

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЙ КЕРАТОПАТИИ.

Эзугбая М, Рикс И.А., Астахов С.Ю., Папанян С.С., Тургель В.А.

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрав России,

Санкт-Петербург, Российская Федерация

СПб ГБУЗ «Диагностический центр №7» (глазной)

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Нейротрофическая кератопатия (НТК) – это нейродегенеративное заболевание, по данным литературы частота встречаемости составляет 5/10000 населения. Клинические проявления НТК разнообразны и требуют тщательной диагностики. Высказываются мнения о роли в течении НТК нейрогенного воспаления. **Цель исследования:** оценить клиничко-иммунологические проявления нейротрофической кератопатии при различных стадиях НТК.

Материал и методы. В исследование включено 42 пациента (42 глаза) в возрасте от 21 до 88 лет с диагнозом нейротрофическая кератопатия. Пациенты были разделены на 3 основные группы в зависимости стадии заболевания: 1 группа- 6 пациентов с НТК I стадии, 2 группа – 13 пациентов с НТК II стадии, 3 группа – 23 пациента с НТК III стадии. Контрольную группу составили здоровые добровольцы, которым определяли состояние суббазального нервного сплетения и концентрации IL- 1b и IL- 8 в слёзной жидкости. **Результаты.** В первой группе МКОЗ медиана составила 0,7; проба Норна медиана 3,0; проба Ширмера медиана 11,0; ОКТ-ПС 13. Во второй группе МКОЗ 0,3; проба Норна 2,0; Проба Ширмера 5,5; ОКТ-ПС 56,5. В группе III МКОЗ составила 0,03; проба Норна 2,0; проба Ширмера 6,5. ОКТ-ПС 157,0.

Заключение. В результате проведенного исследования было выявлено снижение стабильности слёзной пленки и слезопродукции во всех основных группах. Разработан и внедрен в практику расчет индекса снижения чувствительности роговицы, который отражает тяжесть течения НТК. По данным морфологической оценки суббазального нервного сплетения получена статистически достоверная разница изменений в основных группах. Имеется прямо пропорциональная зависимость между длиной и плотностью суббазального нервного сплетения и тяжестью нейротрофического процесса. При прогрессировании НТК длина и плотность основных нервных волокон роговицы и их отростков становятся достоверно меньше. В результате нашего исследования доказана достаточно высокая концентрация IL-1b и IL-8 в слёзной жидкости в пораженном глазу; а также выявлена статически достоверная разница между интактным и больным глазом в наличии данных интелейкинов в слезе.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: роговица, нейротрофическая кератопатия, чувствительность роговицы, конфокальная микроскопия *in vivo*, оптическая когерентная томография переднего сегмента, интерлейкины.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF NEUROTROPHIC KERATOPATHY.

Maggie Ezugbaya, Inna A.Riks, Sergey Yu.Astakhov, Sanasar S.Papanyan, Vadim A. Turgel.

FSBEI HE "Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russia, Saint Petersburg, Russia

SBHI «Diagnostic center №7» of the Ministry of Healthcare of the Russia, Saint Petersburg, Russia

Abstract.

Neurotrophic keratopathy (NTK) is a neurodegenerative disease with an incidence of 5/10,000 of the population according to the literature. The clinical manifestations of NTC are diverse and require careful diagnosis. There are opinions about the role of neurogenic inflammation as the course of NTC. **Aim:** to evaluate the clinical and immunological manifestations of neurotrophic keratopathy at various stages of NTK. **Material and methods.** The study included 42 patients (42 eyes) aged 21 to 88 years with a diagnosis of neurotrophic keratopathy. The patients were divided into 3 main groups depending on the stage of the disease: group 1 - 6 patients with NTC stage I, group 2 - 13 patients with NTC stage II, group 3 - 23 patients with NTC stage III. The control group consisted of healthy volunteers, who were determined the state of the subbasal nerve plexus and the concentration of IL-1b and IL-8 in the lacrimal fluid. **Results.** In the first group, the BCVA median was 0.7; Norn test median 3.0; Schirmer's test median 11.0; OKT-PS 13. In the second group, BCVA 0.3; Norn test 2.0; Schirmer's test 5.5; OKT-PS 56.5. In group III, BCVA was 0.03; Norn test 2.0; Schirmer test 6.5. OKT-PS 157.0.

Conclusion. As a result of the study, a decrease in the stability of the tear film and tear production was revealed in all major groups. The calculation of the corneal sensitivity reduction index, which reflects the severity of NTC, has been developed and put into practice. According to the morphological assessment of the subbasal nerve plexus, a statistically significant difference in changes in the main groups was obtained. There is a directly proportional relationship between the length and density of the subbasal nerve plexus and the severity of the neurotrophic process.

With the progression of NTC, the length and density of the main nerve fibers of the cornea and their processes become significantly smaller. As a result of our study, a sufficiently high concentration of IL-1b and IL-8 in the lacrimal fluid in the affected eye was proved; and also revealed a statistically significant difference between the intact and diseased eye in the presence of these interleukins in the tear.

Transparency of financial activities: none of the authors has a financial interest in the presented materials or methods.

There is no conflict of interests.

Keywords: cornea, neurotrophic keratopathy, corneal sensitivity, in vivo confocal microscopy, anterior segment optical coherence tomography, interleukins.

Введение.

Известно, что нейротрофическая кератопатия (НТК) является орфанным заболеванием. По данным большинства источников литературы частота встречаемости составляет 5/10 000 населения [1]. Некоторые исследователи считают, что реальная частота намного выше – 11 на 10 000 [2]. Также есть данные, что частота встречаемости НТК значительно ниже 1,6 на 10 000 населения [3]. Этиология НТК разнообразна и представлена целым рядом как офтальмологических, так и системных патологий, которые усложняют диагностику, течение и лечение данного заболевания. Роговица представляет собой аваскулярную соединительную ткань, которая является частью оптической системы глаза и обеспечивает его структурную целостность и защиту. Иннервация роговицы, осуществляется первой ветвью тройничного нерва. По разным данным насчитывается до 44 000 аксонов [4] и примерно 11 000 нервных окончаний на 1 мм кв. Повреждение постганглионарных нервных волокон первой ветви тройничного нерва ведёт к нарушению чувствительности роговицы, уменьшению слезопродукции и защитного мигательного рефлекса, а также к увеличению испаряемости слезы, что приводит к образованию эпителиальных дефектов. Из-за этого уменьшается выработка нейротрофинов (NGF), нейропептидов и нейротрансмиттеров, что приводит к нарушению заживления роговицы и запуску нейрогенного воспаления. Слезная жидкость становится гиперосмолярной, что ведёт к апоптозу и воспалению, сопровождающемуся экспрессией матричных металлопротеиназ (ММР). Возникает лизис и перфорация роговицы [5]. Нейрогенный гомеостаз роговицы осуществляется с помощью нейротрофинов, которые являются факторами роста и обеспечивают развитие, поддержание, регенерацию роговицы. Примером этого является нейротрофический фактор роста нервов (NGF), который влияет на пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток, поддерживает нормальный гомеостаз роговичных нервов, способен индуцировать заживление роговицы. Секреция NGF осуществляется эпителиальными клетками (ЭК). Повреждение ЭК индуцирует снижение концентрации NGF, что, в свою очередь, приводит к прогрессирующей редукции суббазального нервного сплетения и замедленному заживлению роговицы. Клинически это выражается в образовании точечных эпителиальных дефектов на первой стадии НТК и персистирующего эпителиального дефекта на второй стадии НТК. Нейропептиды (вещество Р, пептид, связанный

с геномом кальцитонина - CGRP) и нейротрансмиттеры (ацетилхолин, дофамин, серотонин и гистамин) служат для передачи нервного импульса. В работе Golebiowski соавт., (2017) была продемонстрирована связь между концентрацией CGRP в слезах, плотностью роговичного нерва и чувствительностью роговицы [6]. Нейропептидами и нейротрансмиттерами, вследствие воздействия каких-либо раздражителей, может индуцироваться нейрогенное воспаление, которое реализуется через выработку провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-8, IL-6). Формируется порочный круг – «испарение - чрезмерная стимуляция - нейрогенное воспаление - повреждение эпителия - неправильная активность нерва – воспаление», что ведёт к накоплению матричных металлопротеиназ, индуцируя прогрессирующий лизис стромы, характерный для третьей стадии НТК.

Для диагностики НТК необходимо проведение ряда исследований. Одним из обязательных является оценка состояния слёзной пленки, которое обычно выполняют с помощью теста Ширмера и пробы Норна. Изменения этих тестов могут помочь в отслеживании течения заболевания и определить объем консервативного лечения на ранних стадиях, для предотвращения прогрессирования нейротрофического процесса. Конфокальная микроскопия *in vivo* позволяет оценить плотность нервов роговицы в стромальных и суббазальных сплетениях [7-10]. Известно, что для роговиц, пораженных НТК характерно снижение плотности нервов, эпителиальных и эндотелиальных клеток и увеличение активированных кератоцитов. В исследовании L. Müller с соавт. (2003 г.) продемонстрировано, что в интактных роговицах плотность суббазального нервного сплетения составляет 5-6 волокон на 1 мм² [4]. В 2018 году L. Mastropasque с соавт. предложена классификация НТК основанная на анализе плотности эпителиальных клеток и плотности суббазального нервного сплетения [7]. Однако в данном исследовании не рассматривались длина и плотность основных нервных волокон их отростков в роговице. Определение концентрации интерлейкинов в слёзной жидкости исследователями не выполнялось. Возможно именно их наличие сможет помочь понять закономерности течения НТК.

Целью нашего исследования являлось оценка клинико-иммунологические аспекты НТК.

Материал и методы.

В исследование вошли 42 пациента (42 глаза) в возрасте от 21 до 88 лет с диагнозом: нейротрофическая кератопатия. В зависимости от стадии заболевания пациенты были разделены на 3 основные группы. 1 группа – 6 пациентов с НТК I стадии, 2 группа – 13 пациентов с НТК II стадии, 3 группа – 23 пациента с НТК III стадии. Контрольную группу по состоянию суббазального нервного сплетения и концентрации IL- 1b и IL- 8 в слезной жидкости составили 20 здоровых добровольцев (40 глаз).

Оценивались следующие показатели: МКОЗ (Экран для проекции испытательных знаков Nidek, Япония), ВГД – тонометр ICARE ic 100 (модель TA011), проба Норна, проба Ширмера I, проба Ширмера II, индекс снижения чувствительности роговицы, расчёт которого производился по собственной методике, исследование суббазального нервного сплетения при помощи конфокальной микроскопии *in vivo* (Confoscan-4, Nidek, Япония) и последующего анализа с помощью компьютерной программы Liner 2S, глубина залегания дефекта роговицы, при помощи оптической когерентной томографии переднего сегмента (ОКТ-ПС; Cirrus HD-OCT – 4000; Carl Zeiss Meditec, США), флюоресцеиновое прокрашивание роговицы по 5 сегментам, а также определение концентрации провоспалительных цитокинов – интерлейкина 1b и 8 в слёзной жидкости обоих глаз.

Разработанная методика определения индекса чувствительности роговицы заключалась в следующем: увлажнённым ватным фитильком выполняли незначительное касание поверхности роговицы в 9 секторах. Гипестезия в 1-3 участков соответствовала 1 баллу, в 1-6 участках – 2 баллам, в 1-9 – 3 баллам. Анестезия в 1-3 участках соответствовала 1 баллу, в 1-6 – 2 баллам, в 1-9 – 3 баллам, затем расчёт коэффициента проводили по формуле «гипестезия+(анестезия x 2)». Таким образом, величина коэффициента обратно пропорциональна чувствительности роговицы.

Флюоресцеиновое прокрашивание роговицы оценивалось следующим образом: роговица условно делилась на 5 сегментов. Производилось окрашивание роговицы флюоресцеином по общепринятой методике. Оценивалось наличие точечных эпителиальных дефектов, персистирующего эпителиального дефекта, стромального дефекта в 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 сегментах. Статистическая обработка данных производилась в системе прикладных программ для статистической обработки данных SPSS Statistics v.21.0.

Характеристика групп по основным показателям представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика групп по основным показателям.

Table 1. Characteristics of groups according to the main criteria.

едиана значений	НТК I стадии	НТК II стадии	НТК III стадии
МКОЗ	0,7	0,3	0,03
ВГД (мм.рт.ст.)	17	13	15,0
Проба Норна (секунды)	3,0	2,0	2,0
Проба Ширмера I (мм)	11,0	11,5	7,0

Проба Ширмера II (мм)	11,0	5,5	6,5
ОКТ-ПС (мкн)	13	56,5	157,0
Флюоресцеиновое прокрашивание (сегменты)	5	2,0	2,0

Производилась оценка морфологического состояния суббазального нервного сплетения с помощью конфокальной микроскопии *in vivo* (Confoscan-4, Nidek, Япония) и программного обеспечения Limer 2S, по следующим критериям: общая длина основных нервных волокон роговицы (мм/мм²) и их плотность (волокно/мм²); общая длина отростков нервных волокон роговицы (мм/мм²) и их плотность, общая длина основных нервных волокон роговицы и их отростков (мм/мм²) и их плотность; длина дополнительных нервных волокон роговицы (мм/мм²) и их плотность в различных стадиях НТК и в группе контроля (Таблица 2), общее количество макрофагов на 1 мм².

Таблица 2. Показатели суббазального нервного сплетения в основных группах и группе контроля.

Table 2. Indicators of the subbasal nerve plexus in the main groups and control groups.

Среднее значение	НТК I стадии	ТК II стадии	ТК III стадии	Контрольная группа
Общая длина основных нервных волокон роговицы (мм/мм ²)	11,09	13,03	5,53	99,97
Плотность основных нервных волокон роговицы (волокно/мм ²)	1,82	1,92	0,92	5,60
Общая длина отростков нервных волокон роговицы (мм/мм ²)	7,26	5,39	1,1	15,19

Плотность отростков нервных волокон роговицы (волокну/мм2)	2,14	3,17	0,88	3,08
Общая длина основных нервных волокон роговицы и их отростков (мм/мм2)	18,5	18,03	6,69	113,11
Плотность основных нервных волокон роговицы и их отростков (волокну/мм2)	5,29	7,58	1,63	15,08
Общая длина дополнительных нервных волокон роговицы (мм/мм2)	1,8	16,29	0,6	-
Плотность дополнительных нервных волокон роговицы (волокну /мм2)	1,0	1,5	1,0	-
Количество макрофагов	2,0	4,22	8,5	-

Концентрация провоспалительных цитокинов - интерлейкина -1b (IL-1b) и интерлейкина – 8 (IL-8) в слезной жидкости обоих глаз проводилась по следующей методике: стерильной пипеткой забирались слеза - 0.03 мл в стерильные колбы Эпиндорфа, которые кодировались и помещались в морозильную камеру при -40°C, далее выполнялось определение концентрации при помощи иммуноферментного анализа – анализатор ридер планшетного типа (ImmunoChem-2100 Microplate Reader) реактивов «Human IL-1b ELISA Kit» и «Human IL-8 ELISA Kit» в основных группах и группе контроля (Таблица 3).

Таблица 3. Концентрация IL-1b и IL-8 в слёзной жидкости обоих глаз в основных группах и группе контроля.

Table 3. The concentration of IL-1b and IL-8 in the lacrimal fluid of both eyes in the main groups and the control group.

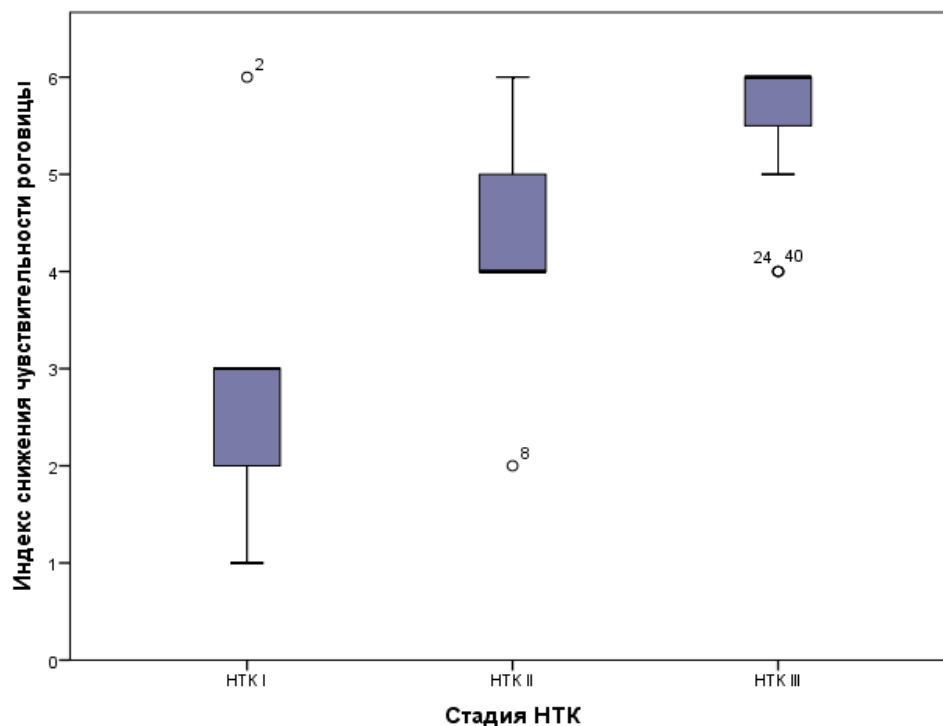
Среднее значение	ТК I стадии	ТК II стадии	ТК III стадии	группа контроля
IL - 1	15,05	23,97	79,43	4,32
IL - 8	264,07	585,36	7419	250,81

Результаты.

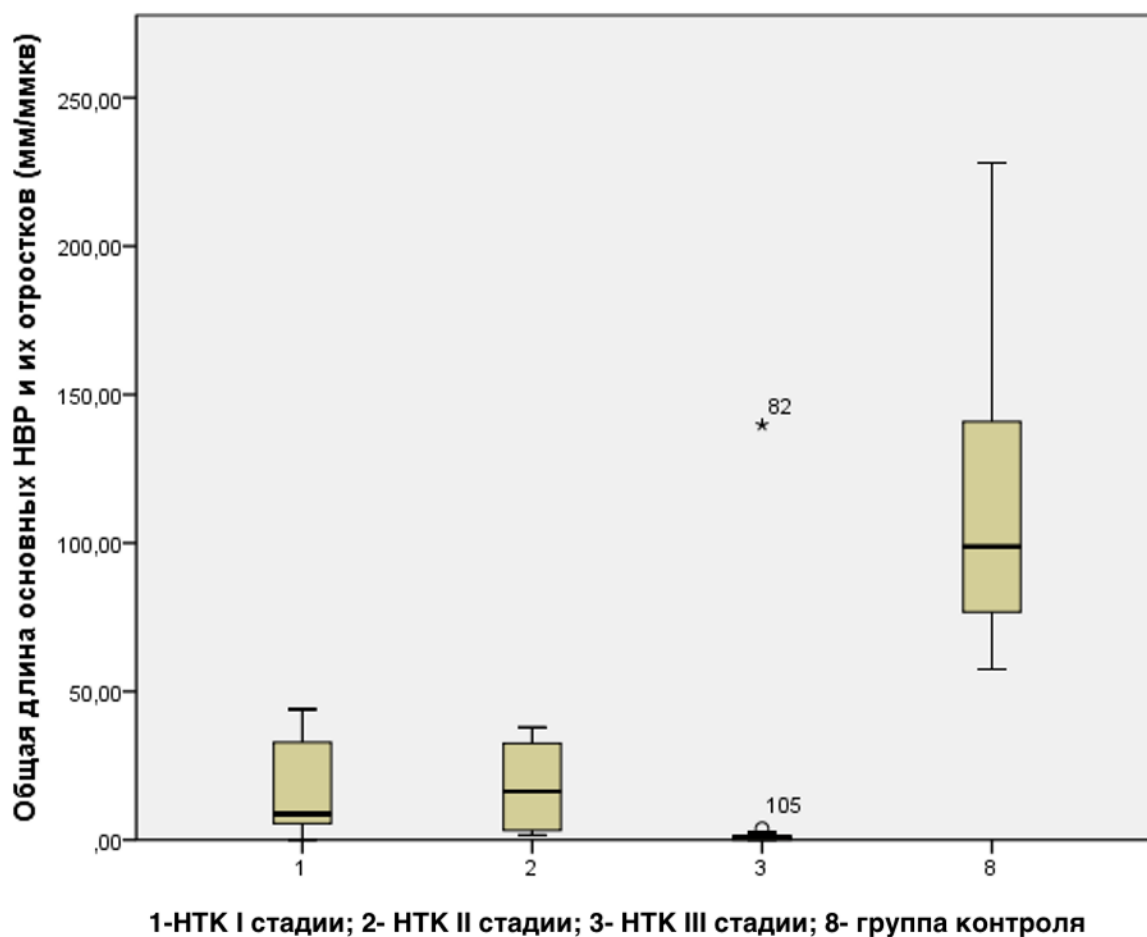
Показатели МКОЗ варьировались в зависимости от стадии НТК. Наиболее низкий показатель МКОЗ оказался в группе 3. По показателю уровня ВГД получены значения, укладывающиеся в диапазон нормального ВГД во всех основных группах.

Проба Норна статистически достоверно отличалась при сравнении групп 1 и 2 ($p=0,016$), групп 1 и 3 ($p=0,031$). По показателю Пробы Ширмера I и II при сравнении между группами разницы не обнаружено, однако по данным среднего значения во всех группах наблюдалась сниженная слезопродукция.

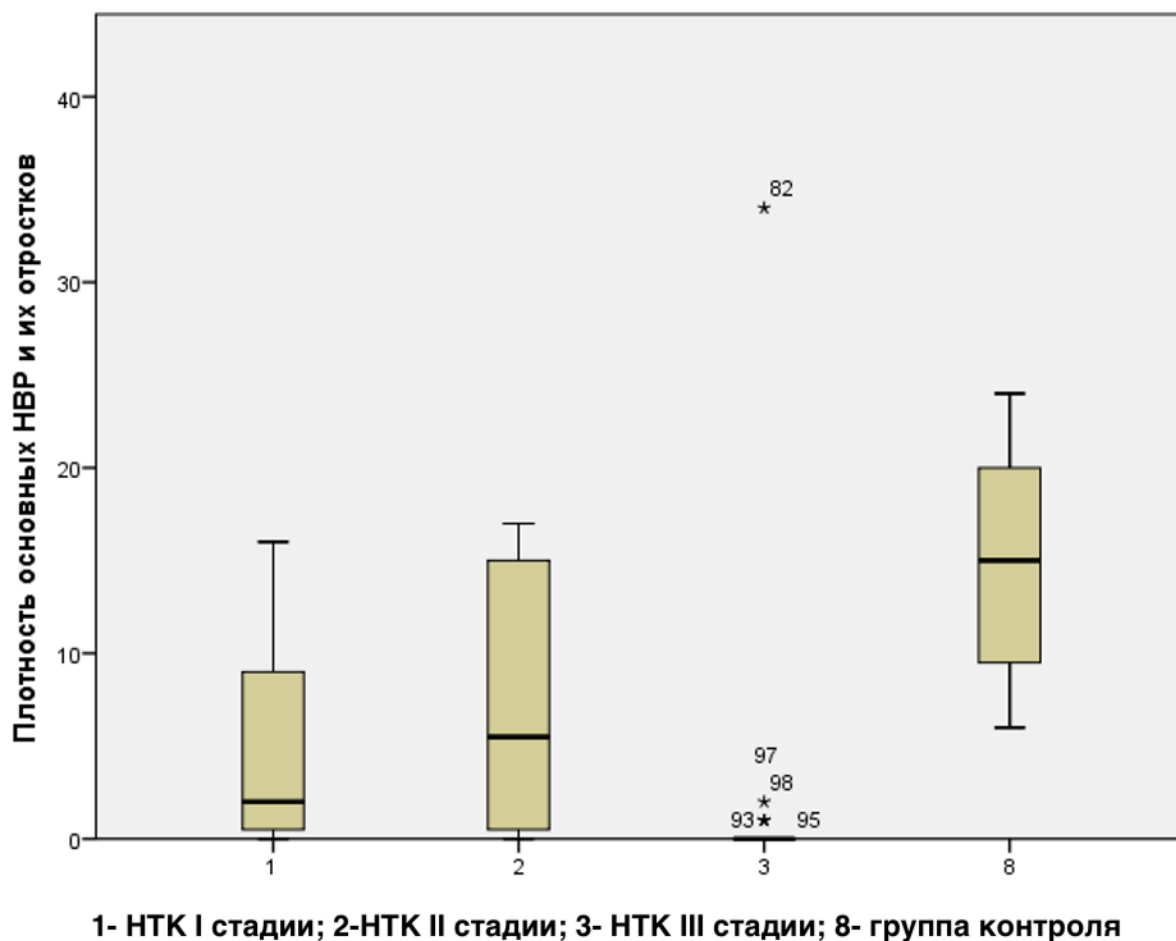
Самый низкий индекс чувствительности роговицы был отмечен у пациентов в 1 группе и составлял 1-3. ИСЧР во 2 группе был значимо выше и составлял 4-6 ($p<0,001$). В 3 группе был еще более высокий ИСЧР со значением 5-6 ($P<0,001$).



Общая длина основных нервных волокон роговицы и их отростков между группами I и II значимо не отличалась ($p = 0.6$). Статистически значимое отличие наблюдалось в III группе пациентов от II группы ($p < 0.01$) и I группы ($p < 0.01$). При сравнении основных групп с контрольной, наблюдалось статистически значимое отличие ($p < 0.01$) во всех группах.

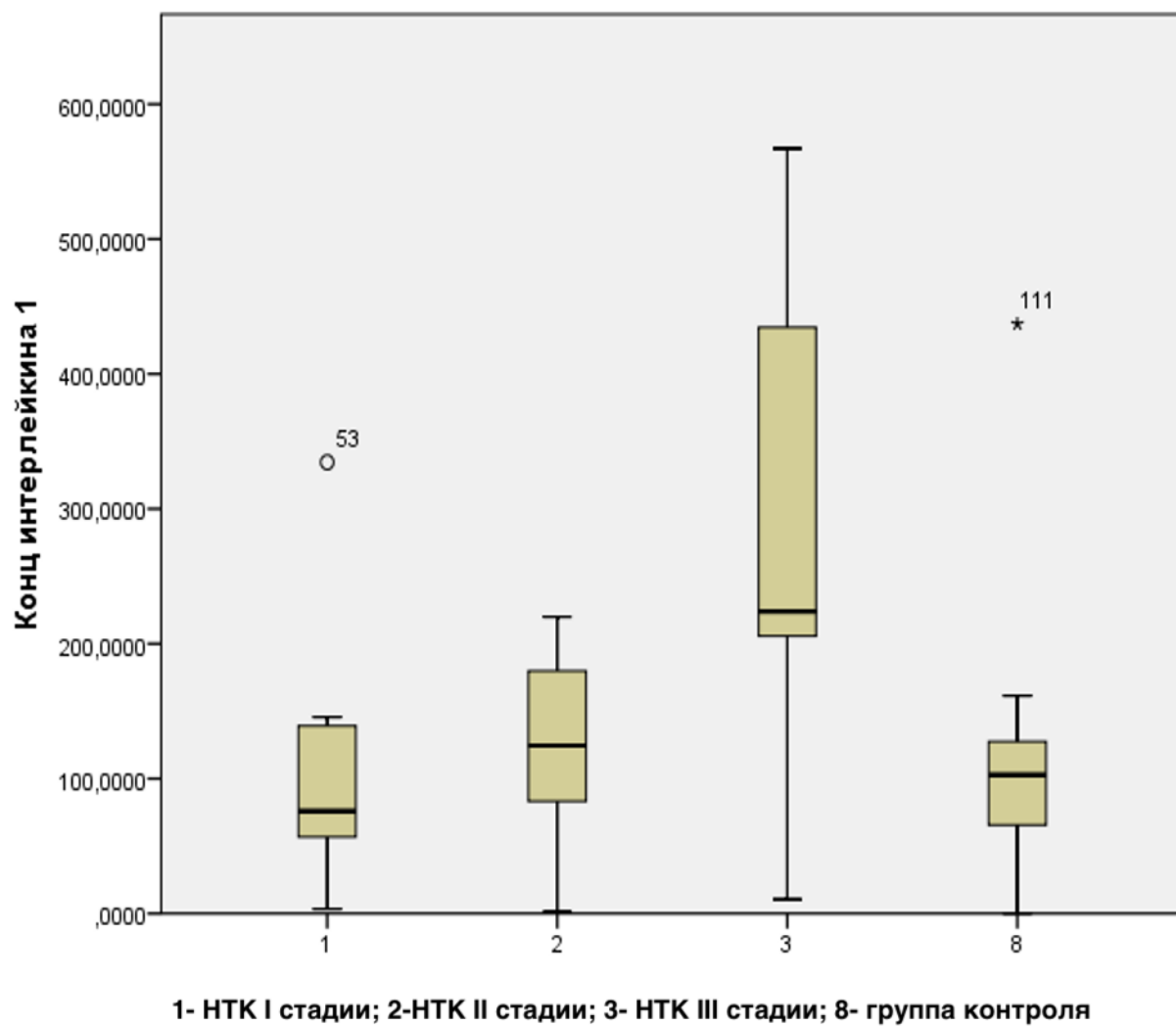


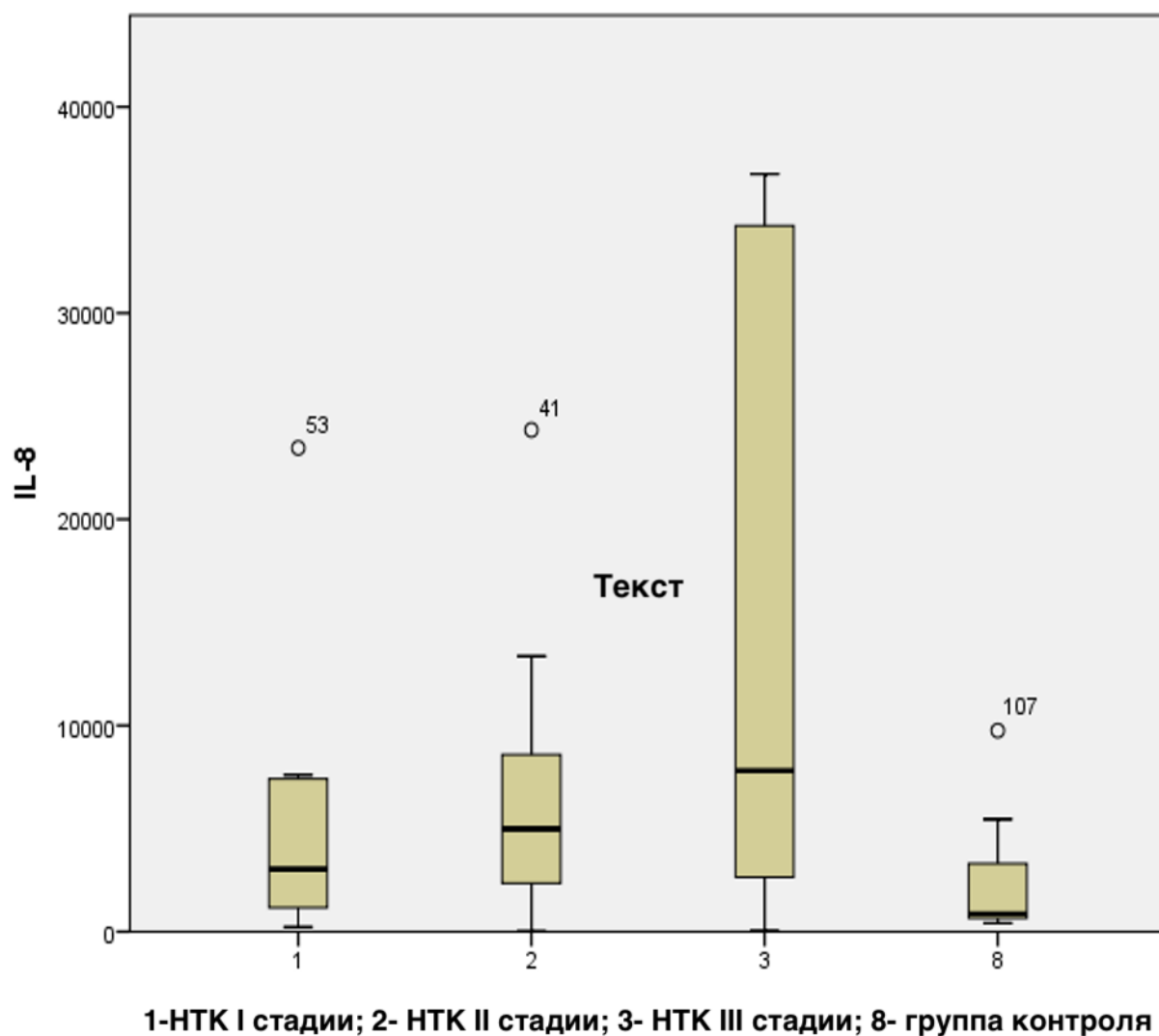
Плотность основных нервных волокон роговицы имеет схожее распределение, что и показатель длины основных нервных волокон роговицы ($p < 0.01$). Среднее количество макрофагов во всех группах отличается и наибольшее значение – в группе 3.



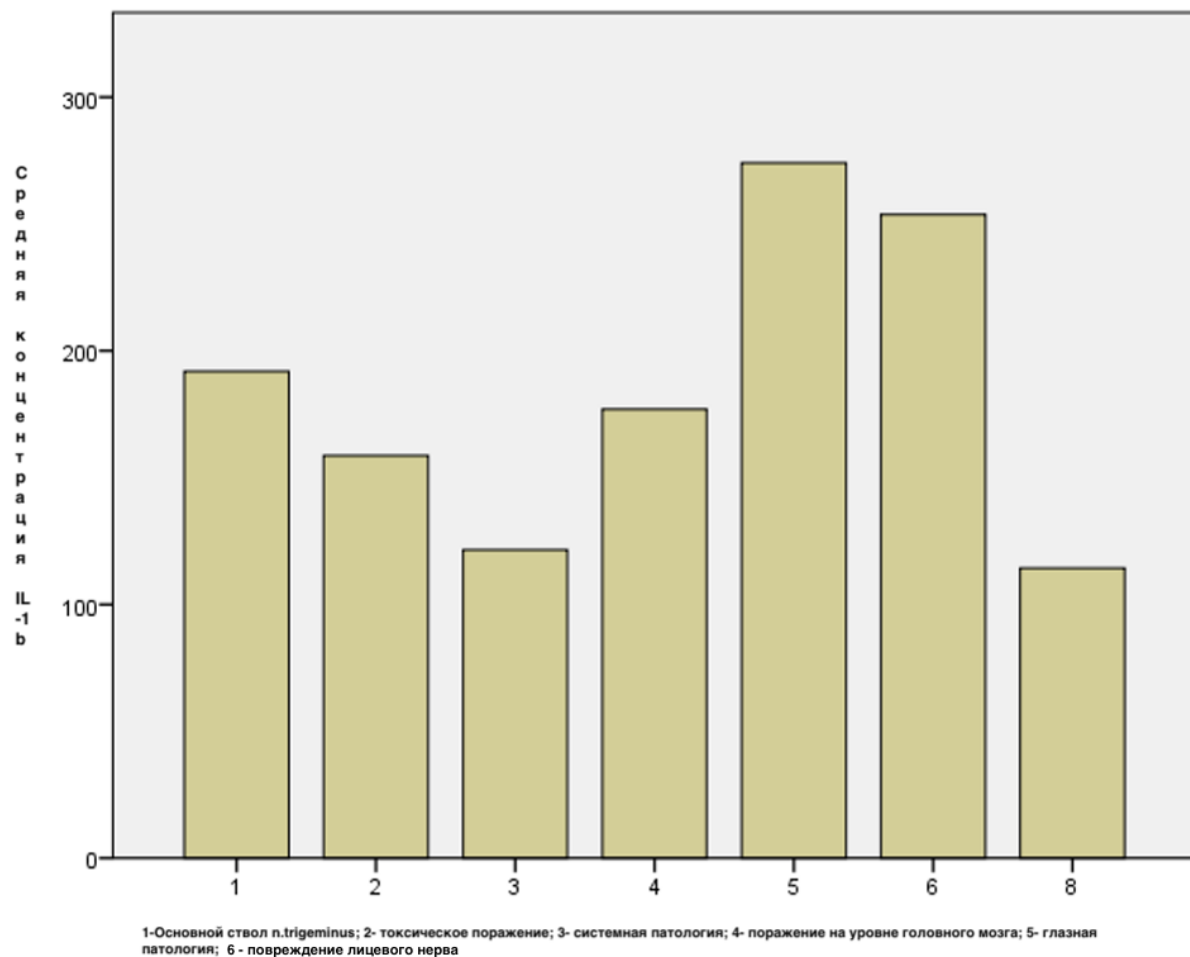
Концентрация IL- 1b в слезной жидкости статистически достоверно отличалась при сравнении групп 2 и 3 ($p < 0,01$) и групп 1 и 3 ($p < 0,01$). Тогда, как концентрация IL-8 при сравнении между основными группами не отличалась.

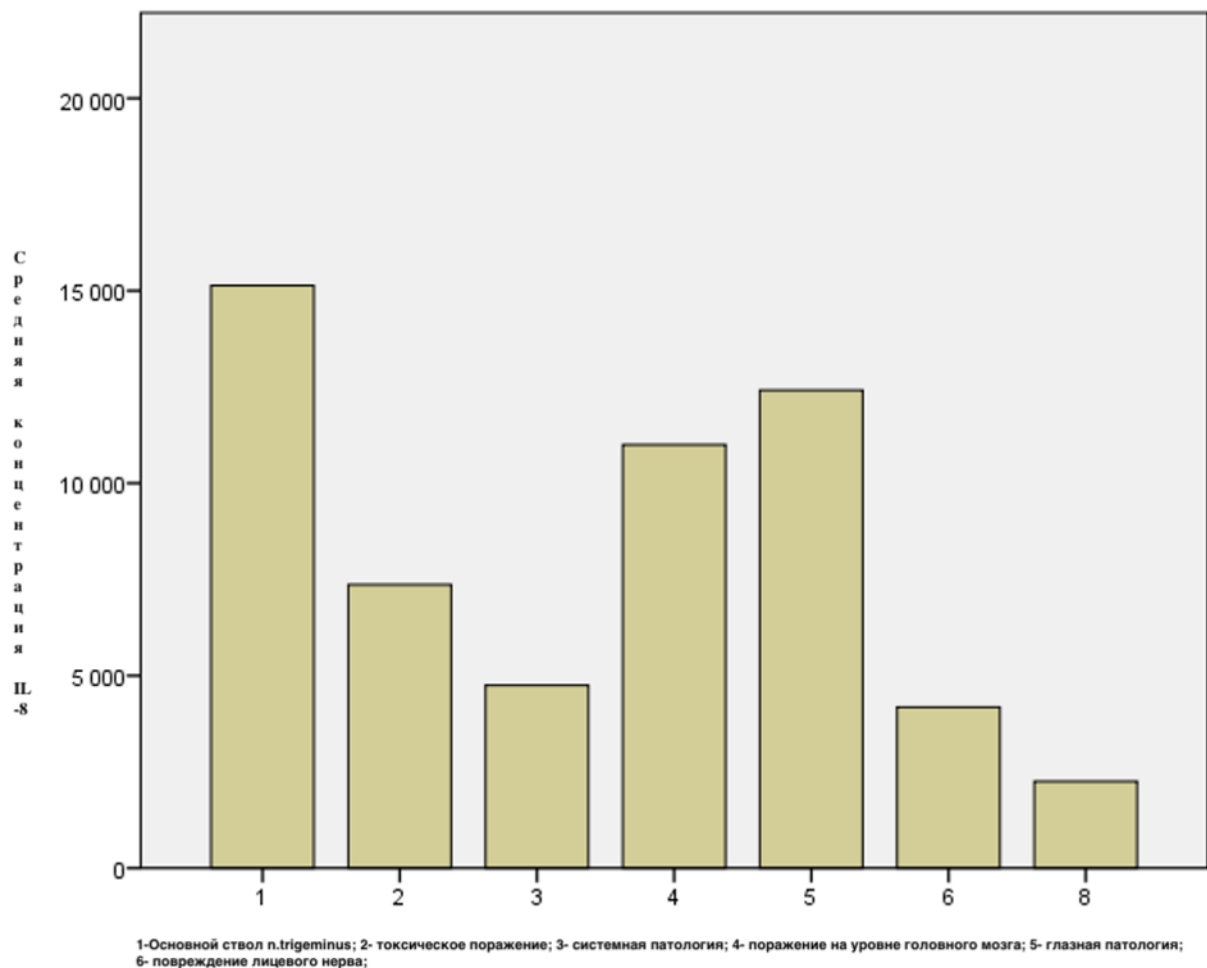
При сравнении с группой контроля статистически достоверно отличалась концентрация IL-1b и IL-8 в группе 3.





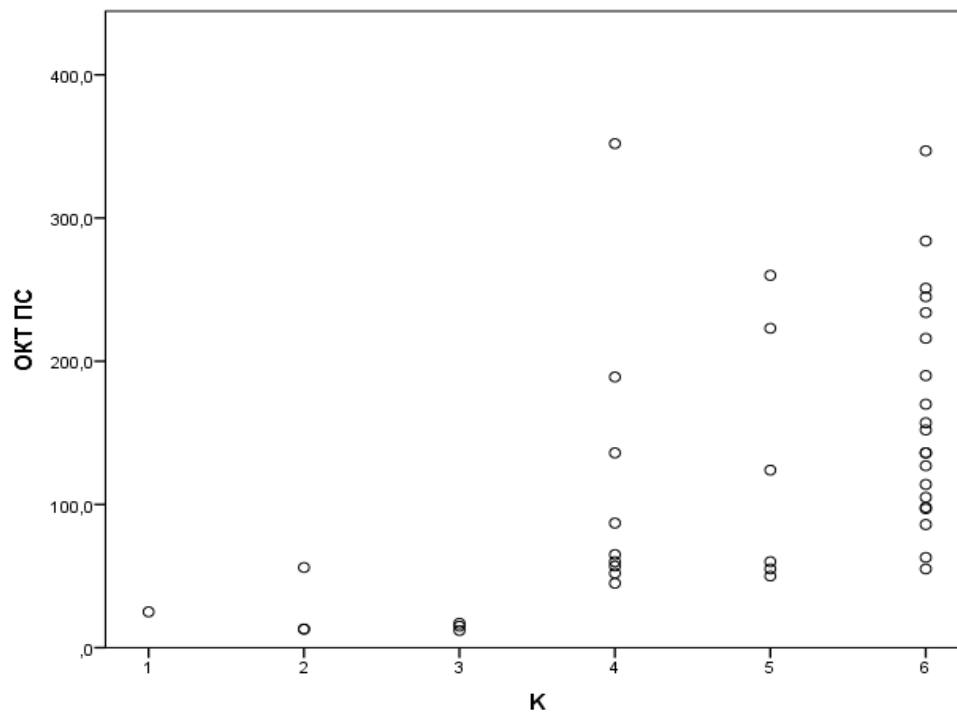
При сравнении концентрации интерлейкинов 1b и 8 в слезной жидкости в зависимости от этиологии НТК была выявлена статистически достоверная разница концентрации IL-8 ($p < 0.01$). Наибольшую концентрацию он составил в группе с поражением основного ствола n.trigeminus.





При выполнении корреляционного анализа в группе I, выявлена сильная корреляции между показателями МКОЗ и общей длины основных нервных волокон роговицы (коэффициент корреляции $r = 0,883$), а также с общей длиной отростков нервных волокон роговицы.

При стадии II выявлена сильная корреляция между наличием персистирующего эпителиального дефекта и индексом снижения чувствительности роговицы (коэффициент корреляции $r = 0,830$).



Выводы.

В результате проведенного исследования было выявлено снижение стабильности слёзной пленки и слезопродукции у всех больных с НТК, не зависимо от стадии заболевания, на протяжении всего периода наблюдения, что создает условия для прогрессирования НТК. Разработана и внедрена в практику методика определения индекса снижения чувствительности роговицы, который отражает тяжесть НТК. Все вышеперечисленные условия важны для определения тактики лечения и возможности прогнозирования течения данной патологии. По данным оценки морфологии суббазального нервного сплетения получены данные о закономерном снижении длины, а также плотности основных нервных волокон роговицы и их отростков при прогрессировании нейротрофического процесса. Причем обнаружена статистическая разница в редукции суббазального нервного сплетения в зависимости от стадии НТК. Наше исследование показало, что среднее значение длины – менее 14,0 (мм/мм²) и плотности суббазального нервного сплетения – менее 2 (волокно/мм²) приводит к появлению клинических проявлений НТК, быстрому прогрессированию заболевания и переходу патологического процесса в следующую стадию. Отмечено увеличение концентрации IL-1b и IL-8 в слёзной жидкости в зависимости от стадии заболевания, причём выявлено статически достоверная разница в группе контроля и высокие концентрации интерлейкинов у больных с 3-й стадией НТК. Полученные результаты доказывают нейрогенный характер воспаления и позволяют судить о тяжести заболевания. В нашем исследовании доказано, что наиболее высокие концентрации IL-1b и IL-8 имеются при НТК в случаях поражения основного ствола первой ветви тройничного нерва. Клинически именно эти больные имели значительное

прогрессирование лизиса роговицы и угрозу перфорации, что требовало хирургического лечения. Выявленная сильная корреляция между наличием персистирующего эпителиального дефекта (ПЭД) и индексом снижения чувствительности роговицы. У пациентов с ИСЧР равном 6 и наличием ПЭД, всегда имелось стремительное прогрессирование НТК, не поддающееся консервативной терапии.

Обсуждение

Для диагностики и раннего выявления НТК рекомендуется проводить простые в исполнении доступные для любого врача-офтальмолога тесты: определение стабильности слёзной пленки по Норну и пробы Ширмера. Важно также знать чувствительность роговицы, особенно в случаях персистирующего дефекта эпителия, для уточнения диагноза или для прогноза развития НТК в продвинутых стадиях.

Проведение конфокального сканирования и морфологической оценки состояния суббазального нервного сплетения позволило объективизировать изменения характерные для пациентов с НТК. Ухудшение состояния нервов роговицы и их численного сокращения подтверждает прогрессирование нейродегенеративного состояния, что важно для определения объема необходимого лечения.

Определение концентрации провоспалительных цитокинов – интерлейкина 1b и 8 в слёзной жидкости подтверждает нейрогенный характер воспаления при НТК.

В результате проведенного исследования было доказано, что чем хуже чувствительность роговицы и значительнее изменения суббазального нервного сплетения, тем больше вероятность прогрессирования НТК. Лечение должно быть начато как можно скорее после постановки диагноза, чтобы предотвратить прогрессирование заболевания. Мы считаем, что полученные результаты, могут улучшить диагностирование пациентов с НТК на ранних стадиях заболевания, когда прогрессирование патологического процесса возможно остановить. Проведенное исследование демонстрирует возможность ранней диагностики этого относительно редкого, но серьёзного заболевания.

Список литературы

- [1] Harminder S. Dua, Dalia G. Said, Elisabeth M. Messmer, Maurizio Rolando, Jose M. Benitez-del-Castillo, Parwez N. Hossain, Alex J. Shortt, Gerd Gerling, Mario Nubile, Francisco C. Figueiredo, Saaeha Rauz, Leonardo Mastropasqua, Paolo Rama, Christophe Baudouin. Neuropathic Keratopathy. *Progress in Retinal and Eye Research* .2018. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.003
- [2] Saad S, Abdelmassih Y, Saad R, et al. Neurotrophic keratitis: frequency, etiologies, clinical management and outcomes. *Ocul Surf*. 2020;18(2):231–236.

- [3] NaPier E, Camacho M, McDevitt TF, Sweeney AR. Neurotrophic keratopathy: current challenges and future prospects. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):666-673. doi: 10.1080/07853890.2022.2045035.
- [4] Müller L.J., Marfurt C.F., Kruse F, et al. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*. 2003;76(5):521–542
- [5] Labbe´ A, Liang Q, Wang Z, et al. Corneal nerve structure and function in patients with non-Sjoëgren dry eye: clinical correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54:5144–5150. DOI:10.1167/iops.13-12370
- [6] Golebiowski B, Chao C, Stapleton F, Jalbert I. Corneal Nerve Morphology, Sensitivity, and Tear Neuropeptides in Contact Lens Wear. *Optom Vis Sci*. 2017 Apr;94(4):534-542. doi: 10.1097/OPX.0000000000001063. PMID: 28338565.
- [7] Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Calienno R, Dua HS. In vivo microscopic and optical coherence tomography classification of neurotrophic keratopathy. *J Cell Physiol*. 2019 May;234(5):6108-6115. doi: 10.1002/jcp.27345. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30240004.
- [8] Mastropasqua L, Lanzini M, Dua HS, D' Uffizi A, Di Nicola M, Calienno R, Bondi J, Said DG, Nubile M. In Vivo Evaluation of Corneal Nerves and Epithelial Healing After Treatment With Recombinant Nerve Growth Factor for Neurotrophic Keratopathy. *Am J Ophthalmol*. 2020 Sep; 217:278-286. doi: 10.1016/j.ajo.2020.04.036. Epub 2020 May 6. PMID: 32387431.
- [9] Аветисов С.Э., Тюрина А.А., Сурнина З.В. Состояние нервных волокон роговицы после лазерного кератомилеза in situ. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(3):39-48. Avetisov SE, Tyurina AA, Surnina ZV. State of corneal nerve fibers after laser-assisted in situ keratomileusis. *Vestnik Oftalmologii*. 2021;137(3):39-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113703139>
- [10] 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;131(4):5-14. Avetisov SE, Novikov IA, Makhotin SS, Surnina ZV. New approach to corneal nerve fibers morphometry in diabetes mellitus on the basis of confocal biomicroscopy. *Vestnik Oftalmologii*. 2015;131(4):5-14. (In Russ., In Engl.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201513145-14>