervation following refractive surgery treatments // *Neural Regen Res.* 2019. 4. 557-565.

68. Bayguinov P.O., Oakley D.M., Shih C.C., Geanon D.J., Joens M.S., Fitzpatrick J.A.J. Modern Laser Scanning Confocal Microscopy // *Curr Protoc Cytom.* 2018. 1. e39.
69. Belmonte C., Acosta M.C., Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas // *Exp Eye Res.* 2004. 3. 513-525.
70. Belmonte C., Gallar J., Pozo M.A., Rebollo I. Excitation by irritant chemical substances of sensory afferent units in the cat's cornea // *J Physiol.* 1991. 709-725.
71. Belmonte C., Giraldez F. Responses of cat corneal sensory receptors to mechanical and thermal stimulation // *J Physiol.* 1981. 355-368.
72. Bennett JL Z.S., Jones KR. . Patterned expression of BDNF and NT-3 in the retina and anterior segment of the developing mammalian eye. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999. 12. 2996-3005.
73. Berg D., Siefker C., Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings // *J Neurol.* 2001. 8. 684-689.
74. Berger J., Hinglais N. [Intercapillary deposits of IgA-IgG] // *J Urol Nephrol (Paris).* 1968. 9. 694-695.
75. Bergfeldt L., Edhag O., Vallin H. Cardiac conduction disturbances, an underestimated manifestation in ankylosing spondylitis. A 25-year follow-up study of 68 patients // *Acta Med Scand.* 1982. 4. 217-223.
76. Bernstein L. Cardiac complications in spondylarthritis ankylopoietica // *Rheumatism.* 1951. 2. 18-23.
77. Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity // *Nat Immunol.* 2007. 4. 345-350.
78. Biondetti E., Santin M.D., Valabregue R., Mangone G., et al. The spatiotemporal changes in dopamine, neuromelanin and iron characterizing Parkinson's disease // *Brain.* 2021. 10. 3114-3125.
79. Blockmans D. PET in vasculitis // *Ann N Y Acad Sci.* 2011. 64-70.
80. Blum M., Kunert K., Schroder M., Sekundo W. Femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: preliminary 6-month results // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010. 7. 1019-1027.

81. Blum M., Kunert K.S., Engelbrecht C., Dawczynski J., Sekundo W. [Femtosecond lenticule extraction (FLEx) - Results after 12 months in myopic astigmatism] // *Klin Monbl Augenheilkd.* 2010. 12. 961-965.
82. Blum M., Taubig K., Gruhn C., Sekundo W., Kunert K.S. Five-year results of Small Incision Lenticule Extraction (ReLEx SMILE) // *Br J Ophthalmol.* 2016. 9. 1192-1195.
83. Booth T.C., Nathan M., Waldman A.D., Quigley A.M., Schapira A.H., Buscombe J. The role of functional dopamine-transporter SPECT imaging in parkinsonian syndromes, part 2 // *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015. 2. 236-244.
84. Boutboul S., Black G.C., Moore J.E., Sinton J., et al. A subset of patients with epithelial basement membrane corneal dystrophy have mutations in TGFBI/BIGH3 // *Hum Mutat.* 2006. 6. 553-557.
85. Bragheeth M.A., Dua H.S. Corneal sensation after myopic and hyperopic LASIK: clinical and confocal microscopic study // *Br J Ophthalmol.* 2005. 5. 580-585.
86. Bril V., Werb M.R., Greene D.A., Sima A.A. Single-fiber electromyography in diabetic peripheral polyneuropathy // *Muscle Nerve.* 1996. 1. 2-9.
87. Bron A.J., Tiffany J.M., Yokoi N., Gouveia S.M. Using osmolarity to diagnose dry eye: a compartmental hypothesis and review of our assumptions // *Adv Exp Med Biol.* 2002. Pt B. 1087-1095.
88. Brooks D.J. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease // *J Neurol.* 2000. II11-18.
89. Brzheskiy V.V., Efimova E.L., Vorontsova T.N., Alekseev V.N., et al. Results of a Multicenter, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Study of the Efficacy and Safety of Visomitin Eye Drops in Patients with Dry Eye Syndrome // *Adv Ther.* 2015. 12. 1263-1279.
90. Bucher F., Schneider C., Blau T., Cursiefen C., et al. Small-Fiber Neuropathy Is Associated With Corneal Nerve and Dendritic Cell Alterations: An In Vivo Confocal Microscopy Study // *Cornea.* 2015. 9. 1114-1119.

91. Buffault J., Zeboulon P., Liang H., Chiche A., et al. Assessment of corneal epithelial thickness mapping in epithelial basement membrane dystrophy // *PLoS One*. 2020. 11. e0239124.
92. Burton M.J., Ramke J., Marques A.P., Bourne R.R.A., et al. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020 // *Lancet Glob Health*. 2021. 4. e489-e551.
93. Caffrey M.F., James D.C. Human lymphocyte antigen association in ankylosing spondylitis // *Nature*. 1973. 5393. 121.
94. Calvillo M.P., McLaren J.W., Hodge D.O., Bourne W.M. Corneal reinnervation after LASIK: prospective 3-year longitudinal study // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004. 11. 3991-3996.
95. Carmeliet P., Tessier-Lavigne M. Common mechanisms of nerve and blood vessel wiring // *Nature*. 2005. 7048. 193-200.
96. Cavalcanti B.M., Cruzat A., Sahin A., Pavan-Langston D., Samayoa E., Hamrah P. In vivo confocal microscopy detects bilateral changes of corneal immune cells and nerves in unilateral herpes zoster ophthalmicus // *Ocul Surf*. 2018. 1. 101-111.
97. Cavanagh H.D., Petroll W.M., Jester J.V. The application of confocal microscopy to the study of living systems // *Neurosci Biobehav Rev*. 1993. 4. 483-498.
98. Chee S.P., Bacsal K., Jap A., Se-Thoe S.Y., Cheng C.L., Tan B.H. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients // *Am J Ophthalmol*. 2008. 5. 834-840.
99. Chee S.P., Jap A. Immune ring formation associated with cytomegalovirus endotheliitis // *Am J Ophthalmol*. 2011. 3. 449-453 e441.
100. Chen X., Gallar J., Belmonte C. Reduction by antiinflammatory drugs of the response of corneal sensory nerve fibers to chemical irritation // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997. 10. 1944-1953.

101. Chikama T., Fukuda K., Morishige N., Nishida T. Treatment of neurotrophic keratopathy with substance-P-derived peptide (FGLM) and insulin-like growth factor I // *Lancet*. 1998. 9118. 1783-1784.
102. Chin J.Y., Yang L.W.Y., Ji A.J.S., Nubile M., et al. Validation of the Use of Automated and Manual Quantitative Analysis of Corneal Nerve Plexus Following Refractive Surgery // *Diagnostics (Basel)*. 2020. 7.
103. Chinnery H.R., Rajan R., Jiao H., Wu M., et al. Identification of presumed corneal neuromas and microneuromas using laser-scanning in vivo confocal microscopy: a systematic review // *Br J Ophthalmol*. 2022. 6. 765-771.
104. Chiou A.G., Kaufman S.C., Kaufman H.E., Beuerman R.W. Clinical corneal confocal microscopy // *Surv Ophthalmol*. 2006. 5. 482-500.
105. Chong S., Kim T.S., Cho E.Y. Herpes simplex virus pneumonia: high-resolution CT findings // *Br J Radiol*. 2010. 991. 585-589.
106. Clarke N.D., Bee J.A. Innervation of the chick cornea analyzed in vitro // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996. 9. 1761-1771.
107. Cobbs C.S. Cytomegalovirus and brain tumor: epidemiology, biology and therapeutic aspects // *Curr Opin Oncol*. 2013. 6. 682-688.
108. Cochrane T.F., Silvestri G., McDowell C., Foot B., McAvoy C.E. Acute retinal necrosis in the United Kingdom: results of a prospective surveillance study // *Eye (Lond)*. 2012. 3. 370-377; quiz 378.
109. Cogan D.G., Donaldson D.D., Kuwabara T., Marshall D. Microcystic Dystrophy of the Corneal Epithelium // *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1964. 213-225.
110. Cohrs R.J., Randall J., Smith J., Gilden D.H., et al. Analysis of individual human trigeminal ganglia for latent herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus nucleic acids using real-time PCR // *J Virol*. 2000. 24. 11464-11471.
111. Colbert R.A. HLA-B27 misfolding: a solution to the spondyloarthropathy conundrum? // *Mol Med Today*. 2000. 6. 224-230.
112. Coppo R., D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies // *J Nephrol*. 2005. 5. 503-512.

113. Craig J.P., Nelson J.D., Azar D.T., Belmonte C., et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary // *Ocul Surf.* 2017. 4. 802-812.
114. Crane I.J., McKillop-Smith S., Wallace C.A., Lamont G.R., Forrester J.V. Expression of the chemokines MIP-1alpha, MCP-1, and RANTES in experimental autoimmune uveitis // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001. 7. 1547-1552.
115. Crough T., Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside // *Clin Microbiol Rev.* 2009. 1. 76-98, Table of Contents.
116. Cruzat A., Qazi Y., Hamrah P. In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves in Health and Disease // *Ocul Surf.* 2017. 1. 15-47.
117. Dabby R., Djaldetti R., Shadmurov M., Treves T.A., et al. Skin biopsy for assessment of autonomic denervation in Parkinson's disease // *J Neural Transm (Vienna).* 2006. 9. 1169-1176.
118. Darwish T., Brahma A., O'Donnell C., Efron N. Subbasal nerve fiber regeneration after LASIK and LASEK assessed by noncontact esthesiometry and in vivo confocal microscopy: prospective study // *J Cataract Refract Surg.* 2007. 9. 1515-1521.
119. Davis J.C., Jr., Van Der Heijde D., Braun J., Dougados M., et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial // *Arthritis Rheum.* 2003. 11. 3230-3236.
120. de Castro F., Silos-Santiago I., Lopez de Armentia M., Barbacid M., Belmonte C. Corneal innervation and sensitivity to noxious stimuli in *trkA* knockout mice // *Eur J Neurosci.* 1998. 1. 146-152.
121. De Sanctis P., Doneddu P.E., Vigano L., Selmi C., Nobile-Orazio E. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. A systematic review // *Eur J Neurol.* 2020. 11. 2361-2370.
122. Demirci S., Gunes A., Koyuncuoglu H.R., Tok L., Tok O. Evaluation of corneal parameters in patients with Parkinson's disease // *Neurol Sci.* 2016. 8. 1247-1252.

123. Deng S., Wang M., Zhang F., Sun X., Hou W., Guo N. Corneal subbasal nerve fiber regeneration in myopic patients after laser in situ keratomileusis // *Neural Regen Res.* 2012. 20. 1556-1562.
124. Dolcino M., Puccetti A., Barbieri A., Bason C., et al. Infections and autoimmunity: role of human cytomegalovirus in autoimmune endothelial cell damage // *Lupus.* 2015. 4-5. 419-432.
125. Donadio V., Incensi A., Leta V., Giannoccaro M.P., et al. Skin nerve alpha-synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease // *Neurology.* 2014. 15. 1362-1369.
126. Doppler K., Ebert S., Uceyler N., Trenkwalder C., et al. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology // *Acta Neuropathol.* 2014. 1. 99-109.
127. Draeger J. Modern aesthesiometry: contribution to corneal metabolism after anterior segment surgery // *Trans Ophthalmol Soc U K (1962).* 1979. 2. 247-250.
128. Dunmire S.K., Hogquist K.A., Balfour H.H. Infectious Mononucleosis // *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015. Pt 1. 211-240.
129. Duquesnoy R.J., Kozin F., Rodey G.E. High prevalence of HLA-B27, Cw1 and Cw2 in patients with seronegative spondyloarthritis // *Tissue Antigens.* 1978. 1. 58-62.
130. Duston M.A., Skinner M., Anderson J., Cohen A.S. Peripheral neuropathy as an early marker of AL amyloidosis // *Arch Intern Med.* 1989. 2. 358-360.
131. Ebringer A. The cross-tolerance hypothesis, HLA-B27 and ankylosing spondylitis // *Br J Rheumatol.* 1983. 4 Suppl 2. 53-66.
132. Eckard A., Stave J., Guthoff R.F. In vivo investigations of the corneal epithelium with the confocal Rostock Laser Scanning Microscope (RLSM) // *Cornea.* 2006. 2. 127-131.
133. Eder L., Sadek M., McDonald-Blumer H., Gladman D.D. Aortitis and spondyloarthritis--an unusual presentation: case report and review of the literature // *Semin Arthritis Rheum.* 2010. 6. 510-514.

134. Edwards K., Pritchard N., Vagenas D., Russell A., Malik R.A., Efron N. Standardizing corneal nerve fibre length for nerve tortuosity increases its association with measures of diabetic neuropathy // *Diabet Med.* 2014. 10. 1205-1209.
135. Efron N. Contact lens-induced changes in the anterior eye as observed in vivo with the confocal microscope // *Prog Retin Eye Res.* 2007. 4. 398-436.
136. Efron N., Edwards K., Roper N., Pritchard N., et al. Repeatability of measuring corneal subbasal nerve fiber length in individuals with type 2 diabetes // *Eye Contact Lens.* 2010. 5. 245-248.
137. Efron N., Perez-Gomez I., Mutalib H.A., Hollingsworth J. Confocal microscopy of the normal human cornea // *Cont Lens Anterior Eye.* 2001. 1. 16-24.
138. Erie J.C. Corneal wound healing after photorefractive keratectomy: a 3-year confocal microscopy study // *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2003. 293-333.
139. Erie J.C., McLaren J.W., Hodge D.O., Bourne W.M. Recovery of corneal subbasal nerve density after PRK and LASIK // *Am J Ophthalmol.* 2005. 6. 1059-1064.
140. Erie J.C., McLaren J.W., Patel S.V. Confocal microscopy in ophthalmology // *Am J Ophthalmol.* 2009. 5. 639-646.
141. Essers I., Ramiro S., Stolwijk C., Blaauw M., et al. Do extra-articular manifestations influence outcome in ankylosing spondylitis? 12-year results from OASIS // *Clin Exp Rheumatol.* 2016. 2. 214-221.
142. Feederle R., Bartlett E.J., Delecluse H.J. Epstein-Barr virus genetics: talking about the BAC generation // *Herpesviridae.* 2010. 1. 6.
143. Feltkamp T.E. Factors involved in the pathogenesis of HLA-B27 associated arthritis // *Scand J Rheumatol Suppl.* 1995. 213-217.
144. Feng Y., Simpson T.L. Nociceptive sensation and sensitivity evoked from human cornea and conjunctiva stimulated by CO₂ // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003. 2. 529-532.
145. Fernandez-de-Las-Penas C., Palacios-Cena D., Gomez-Mayordomo V., Cuadrado M.L., Florencio L.L. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute

COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. 5.

146. Fisher H., Preuss F.S. Primary systemic amyloidosis with involvement of the nervous system // *Am J Clin Pathol*. 1951. 8. 758-763.

147. Fomberstein B., Yerra N., Pitchumoni C.S. Rheumatological complications of GI disorders // *Am J Gastroenterol*. 1996. 6. 1090-1103.

148. Franke C., Ferse C., Kreye J., Reincke S.M., et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms // *Brain Behav Immun*. 2021. 415-419.

149. Frisch G., Lin J., Rosenstock J., Markowitz G., et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial // *Nephrol Dial Transplant*. 2005. 10. 2139-2145.

150. Fuchs M., Briel M., Daikeler T., Walker U.A., et al. The impact of 18F-FDG PET on the management of patients with suspected large vessel vasculitis // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012. 2. 344-353.

151. Gaenslen A., Berg D. Early diagnosis of Parkinson's disease // *Int Rev Neurobiol*. 2010. 81-92.

152. Gallar J., Pozo M.A., Tuckett R.P., Belmonte C. Response of sensory units with unmyelinated fibres to mechanical, thermal and chemical stimulation of the cat's cornea // *J Physiol*. 1993. 609-622.

153. Ganesh Kumar N., Kung T.A. Regenerative Peripheral Nerve Interfaces for the Treatment and Prevention of Neuromas and Neuroma Pain // *Hand Clin*. 2021. 3. 361-371.

154. Gauthier A., Breuer J., Carrington D., Martin M., Remy V. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom // *Epidemiol Infect*. 2009. 1. 38-47.

155. Ge X., Wang X., Shen P. Herpes simplex virus type 2 or human herpesvirus 8 infection and prostate cancer risk: A meta-analysis // *Biomed Rep*. 2013. 3. 433-439.

156. Gecse K., Ruzsa Z., Nagy F., Wittmann T., Molnar T. Successful infliximab treatment in a patient with Takayasu arteritis associated with ulcerative colitis or migration does not override genetics // *Inflamm Bowel Dis*. 2011. 7. E69-70.
157. Geng L., Wang X. Epstein-Barr Virus-associated lymphoproliferative disorders: experimental and clinical developments // *Int J Clin Exp Med*. 2015. 9. 14656-14671.
158. Gertz M.A., Kyle R.A. Myopathy in primary systemic amyloidosis // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996. 6. 655-660.
159. Ghiasvand F., Ghadimi M., Ghadimi F., Safarpour S., Hosseinzadeh R., SeyedAlinaghi S. Symmetrical polyneuropathy in coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *IDCases*. 2020. e00815.
160. Gildea D.H., Cohrs R.J., Mahalingam R. Clinical and molecular pathogenesis of varicella virus infection // *Viral Immunol*. 2003. 3. 243-258.
161. Glenner G.G., Murphy M.A. Amyloidosis of the nervous system // *J Neurol Sci*. 1989. 1-3. 1-28.
162. Gonzalez-Moles M.A., Gutierrez J., Rodriguez M.J., Ruiz-Avila I., Rodriguez-Archilla A. Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 (LMP-1) expression in oral squamous cell carcinoma // *Laryngoscope*. 2002. 3. 482-487.
163. Gouveia E.B., Elmann D., Morales M.S. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview // *Rev Bras Reumatol*. 2012. 5. 742-756.
164. Guerrero-Moreno A., Liang H., Moreau N., Luzu J., et al. Corneal Nerve Abnormalities in Painful Dry Eye Disease Patients // *Biomedicines*. 2021. 10.
165. Guillon M., Maissa C. Dry eye symptomatology of soft contact lens wearers and nonwearers // *Optom Vis Sci*. 2005. 9. 829-834.
166. Gupta B.K., Panwar R.B., Kabra P.K., Kaushik A.N., Meena G.L., Chadda V.S. Ankylosing spondylitis in association with mitral stenosis, mitral regurgitation, and aortic regurgitation: a case report and review of the literature // *Echocardiography*. 2003. 3. 275-277.

167. Hadden O.B., Patel D., Gray T.B., Morris A.T., Ring C.P. Multifocal lamellar keratitis following laser in situ keratomileusis // *J Cataract Refract Surg.* 2007. 1. 144-147.
168. Hafner J., Ghaoui R., Coyle L., Burke D., Ng K. Axonal excitability in primary amyloidotic neuropathy // *Muscle Nerve.* 2015. 3. 443-445.
169. Hanson A., Brown M.A. Genetics and the Causes of Ankylosing Spondylitis // *Rheum Dis Clin North Am.* 2017. 3. 401-414.
170. Haroon N.N., Paterson J.M., Li P., Inman R.D., Haroon N. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study // *Ann Intern Med.* 2015. 6. 409-416.
171. Harper T.W., Miller D., Schiffman J.C., Davis J.L. Polymerase chain reaction analysis of aqueous and vitreous specimens in the diagnosis of posterior segment infectious uveitis // *Am J Ophthalmol.* 2009. 1. 140-147 e142.
172. Haslock I. Arthritis and Crohn's disease. A family study // *Ann Rheum Dis.* 1973. 6. 479-486.
173. He J., Bazan H.E. Corneal nerve architecture in a donor with unilateral epithelial basement membrane dystrophy // *Ophthalmic Res.* 2013. 4. 185-191.
174. He J., Bazan N.G., Bazan H.E. Mapping the entire human corneal nerve architecture // *Exp Eye Res.* 2010. 4. 513-523.
175. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L., et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial // *Arch Ophthalmol.* 2002. 10. 1268-1279.
176. Heinz P., Bodanowitz S., Wiegand W., Kroll P. In vivo observation of corneal nerve regeneration after photorefractive keratectomy with a confocal videomicroscope // *Ger J Ophthalmol.* 1996. 6. 373-377.
177. Helgason S., Petursson G., Gudmundsson S., Sigurdsson J.A. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up // *BMJ.* 2000. 7264. 794-796.
178. Hollingsworth J.G., Efron N. Confocal microscopy of the corneas of long-term rigid contact lens wearers // *Cont Lens Anterior Eye.* 2004. 2. 57-64.

179. Hotta H. [Neurotropic viruses--classification, structure and characteristics] // *Nihon Rinsho*. 1997. 4. 777-782.
180. Hu L., Xie W., Liu J., Zhou Y., et al. Tear menisci and corneal subbasal nerve density in patients after laser in situ keratomileusis // *Eye Contact Lens*. 2015. 1. 51-57.
181. Iaccheri B., Torroni G., Cagini C., Fiore T., et al. Corneal confocal scanning laser microscopy in patients with dry eye disease treated with topical cyclosporine // *Eye (Lond)*. 2017. 5. 788-794.
182. Iester M., Orsoni G.J., Gamba G., Taffara M., et al. Improvement of the ocular surface using hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in keratoconjunctivitis sicca // *Eye (Lond)*. 2000. Pt 6. 892-898.
183. Ikeda S., Yanagisawa N., Hongo M., Ito N. Vagus nerve and celiac ganglion lesions in generalized amyloidosis. A correlative study of familial amyloid polyneuropathy and AL-amyloidosis // *J Neurol Sci*. 1987. 1-2. 129-139.
184. Ingianni A., Piras E., Laconi S., Angius F., Batetta B., Pompei R. Latent Herpesvirus 8 infection improves both insulin and glucose uptake in primary endothelial cells // *New Microbiol*. 2013. 3. 257-265.
185. Ishida T., Kano Y., Mizukawa Y., Shiohara T. The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome // *Allergy*. 2014. 6. 798-805.
186. Ishii R., Shimizu K., Igarashi A., Kobashi H., Kamiya K. Influence of femtosecond lenticule extraction and small incision lenticule extraction on corneal nerve density and ocular surface: a 1-year prospective, confocal, microscopic study // *J Refract Surg*. 2015. 1. 10-15.
187. Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T., Standardization of Uveitis Nomenclature Working G. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop // *Am J Ophthalmol*. 2005. 3. 509-516.
188. Jalbert I., Stapleton F., Papas E., Sweeney D.F., Coroneo M. In vivo confocal microscopy of the human cornea // *Br J Ophthalmol*. 2003. 2. 225-236.

189. Jeziorska M., Atkinson A., Kass-Iliyya L., Kobylecki C., et al. Small Fibre Neuropathy in Parkinson's Disease: Comparison of Skin Biopsies from the More Affected and Less Affected Sides // *J Parkinsons Dis.* 2019. 4. 761-765.
190. Joffe S.N. The 25th Anniversary of Laser Vision Correction in the United States // *Clin Ophthalmol.* 2021. 1163-1172.
191. Jones M.A., Marfurt C.F. Peptidergic innervation of the rat cornea // *Exp Eye Res.* 1998. 4. 421-435.
192. Kanetaka Y., Kano Y., Hirahara K., Kurata M., Shiohara T. Relationship between cytomegalovirus reactivation and dermatomyositis // *Eur J Dermatol.* 2011. 2. 248-253.
193. Kass-Iliyya L., Javed S., Gosal D., Kobylecki C., et al. Small fiber neuropathy in Parkinson's disease: A clinical, pathological and corneal confocal microscopy study // *Parkinsonism Relat Disord.* 2015. 12. 1454-1460.
194. Kauffmann T., Bodanowitz S., Hesse L., Kroll P. Corneal reinnervation after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis: an in vivo study with a confocal videomicroscope // *Ger J Ophthalmol.* 1996. 6. 508-512.
195. Kavitha V., Mahesha S., Narendran B.S., Heralgi M.M. Ocular biometric measurements and optical coherence tomography parameters in children with refractive errors and emmetropia // *Indian J Ophthalmol.* 2021. 2. 290-295.
196. Kobayashi A., Yokogawa H., Sugiyama K. In vivo laser confocal microscopy findings in patients with map-dot-fingerprint (epithelial basement membrane) dystrophy // *Clin Ophthalmol.* 2012. 1187-1190.
197. Kocabeyoglu S., Colak D., Mocan M.C., Irkec M. Sensory Adaptation to Silicone Hydrogel Contact Lens Wear Is Not Associated With Alterations in the Corneal Subbasal Nerve Plexus // *Cornea.* 2019. 9. 1142-1146.
198. Koh S. Contact Lens Wear and Dry Eye: Beyond the Known // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020. 6. 498-504.
199. Kohler B., Allgeier S., Eberle F., Guthoff R., et al. [Image reconstruction of the corneal subbasal nerve plexus with extended field of view from focus image

- stacks of a confocal laser scanning microscope] // *Klin Monbl Augenheilkd.* 2011. 12. 1060-1066.
200. Komaroff A.L., Phan T., Flamand L., Pellett P.E. Summary of the 9th international conference on human herpesviruses 6 and 7 (HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7) // *J Med Virol.* 2016. 12. 2038-2043.
201. Kowtharapu B.S., Winter K., Marfurt C., Allgeier S., et al. Comparative quantitative assessment of the human corneal sub-basal nerve plexus by in vivo confocal microscopy and histological staining // *Eye (Lond).* 2017. 3. 481-490.
202. Krajewski K.M., Lewis R.A., Fuerst D.R., Turansky C., et al. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A // *Brain.* 2000. 1516-1527.
203. Kubilus J.K., Linsenmayer T.F. Developmental guidance of embryonic corneal innervation: roles of Semaphorin3A and Slit2 // *Dev Biol.* 2010. 1. 172-184.
204. Kuzkina A., Schulmeyer L., Monoranu C.M., Volkmann J., Sommer C., Doppler K. The aggregation state of alpha-synuclein deposits in dermal nerve fibers of patients with Parkinson's disease resembles that in the brain // *Parkinsonism Relat Disord.* 2019. 66-72.
205. Laihia J., Kaarniranta K. Trehalose for Ocular Surface Health // *Biomolecules.* 2020. 5.
206. Latvala T., Barraquer-Coll C., Tervo K., Tervo T. Corneal wound healing and nerve morphology after excimer laser in situ keratomileusis in human eyes // *J Refract Surg.* 1996. 6. 677-683.
207. Lau Y.T., Shih K.C., Tse R.H., Chan T.C., Jhanji V. Comparison of Visual, Refractive and Ocular Surface Outcomes Between Small Incision Lenticule Extraction and Laser-Assisted In Situ Keratomileusis for Myopia and Myopic Astigmatism // *Ophthalmol Ther.* 2019. 3. 373-386.
208. Le T.D., Weisbrod D., Mandelcorn E.D. Chorioretinitis with exudative retinal detachment secondary to varicella zoster virus // *Can J Ophthalmol.* 2015. 5. e91-93.

209. Lee B.H., McLaren J.W., Erie J.C., Hodge D.O., Bourne W.M. Reinnervation in the cornea after LASIK // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002. 12. 3660-3664.
210. Lee J.E., Kim N.M., Yang J.W., Kim S.J., Lee J.S., Lee J.E. A randomised controlled trial comparing a thermal massager with artificial teardrops for the treatment of dry eye // *Br J Ophthalmol*. 2014. 1. 46-51.
211. Lee S.J., Kim J.K., Seo K.Y., Kim E.K., Lee H.K. Comparison of corneal nerve regeneration and sensitivity between LASIK and laser epithelial keratomileusis (LASEK) // *Am J Ophthalmol*. 2006. 6. 1009-1015.
212. Li M., Niu L., Qin B., Zhou Z., et al. Confocal comparison of corneal reinnervation after small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser in situ keratomileusis (FS-LASIK) // *PLoS One*. 2013. 12. e81435.
213. Li Q., Zhong Y., Zhang T., Zhang R., et al. Quantitative analysis of corneal nerve fibers in type 2 diabetics with and without diabetic peripheral neuropathy: Comparison of manual and automated assessments // *Diabetes Res Clin Pract*. 2019. 33-38.
214. Liesegang T.J. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity // *Ophthalmology*. 2008. 2 Suppl. S3-12.
215. Lin Z.N., Chen J., Cui H.P. Characteristics of corneal dystrophies: a review from clinical, histological and genetic perspectives // *Int J Ophthalmol*. 2016. 6. 904-913.
216. Linna T., Tervo T. Real-time confocal microscopic observations on human corneal nerves and wound healing after excimer laser photorefractive keratectomy // *Curr Eye Res*. 1997. 7. 640-649.
217. Linna T.U., Vesaluoma M.H., Perez-Santonja J.J., Petroll W.M., Alio J.L., Tervo T.M. Effect of myopic LASIK on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000. 2. 393-397.
218. Liu M., Gao H., Wang T., Wang S., Li S., Shi W. An essential role for dendritic cells in vernal keratoconjunctivitis: analysis by laser scanning confocal microscopy // *Clin Exp Allergy*. 2014. 3. 362-370.

219. Liu M., Zhang T., Zhou Y., Sun Y., et al. Corneal regeneration after femtosecond laser small-incision lenticule extraction: a prospective study // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015. 7. 1035-1042.
220. Liu Q., Xu Z., Xu Y., Zhang J., et al. Changes in Corneal Dendritic Cell and Sub-basal Nerve in Long-Term Contact Lens Wearers With Dry Eye // *Eye Contact Lens*. 2020. 4. 238-244.
221. Liu Y.C., Lin M.T., Mehta J.S. Analysis of corneal nerve plexus in corneal confocal microscopy images // *Neural Regen Res*. 2021. 4. 690-691.
222. Looker K.J., Garnett G.P. A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2 // *Sex Transm Infect*. 2005. 2. 103-107.
223. Lopez-De La Rosa A., Arroyo-Del Arroyo C., Canadas P., Lopez-Miguel A., et al. Are Contact Lens Discomfort or Soft Contact Lens Material Properties Associated with Alterations in the Corneal Sub-Basal Nerve Plexus? // *Curr Eye Res*. 2018. 4. 487-492.
224. Lou L., Yao C., Jin Y., Perez V., Ye J. Global Patterns in Health Burden of Uncorrected Refractive Error // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016. 14. 6271-6277.
225. Lum E., Golebiowski B., Gunn R., Babhoota M., Swarbrick H. Corneal sensitivity with contact lenses of different mechanical properties // *Optom Vis Sci*. 2013. 9. 954-960.
226. M. M. Memoir on inventing the confocal scanning microscope. // *Scanning*. 1988. 4. 128-138.
227. MacIver M.B., Tanelian D.L. Free nerve ending terminal morphology is fiber type specific for A delta and C fibers innervating rabbit corneal epithelium // *J Neurophysiol*. 1993. 5. 1779-1783.
228. Malik R.A., Kallinikos P., Abbott C.A., van Schie C.H., et al. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients // *Diabetologia*. 2003. 5. 683-688.
229. Marfurt C.F., Cox J., Deek S., Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation // *Exp Eye Res*. 2010. 4. 478-492.

230. Marfurt C.F., Kingsley R.E., Echtenkamp S.E. Sensory and sympathetic innervation of the mammalian cornea. A retrograde tracing study // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989. 3. 461-472.
231. Marsovszky L., Resch M.D., Nemeth J., Toldi G., et al. In vivo confocal microscopic evaluation of corneal Langerhans cell density, and distribution and evaluation of dry eye in rheumatoid arthritis // *Innate Immun*. 2013. 4. 348-354.
232. Martin T.M., Zhang G., Luo J., Jin L., et al. A locus on chromosome 9p predisposes to a specific disease manifestation, acute anterior uveitis, in ankylosing spondylitis, a genetically complex, multisystem, inflammatory disease // *Arthritis Rheum*. 2005. 1. 269-274.
233. Mastropasqua L., Agnifili L., Mastropasqua R., Fasanella V., et al. In vivo laser scanning confocal microscopy of the ocular surface in glaucoma // *Microsc Microanal*. 2014. 3. 879-894.
234. Matsuda H. [Electron microscopic study of the corneal nerve with special reference to the nerve endings] // *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1968. 7. 880-893.
235. Matsuda M., Katoh N., Ikeda S. Clinical manifestations at diagnosis in Japanese patients with systemic AL amyloidosis: a retrospective study of 202 cases with a special attention to uncommon symptoms // *Intern Med*. 2014. 5. 403-412.
236. Matsuo T. Trehalose protects corneal epithelial cells from death by drying // *Br J Ophthalmol*. 2001. 5. 610-612.
237. Maury A., Lyoubi A., Peiffer-Smadja N., de Broucker T., Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians // *Rev Neurol (Paris)*. 2021. 1-2. 51-64.
238. McFarland A.J., Yousuf M.S., Shiers S., Price T.J. Neurobiology of SARS-CoV-2 interactions with the peripheral nervous system: implications for COVID-19 and pain // *Pain Rep*. 2021. 1. e885.
239. Mei Y.L., Yang J., Wu Z.R., Yang Y., Xu Y.M. Transcranial Sonography of the Substantia Nigra for the Differential Diagnosis of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders: A Meta-Analysis // *Parkinsons Dis*. 2021. 8891874.

240. Merlini G., Seldin D.C., Gertz M.A. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options // *J Clin Oncol.* 2011. 14. 1924-1933.
241. Messmer E.M., Bulgen M., Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome // *Dev Ophthalmol.* 2010. 129-138.
242. Miller D.M., Espinosa-Heidmann D.G., Legra J., Dubovy S.R., et al. The association of prior cytomegalovirus infection with neovascular age-related macular degeneration // *Am J Ophthalmol.* 2004. 3. 323-328.
243. Miller G. The oncogenicity of Epstein-Barr virus // *J Infect Dis.* 1974. 2. 187-205.
244. Millodot M. Do blue-eyed people have more sensitive corneas than brown-eyed people? // *Nature.* 1975. 5504. 151-.
245. Millodot M., O'Leary D.J. Loss of corneal sensitivity with lid closure in humans // *Exp Eye Res.* 1979. 4. 417-421.
246. Mondal R., Ganguly U., Deb S., Shome G., et al. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review // *J Neurovirol.* 2021. 1. 12-25.
247. Morgan C., DeGroat W.C., Jannetta P.J. Sympathetic innervation of the cornea from the superior cervical ganglion. An HRP study in the cat // *J Auton Nerv Syst.* 1987. 2. 179-183.
248. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // *Int J Infect Dis.* 2020. 55-58.
249. Muller L.J., Marfurt C.F., Kruse F., Tervo T.M. Corneal nerves: structure, contents and function // *Exp Eye Res.* 2003. 5. 521-542.
250. Muller L.J., Pels E., Vrensen G.F. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature // *Br J Ophthalmol.* 2001. 4. 437-443.
251. Muller L.J., Vrensen G.F., Pels L., Cardozo B.N., Willekens B. Architecture of human corneal nerves // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997. 5. 985-994.

252. Nakamura M., Yamashita T., Ueda M., Obayashi K., et al. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis // *Neurology*. 2005. 7. 1051-1056.
253. Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Int J Stroke*. 2021. 2. 137-149.
254. Nicasastro N., Wegrzyk J., Preti M.G., Fleury V., et al. Classification of degenerative parkinsonism subtypes by support-vector-machine analysis and striatal (123)I-FP-CIT indices // *J Neurol*. 2019. 7. 1771-1781.
255. Nishida T. Neurotrophic mediators and corneal wound healing // *Ocul Surf*. 2005. 4. 194-202.
256. Nolano M., Provitera V., Manganelli F., Iodice R., et al. Loss of cutaneous large and small fibers in naive and l-dopa-treated PD patients // *Neurology*. 2017. 8. 776-784.
257. Norvell J.P., Blei A.T., Jovanovic B.D., Levitsky J. Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases // *Liver Transpl*. 2007. 10. 1428-1434.
258. Oliveira-Soto L., Efron N. Morphology of corneal nerves in soft contact lens wear. A comparative study using confocal microscopy // *Ophthalmic Physiol Opt*. 2003. 2. 163-174.
259. Oliveira-Soto L., Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy // *Cornea*. 2001. 4. 374-384.
260. Palma J.A., Gonzalez-Duarte A., Kaufmann H. Orthostatic hypotension in hereditary transthyretin amyloidosis: epidemiology, diagnosis and management // *Clin Auton Res*. 2019. Suppl 1. 33-44.
261. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817 // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002. 2. 223-236; discussion 222.
262. Patel D.V., McGhee C.N. In vivo confocal microscopy of corneal stromal nerves in patients with peripheral neuropathy // *Arch Neurol*. 2009. 9. 1179-1180; author reply 1180.

263. Patel D.V., McGhee C.N. In vivo confocal microscopy of human corneal nerves in health, in ocular and systemic disease, and following corneal surgery: a review // *Br J Ophthalmol*. 2009. 7. 853-860.
264. Patel D.V., McGhee C.N. In vivo laser scanning confocal microscopy confirms that the human corneal sub-basal nerve plexus is a highly dynamic structure // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008. 8. 3409-3412.
265. Patel D.V., McGhee C.N. Laser scanning in vivo confocal microscopy demonstrating significant alteration of human corneal nerves following herpes zoster ophthalmicus // *Arch Neurol*. 2010. 5. 640-641.
266. Patel D.V., McGhee C.N. Mapping of the normal human corneal sub-Basal nerve plexus by in vivo laser scanning confocal microscopy // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005. 12. 4485-4488.
267. Patel D.V., Zhang J., McGhee C.N. In vivo confocal microscopy of the inflamed anterior segment: A review of clinical and research applications // *Clin Exp Ophthalmol*. 2019. 3. 334-345.
268. Patel S.V., McLaren J.W., Hodge D.O., Bourne W.M. Confocal microscopy in vivo in corneas of long-term contact lens wearers // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002. 4. 995-1003.
269. Patel S.V., McLaren J.W., Kittleson K.M., Bourne W.M. Subbasal nerve density and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis: femtosecond laser vs mechanical microkeratome // *Arch Ophthalmol*. 2010. 11. 1413-1419.
270. Pavese N., Tai Y.F. Nigrosome Imaging and Neuromelanin Sensitive MRI in Diagnostic Evaluation of Parkinsonism // *Mov Disord Clin Pract*. 2018. 2. 131-140.
271. Pawelec G., McElhaney J.E., Aiello A.E., Derhovanessian E. The impact of CMV infection on survival in older humans // *Curr Opin Immunol*. 2012. 4. 507-511.
272. Pearson K.T., Vota S. Amyloidosis and its management: Amyloid neuropathies // *Curr Probl Cancer*. 2016. 5-6. 198-208.

273. Petroll W.M., Robertson D.M. In Vivo Confocal Microscopy of the Cornea: New Developments in Image Acquisition, Reconstruction, and Analysis Using the HRT-Rostock Corneal Module // *Ocul Surf.* 2015. 3. 187-203.
274. Pili K., Kastelan S., Karabatic M., Kasun B., Culig B. Dry eye in contact lens wearers as a growing public health problem // *Psychiatr Danub.* 2014. 528-532.
275. Pleyer U., Chee S.P. Current aspects on the management of viral uveitis in immunocompetent individuals // *Clin Ophthalmol.* 2015. 1017-1028.
276. Poletti E., Wigdahl J., Guimaraes P., Ruggeri A. Automatic montaging of corneal sub-basal nerve images for the composition of a wide-range mosaic // *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014. 5426-5429.
277. Pompei R. The Role of Human Herpesvirus 8 in Diabetes Mellitus Type 2: State of the Art and a Medical Hypothesis // *Adv Exp Med Biol.* 2016. 37-45.
278. Postole A.S., Knoll A.B., Auffarth G.U., Mackensen F. In vivo confocal microscopy of inflammatory cells in the corneal subbasal nerve plexus in patients with different subtypes of anterior uveitis // *Br J Ophthalmol.* 2016. 11. 1551-1556.
279. Pugazhenthii S., Nair S., Velmurugan K., Liang Q., et al. Varicella-zoster virus infection of differentiated human neural stem cells // *J Virol.* 2011. 13. 6678-6686.
280. Rajkumar S.V., Gertz M.A., Kyle R.A. Prognosis of patients with primary systemic amyloidosis who present with dominant neuropathy // *Am J Med.* 1998. 3. 232-237.
281. Ranno S., Fogagnolo P., Rossetti L., Orzalesi N., Nucci P. Changes in corneal parameters at confocal microscopy in treated glaucoma patients // *Clin Ophthalmol.* 2011. 1037-1042.
282. Reich S.G., Savitt J.M. Parkinson's Disease // *Med Clin North Am.* 2019. 2. 337-350.
283. Reilly M.M. Sorting out the inherited neuropathies // *Pract Neurol.* 2007. 2. 93-105.
284. Requiao-Moura L.R., deMatos A.C., Pacheco-Silva A. Cytomegalovirus infection in renal transplantation: clinical aspects, management and the perspectives // *Einstein (Sao Paulo).* 2015. 1. 142-148.

285. Resch M.D., Marsovszky L., Nemeth J., Bocskai M., Kovacs L., Balog A. Dry eye and corneal langerhans cells in systemic lupus erythematosus // *J Ophthalmol.* 2015. 543835.
286. Rizzo G., Copetti M., Arcuti S., Martino D., Fontana A., Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis // *Neurology.* 2016. 6. 566-576.
287. Rodrigues M.M., Fine B.S., Laibson P.R., Zimmerman L.E. Disorders of the corneal epithelium. A clinicopathologic study of dot, geographic, and fingerprint patterns // *Arch Ophthalmol.* 1974. 6. 475-482.
288. Romagnolo A., Merola A., Artusi C.A., Rizzone M.G., Zibetti M., Lopiano L. Levodopa-Induced Neuropathy: A Systematic Review // *Mov Disord Clin Pract.* 2019. 2. 96-103.
289. Rosenbaum J.T. New developments in uveitis associated with HLA B27 // *Curr Opin Rheumatol.* 2017. 4. 298-303.
290. Rosenberg M.E., Tervo T.M., Muller L.J., Moilanen J.A., Vesaluoma M.H. In vivo confocal microscopy after herpes keratitis // *Cornea.* 2002. 3. 265-269.
291. Rosenberg M.E., Tervo T.M., Petroll W.M., Vesaluoma M.H. In vivo confocal microscopy of patients with corneal recurrent erosion syndrome or epithelial basement membrane dystrophy // *Ophthalmology.* 2000. 3. 565-573.
292. Rozsa A.J., Guss R.B., Beuerman R.W. Neural remodeling following experimental surgery of the rabbit cornea // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983. 8. 1033-1051.
293. Ruskell G.L. Ocular fibres of the maxillary nerve in monkeys // *J Anat.* 1974. Pt 2. 195-203.
294. S. K. An embryologic study of the human corneal nerves. // *Jap J Ophthalmol.* 1957. 48-55.
295. Saeed U., Compagnone J., Aviv R.I., Strafella A.P., et al. Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts // *Transl Neurodegener.* 2017. 8.

296. Samii A., Nutt J.G., Ransom B.R. Parkinson's disease // *Lancet*. 2004. 9423. 1783-1793.
297. Sansone P., Giaccari L.G., Aurilio C., Coppolino F., et al. Post-Infectious Guillain-Barre Syndrome Related to SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review // *Life (Basel)*. 2021. 2.
298. Sasaki M., Shibata E., Tohyama K., Takahashi J., et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease // *Neuroreport*. 2006. 11. 1215-1218.
299. Savastano A., Crincoli E., Savastano M.C., Younis S., et al. Peripapillary Retinal Vascular Involvement in Early Post-COVID-19 Patients // *J Clin Med*. 2020. 9.
300. Scarpa F., Zheng X., Ohashi Y., Ruggeri A. Automatic evaluation of corneal nerve tortuosity in images from in vivo confocal microscopy // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011. 9. 6404-6408.
301. Schneider C., Wicht H., Enderich J., Wegner M., Rohrer H. Bone morphogenetic proteins are required in vivo for the generation of sympathetic neurons // *Neuron*. 1999. 4. 861-870.
302. Schuster A.K., Erb C., Hoffmann E.M., Dietlein T., Pfeiffer N. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma // *Dtsch Arztebl Int*. 2020. 13. 225-234.
303. Sekundo W., Kunert K., Russmann C., Gille A., et al. First efficacy and safety study of femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: six-month results // *J Cataract Refract Surg*. 2008. 9. 1513-1520.
304. Sekundo W., Kunert K.S., Blum M. Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6 month prospective study // *Br J Ophthalmol*. 2011. 3. 335-339.
305. Shi X.L., de Mare-Bredemeijer E.L., Tapirdamaz O., Hansen B.E., et al. CMV Primary Infection Is Associated With Donor-Specific T Cell Hyporesponsiveness and Fewer Late Acute Rejections After Liver Transplantation // *Am J Transplant*. 2015. 9. 2431-2442.

306. Shin J., Park S.H., Shin C., Kim J.H., et al. Submandibular gland is a suitable site for alpha synuclein pathology in Parkinson disease // *Parkinsonism Relat Disord*. 2019. 35-39.
307. Shinozaki-Ushiku A., Kunita A., Fukayama M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review) // *Int J Oncol*. 2015. 4. 1421-1434.
308. Shoughy S.S., Alkatan H.M., Al-Abdullah A.A., El-Khani A., de Groot-Mijnes J.D., Tabbara K.F. Polymerase chain reaction in unilateral cases of presumed viral anterior uveitis // *Clin Ophthalmol*. 2015. 2325-2328.
309. Shukla A.N., Cruzat A., Hamrah P. Confocal microscopy of corneal dystrophies // *Semin Ophthalmol*. 2012. 5-6. 107-116.
310. Shy M.E. Charcot-Marie-Tooth disease: an update // *Curr Opin Neurol*. 2004. 5. 579-585.
311. Sieper J., Koenig A., Baumgartner S., Wishneski C., et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials // *Ann Rheum Dis*. 2010. 1. 226-229.
312. Silva R.A., Berrocal A.M., Moshfeghi D.M., Blumenkranz M.S., Sanislo S., Davis J.L. Herpes simplex virus type 2 mediated acute retinal necrosis in a pediatric population: case series and review // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013. 2. 559-566.
313. Simuni T., Uribe L., Cho H.R., Caspell-Garcia C., et al. Clinical and dopamine transporter imaging characteristics of non-manifest LRRK2 and GBA mutation carriers in the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI): a cross-sectional study // *Lancet Neurol*. 2020. 1. 71-80.
314. Sindt C.W., Grout T.K., Critser D.B., Kern J.R., Meadows D.L. Dendritic immune cell densities in the central cornea associated with soft contact lens types and lens care solution types: a pilot study // *Clin Ophthalmol*. 2012. 511-519.
315. Sinzger C., Grefte A., Plachter B., Gouw A.S., The T.H., Jahn G. Fibroblasts, epithelial cells, endothelial cells and smooth muscle cells are major targets of human cytomegalovirus infection in lung and gastrointestinal tissues // *J Gen Virol*. 1995. 741-750.

316. Sitompul R., Sancoyo G.S., Hutauruk J.A., Gondhowiardjo T.D. Sensitivity change in cornea and tear layer due to incision difference on cataract surgery with either manual small-incision cataract surgery or phacoemulsification // *Cornea*. 2008. S13-18.
317. Sonigo B., Iordanidou V., Chong-Sit D., Auclin F., et al. In vivo corneal confocal microscopy comparison of intralase femtosecond laser and mechanical microkeratome for laser in situ keratomileusis // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006. 7. 2803-2811.
318. Squizzato A., Gerdes V.E., Buller H.R. Effects of human cytomegalovirus infection on the coagulation system // *Thromb Haemost*. 2005. 3. 403-410.
319. Steen K.H., Reeh P.W. Sustained graded pain and hyperalgesia from harmless experimental tissue acidosis in human skin // *Neurosci Lett*. 1993. 1-2. 113-116.
320. Surguchov A. Invertebrate Models Untangle the Mechanism of Neurodegeneration in Parkinson's Disease // *Cells*. 2021. 2.
321. Szeto C.C., Lai F.M., To K.F., Wong T.Y., et al. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria // *Am J Med*. 2001. 6. 434-437.
322. Tan B.H. Cytomegalovirus Treatment // *Curr Treat Options Infect Dis*. 2014. 3. 256-270.
323. Tan I.L., McArthur J.C., Venkatesan A., Nath A. Atypical manifestations and poor outcome of herpes simplex encephalitis in the immunocompromised // *Neurology*. 2012. 21. 2125-2132.
324. Tanelian D.L., MacIver M.B. Simultaneous visualization and electrophysiology of corneal A-delta and C fiber afferents // *J Neurosci Methods*. 1990. 3. 213-222.
325. Tanuseputro P., Zagorski B., Chan K.J., Kwong J.C. Population-based incidence of herpes zoster after introduction of a publicly funded varicella vaccination program // *Vaccine*. 2011. 47. 8580-8584.
326. Tavakoli M., Hossain P., Malik R.A. Clinical applications of corneal confocal microscopy // *Clin Ophthalmol*. 2008. 2. 435-445.

327. Tepelus T.C., Chiu G.B., Maram J., Huang J., et al. Corneal features in ocular graft-versus-host disease by in vivo confocal microscopy // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017. 12. 2389-2397.
328. Tervo K., Latvala T.M., Tervo T.M. Recovery of corneal innervation following photorefractive keratoablation // *Arch Ophthalmol*. 1994. 11. 1466-1470.
329. Tervo T., Joo F., Huikuri K.T., Toth I., Palkama A. Fine structure of sensory nerves in the rat cornea: an experimental nerve degeneration study // *Pain*. 1979. 1. 57-70.
330. Tichelaar V.Y., Sprenger H.G., Makelburg A.B., Niesters B.G., Kluin-Nelemans H.C., Lijfering W.M. Active cytomegalovirus infection in patients with acute venous thrombosis: a case-control study // *Am J Hematol*. 2011. 6. 510-512.
331. Toivanen M., Tervo T., Partanen M., Vannas A., Hervonen A. Histochemical demonstration of adrenergic nerves in the stroma of human cornea // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987. 2. 398-400.
332. Tomlinson A., Khanal S., Ramaesh K., Diaper C., McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006. 10. 4309-4315.
333. Tomlinson A., Madden L.C., Simmons P.A. Effectiveness of dry eye therapy under conditions of environmental stress // *Curr Eye Res*. 2013. 2. 229-236.
334. Tucker K.L., Meyer M., Barde Y.A. Neurotrophins are required for nerve growth during development // *Nat Neurosci*. 2001. 1. 29-37.
335. Tugal-Tutkun I., Otuk-Yasar B., Altinkurt E. Clinical features and prognosis of herpetic anterior uveitis: a retrospective study of 111 cases // *Int Ophthalmol*. 2010. 5. 559-565.
336. Tuominen I.S., Tervo T.M., Teppo A.M., Valle T.U., Gronhagen-Riska C., Vesaluoma M.H. Human tear fluid PDGF-BB, TNF-alpha and TGF-beta1 vs corneal haze and regeneration of corneal epithelium and subbasal nerve plexus after PRK // *Exp Eye Res*. 2001. 6. 631-641.
337. Tysnes O.B., Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease // *J Neural Transm (Vienna)*. 2017. 8. 901-905.

338. Uusitalo H., Krootila K., Palkama A. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactive sensory nerves in the human and guinea pig uvea and cornea // *Exp Eye Res.* 1989. 4. 467-475.
339. van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Is uveitis associated with ankylosing spondylitis or with HLA-B27? // *Br J Rheumatol.* 1983. 4 Suppl 2. 146-147.
340. van Gelderen B.E., Van der Lelij A., Treffers W.F., van der Gaag R. Detection of herpes simplex virus type 1, 2 and varicella zoster virus DNA in recipient corneal buttons // *Br J Ophthalmol.* 2000. 11. 1238-1243.
341. Vegso G., Hajdu M., Sebestyen A. Lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation-classification, incidence, risk factors, early detection and treatment options // *Pathol Oncol Res.* 2011. 3. 443-454.
342. Verma S P.S., Marshall J. Corneal sensitivity recovery after photorefractive keratectomy (PRK). // *Ophthalmic and Physiological Optics* 1996. 3. 250.
343. Vestergaard A.H., Gronbech K.T., Grauslund J., Ivarsen A.R., Hjortdal J.O. Subbasal nerve morphology, corneal sensation, and tear film evaluation after refractive femtosecond laser lenticule extraction // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013. 11. 2591-2600.
344. Vital C., Vital A., Bouillot-Eimer S., Brechenmacher C., Ferrer X., Lagueny A. Amyloid neuropathy: a retrospective study of 35 peripheral nerve biopsies // *J Peripher Nerv Syst.* 2004. 4. 232-241.
345. Wang D., Song P., Wang S., Sun D., et al. Laser Scanning In Vivo Confocal Microscopy of Clear Grafts after Penetrating Keratoplasty // *Biomed Res Int.* 2016. 5159746.
346. Wang Y., Ma J. Future Developments in SMILE: Higher Degree of Myopia and Hyperopia // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2019. 5. 412-416.
347. Weinreb R.N., Aung T., Medeiros F.A. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review // *JAMA.* 2014. 18. 1901-1911.
348. Weiss J.S., Moller H.U., Aldave A.J., Seitz B., et al. IC3D classification of corneal dystrophies--edition 2 // *Cornea.* 2015. 2. 117-159.

349. Weiss J.S., Moller H.U., Lisch W., Kinoshita S., et al. The IC3D classification of the corneal dystrophies // *Cornea*. 2008. Suppl 2. S1-83.
350. Weitzman D., Shavit O., Stein M., Cohen R., Chodick G., Shalev V. A population based study of the epidemiology of Herpes Zoster and its complications // *J Infect*. 2013. 5. 463-469.
351. Wickremasinghe S.S., Stawell R., Lim L., Pakrou N., Zamir E. Non-necrotizing herpetic vasculitis // *Ophthalmology*. 2009. 2. 361.
352. Wu L.Q., Cheng J.W., Cai J.P., Le Q.H., et al. Observation of Corneal Langerhans Cells by In Vivo Confocal Microscopy in Thyroid-Associated Ophthalmopathy // *Curr Eye Res*. 2016. 7. 927-932.
353. Yamada N., Matsuda R., Morishige N., Yanai R., 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. 7. 896-900.
354. Yamamoto R., McGlenn A., Stone R.A. Brain natriuretic peptide-immunoreactive nerves in the porcine eye // *Neurosci Lett*. 1991. 2. 151-153.
355. Yang P., Wan W., Du L., Zhou Q., et al. Clinical features of HLA-B27-positive acute anterior uveitis with or without ankylosing spondylitis in a Chinese cohort // *Br J Ophthalmol*. 2018. 2. 215-219.
356. Yang X., Nishida N., Zhao X., Kanegane H. Advances in Understanding the Pathogenesis of Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders // *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015. 5. 462-471.
357. Yang Y.J., Lee W.Y., Kim Y.J., Hong Y.P. A Meta-Analysis of the Efficacy of Hyaluronic Acid Eye Drops for the Treatment of Dry Eye Syndrome // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. 5.
358. Yeh S., Song X.J., Farley W., Li D.Q., Stern M.E., Pflugfelder S.C. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003. 1. 124-129.
359. You L., Kruse F.E., Volcker H.E. Neurotrophic factors in the human cornea // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000. 3. 692-702.

360. Zecca L., Gallorini M., Schunemann V., Trautwein A.X., et al. Iron, neuromelanin and ferritin content in the substantia nigra of normal subjects at different ages: consequences for iron storage and neurodegenerative processes // *J Neurochem*. 2001. 6. 1766-1773.
361. Zhang J., Huang F., Zhang J. [A comparative study of IgA nephropathy secondary to ankylosing spondylitis and primary IgA nephropathy] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2015. 12. 1032-1036.
362. Zhao J., Yu J., Upsilonang L., Liu Y., Zhao S. Changes in the anterior cornea during the early stages of severe myopia prior to and following LASIK, as detected by confocal microscopy // *Exp Ther Med*. 2017. 4. 2869-2874.
363. Zhivov A., Stave J., Vollmar B., Guthoff R. In vivo confocal microscopic evaluation of Langerhans cell density and distribution in the normal human corneal epithelium // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005. 10. 1056-1061.
364. Zis P., Grunewald R.A., Chaudhuri R.K., Hadjivassiliou M. Peripheral neuropathy in idiopathic Parkinson's disease: A systematic review // *J Neurol Sci*. 2017. 204-209.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1. Шкала невропатических нарушений (NIS)

Мышечная сила оценивается следующим образом: 0 – норма, 1 – снижение на 25%, 2 – снижение на 50%, 3 – снижение на 75% (3,25 – движение с развитием усилия, 3,5 – движение без развития усилия, 3,75 – сокращения мышц без движения), 4 – паралич.

		Правая сторона	Левая сторона	Сумма
Краниальные нервы	1. III нерв			
	2. VI нерв			
	3. Слабость мышц лица			
	4. Слабость мышц неба			
	5. Слабость мышц языка			
Мышечная Сила	6. Дыхательная мускулатура			
	7. Сгибание шеи			
	8. Отведение плеча			
	9. Сгибание в локтевом суставе			
	10. Сгибание в локтевом суставе в положении пронации			
	11. Разгибание в локтевом суставе			
	12. Сгибание запястья			
	13. Разгибание запястья			
	14. Сжатие кисти			
	15. Разведение пальцев			
	16. Отведение большого пальца кисти			
	17. Сгибание бедра			
	18. Разгибание бедра			
	19. Сгибание в коленном суставе			
	20. Разгибание в коленном суставе			

	21. Сгибание голеностопного сустава			
	22. Разгибание голеностопного сустава			
	23. Разгибание пальцев стопы			
	24. Сгибание пальцев стопы			
Рефлексы	25. С двуглавой мышцы плеча			
	26. С трёхглавой мышцы плеча			
	27. Карпорадиальный			
	28. Коленный			
	29. Ахиллов			
Чувствительность указательный палец(концевая фаланга)	30. Тактильная чувствительность			
	31. Болевая чувствительность			
	32. Вибрационная чувствительность			
	33. Мышечно-суставное чувство			
Большой палец (концевая фаланга)	34. Тактильная чувствительность			
	35. Болевая чувствительность			
	36. Вибрационная чувствительность			
	37. Мышечно-суставное чувство			
Общая оценка				

Рефлексы оцениваются как: 0 – норма, 1 – снижение, 2 – отсутствие. Для пациентов в возрасте 50 лет и старше снижение ахиллова рефлекса оценивается как 0, отсутствие ахиллова рефлекса оценивается как 1 балл. Чувствительность градуируется следующим образом: 0 – норма, 1 – снижение, 2 – отсутствие.