О.А. Шлёнкина, И.Б. Медведев, Д.Ф. Покровский

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Эффективность и безопасность местной инсулинотерапии в лечении эпителиальных дефектов роговицы (обзор литературы)

В статье проанализированы эффективность и безопасность применения местной инсулинотерапии в лечении эпителиальных дефектов (ЭД) роговицы. Проведено аналитическое исследование всех имеющихся публикаций по данной теме, используя PubMed, eLIBRARY, CENTRAL и ручной поиск. Нашим критериям соответствовало 19 научных статей. В данный ретроспективный метаанализ включено 428 глаз. Пациенты без сопутствующего сахарного диабета составили 36%, пациенты с выставленным диагнозом сахарного диабета 1 или 2 типа — 64%. Размеры ЭД роговицы в начале терапии варьировались в разных исследованиях от 2,2 ± 1,3 до 65,8 ± 20,0 мм². В 94% случаев произошла полная эпителизация, у остальных 6% отмечалось уменьшение размеров ЭД. Продолжительность лечения варьировалась от 60 ч до 62,3 ± 34,6 дня. Скорость заживления в среднем составила 1 мес при использовании инстилляций инсулиновых капель 4 раза/день в низкой концентрации 0,5–1,0 МЕ/мл. В качестве растворителя наибольший эффект достигался при применении искусственной слезы. Терапия местным инсулином позволяет добиться скорейшего заживления ЭД роговицы, не вызывая развития побочных эффектов. Данный метод лечения дает возможность снизить медицинские затраты, а также объемы медицинской помощи.

***Ключевые слова**: местная инсулинотерапия, эпителиальный дефект роговицы, нейротрофическая кератопатия*

***Для цитирования**:* Шлёнкина О.А., Медведев И.Б., Покровский Д.Ф. Эффективность и безопасность местной инсулинотерапии в лечении эпителиальных дефектов роговицы (обзор литературы). *Вестник РАМН.* 2025;80(2):131–137. doi: https://doi.org/10.15690/vramn18054

Введение

Эпителиальные дефекты (ЭД) роговицы являются одними из наиболее часто встречающихся патологических состояний в офтальмологии. Восстановить целостность структуры роговицы крайне важно для уменьшения болезненных ощущений и возвращения ее утраченных функций, однако в случаях нейротрофической кератопатии (НК), которая проявляется в виде ЭД, процесс заживления может существенно затянуться.

Нейротрофическая кератопатия — это дегенеративное заболевание роговицы, характеризующееся нарушением ее иннервации. Данная патология приводит к возникновению дефектов эпителия, нарушению слезной пленки с последующим образованием язв и перфораций.

За последние несколько лет в мире появились новые и дорогие способы лечения ЭД. Параллельно проведено несколько исследований, в которых отмечается эффективность применения местной инсулинотерапии при ЭД роговицы. Инсулин рассматривается как доступный и наиболее эффективный метод для заживления тканей роговицы по сравнению с имеющимися консервативными и хирургическими методами лечения.

Инсулин — это гормон белковой природы, оказывающий плейотропное действие на чувствительные ткани, в том числе на поверхность глаза. Многообразие

O.A. Shlenkina, I.B. Medvedev, D.F. Pokrovsky

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation

Effectiveness and Safety of Local Insulin Therapy in the Treatment of Corneal Epithelial Defects (Literature Review)

*This study analyzes the effectiveness and safety of local insulin therapy in the treatment of corneal epithelial defects (ED). **Methods.** An analytical study of all available publications on this topic was conducted using PubMed, eLibrary, CENTRAL and manual search. Our criteria were met by 19 scientific articles. **Result.** This retrospective included 428 eyes. Patients without diabetes accounted for 36%, and patients with diabetes type 1 or 2 accounted for 64%. The size of the corneal ED at the beginning of therapy varied in different studies from 2.2 ± 1.3 to 65.8 ± 20.0 mm². In 94% of cases, complete epithelialization occurred, while the remaining 6% showed a decrease in ED size. The duration of treatment ranged from 60 hours to 62.3 ± 34.6 days. The healing rate averaged 1 month when instillation of insulin drops was used 4 times a day at a low concentration of 0.5–1.0 IU/ml. As a solvent, the greatest effect was achieved with the use of artificial tears. **Conclusion.** Local insulin therapy in real clinical practice makes it possible to achieve early healing of corneal ED, without causing side effects. This method of treatment allows you to reduce medical costs, as well as the volume of medical care.*

***Keywords**: local insulin therapy, corneal epithelial defect, neurotrophic keratopathy*

***For citation**:* Shlenkina OA, Medvedev IB, Pokrovsky DF. Effectiveness and Safety of Local Insulin Therapy in the Treatment of Corneal Epithelial Defects (Literature Review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2025;80(2):131–137. doi: https://doi.org/10.15690/vramn18054

таких эффектов, как подавление апоптоза, активация пролиферации, ускорение заживления, обусловило использование инсулина для лечения в том числе и нейротрофической кератопатии. На данный момент в отечественной литературе не существует ни одного литературного обзора, который объединил бы все имеющиеся публикации по этой теме.

Методы анализа литературы

Было проведено аналитическое исследование всех имеющихся публикаций по данной теме с использованием PubMed, eLIBRARY, CENTRAL и ручного поиска. Нашим критериям соответствовало 19 статей, в которых исследовалось 428 глаз. Всем пациентам проводились инстилляции инсулина в виде глазных капель при ЭД роговицы, вызванных разными причинами. Оценивали скорость заживления ЭД, концентрацию и кратность инстилляций инсулиновых глазных капель.

Результаты анализа

Этиология

Среди наиболее распространенных причин возникновения ЭД — вирусные инфекции роговицы (вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы), системные заболевания (сахарный диабет, амилоидоз, рассеянный склероз), заболевания центральной нервной системы (внутримозговые опухоли, послеоперационный период, инсульт, невринома слухового нерва, невралгия тройничного нерва, дегенеративные заболевания), термические и химические ожоги глазной поверхности, оперативные вмешательства [1–5].

Иннервация роговицы

Роговица как одна из самых чувствительных структур человеческого организма имеет около 10 тыс. нервных окончаний на 1 мм^2 [6, 7]. Роговица иннервируется глазной ветвью тройничного нерва в виде радиально ориентированных нервных пучков, расположенных в передней и средней строме. Задняя строма чаще не имеет иннервации, хотя существуют публикаций, в которых отмечается редкая иннервация эндотелия [8].

Существуют три типа нейронов, иннервирующих роговицу:

1) полимодальные ноцицепторы, ответственные за болевую чувствительность, вызывают моргание и слезотечение;

2) холодные терморецепторы, способные активироваться только при снижении температуры, за счет испарения слезной жидкости, вызывают рефлекторное слезотечение;

3) механорецепторы, реагирующие на механическое воздействие.

При возникновении повреждающего фактора афферентные нервные волокна выделяют медиаторы воспаления, активируя нейрогенную воспалительную реакцию. Кератоциты также способны выделять нейромедиаторы, создавая благоприятную среду для регенерации. Вещество Р, нейрокинин А, пептид, связанный с геном кальцитонина, ацетилхолин, галанин, а также пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза, играют важную роль в заживлении, стимулируя пролиферацию и дифференцирование эпителиальных клеток [1, 4].

Патогенез нейротрофической кератопатии

Ключевой момент в развитии нейротрофической кератопатии — изменение сенсорной иннервации, которое приводит к нарушению функций постганглионарных волокон, что, в свою очередь, проявляется уменьшением слезоотделения, снижением чувствительности роговицы и, соответственно, снижением защитных рефлексов и нарушением обменных процессов. Это приводит к изменению структуры роговицы — развитию внутриклеточного отека, десквамации эпителиальных клеток. Также происходит снижение количества бокаловидных клеток конъюнктивы. Впоследствии такое сочетание препятствует нормальным регенераторным процессам, вызывая изъязвление роговицы, а на поздних стадиях — перфорацию.

Эпидемиология нейротрофической кератопатии

Эпидемиологические показатели распространенности в мире нейротрофической кератопатии за последние годы составляют около 5 случаев на 10 тыс. человек, однако сохраняется тенденция к их распространению [9, 10]. Многолетние наблюдения показали, что заболеваемость нейротрофической кератопатией у больных с язвами роговицы составляет от 13 до 27% [11], в 6% случаев — у больных с герпетическим кератитом, частота распространения которого составляет 149 случаев на 100 тыс. человек [12], и в 12,8% случаев — у больных с опоясывающим герпесом, встречаемость которого составляет 26 случаев на 100 тыс. человек [13]. Среди пациентов, перенесших нейрохирургические вмешательства на тройничном нерве, послеоперационная частота такого осложнения, как повреждение тройничного нерва, составляет 2,8%. Распространенность нейротрофической кератопатии у таких пациентов — около 0,02 случая на 10 тыс. человек [14].

Классификация нейротрофической кератопатии

Существует несколько классификаций нейротрофической кератопатии. Рассмотрим некоторые из них.

1) I. Mackie et al. (1995) [15]:

- I стадия — точечные повреждения эпителия роговицы и локальное окрашивание его флуоросцеином. Имеются признаки гиперплазии и неравномерности эпителия роговицы. Происходит окрашивание бенгальским розовым конъюнктивы нижнего века (на данный момент используется лиссамин зеленый). На этой стадии уменьшается неинвазивное время разрыва слезной пленки, а также увеличивается вязкость слезы;
- II стадия — стойкий дефект эпителия овальной формы, который чаще располагается в верхней части роговицы. Он окружен ободком отслоившегося эпителия. Края дефекта могут быть сглаженными или иметь тенденцию к отслойке. Возможен отек стромы со складками десцеметовой мембраны. Реже возникает воспалительная реакция в передней камере глаза;
- III стадия — терминальная. Характеризуется тяжелым поражением роговицы с расплавлением стромы, может привести к перфорации;

2) H.S. Dua et al. (2018) [10]:

- I стадия (легкая) — точечные повреждения эпителия роговицы, изменение слезной пленки и снижение чувствительности в отдельных зонах роговицы;
- II стадия (умеренная) — стойкий дефект эпителия роговицы, частичная или полная потеря чувствительности;

- III стадия (тяжелая) — распространение поражения на строму с развитием изъязвлений, перфораций, отсутствие чувствительности роговицы;

3) L. Mastropasqua et al. (2019) [2]:

- стадия IA — точечное повреждение эпителия роговицы и локальное окрашивание его флюоресцеином с наличием или отсутствием гипестезии роговицы. Плотность суббазальных нервных волокон равна или больше 5 мкм/мм^2, а общее количество нервных волокон равно или больше 1 мкм/мм^2. При оптической когерентной томографии — неравномерность эпителия роговицы при нормальной толщине Боуменовой мембраны и стромы. Повышенная отражательная способность эпителия и передней стромы;
- стадия IB — включает критерии стадии IA, за исключением таких характеристик, как плотность суббазальных нервных волокон меньше или равна 5 мкм/мм^2 и общая плотность нервных волокон меньше или равна 1 мкм/мм^2;
- стадия IIA — дефект эпителия с гладкими или неровными краями, снижение чувствительности либо полное ее отсутствие. Плотность суббазальных нервных волокон равна или больше 3 мкм/мм^2. При оптической когерентной томографии — прерывистый эпителиальный слой, изъязвления и истончение стромы отсутствуют. Повышенная отражательная способность передней стромы;
- стадия IIB — включает критерии стадии IIA, за исключением того, что плотность суббазальных нервных волокон меньше или равна 3 мкм/мм^2;
- стадия IIIA — изъязвление роговицы и истончение стромы. Глубина поражения — 50% или меньше;
- стадия IIIB — истончение стромы с изъязвлением или без. Глубина поражения — 50% и больше.

Механизм действия инсулина

Инсулин — гормон белковой природы, обладающий анаболическим эффектом. Его местное действие используют для лучшего заживления пролежней и поверхностных ран кожи [16, 17]. Первое упоминание этого гормона в офтальмологической практике датируется 1945 г. Так, при местном (у 1 пациента) и системном (у 4 пациентов) воздействии наблюдалось заживление дефектов роговицы [11]. Инсулин проявляет плейотропное воздействие на различные ткани организма, включая чувствительные структуры, такие как поверхность глаза. Это влияние осуществляется благодаря взаимодействию инсулина с рецепторами, связанными с тирозинкиназой, что активирует множество клеточных процессов [18].

Исследования показывают, что уровень инсулина в слезах может варьироваться в зависимости от состояния сытости. В одном из проведенных экспериментов у сытых исследуемых было зарегистрировано среднее значение концентрации инсулина в слезах, равное 0,601 ± 0,138 нг/мл. В то же время у натощак испытуемых этот показатель значительно снизился до 0,204 ± 0,055 нг/мл. При этом у женщин и мужчин наблюдались некоторые различия: у сытых женщин концентрация составила 0,652 ± 0,170 нг/мл, а у мужчин — 0,556 ± 0,219 нг/мл. Что касается испытуемых натощак, то у женщин уровень инсулина в слезах составил 0,300 ± 0,08 нг/мл, тогда как у мужчин — 0,108 ± 0,038 нг/мл [19, 20].

В роговице имеются рецепторы IGF-1R, IGF-2R, рецептор инсулина (INSR) и гибрид IGF-1R и INSR (Hybrid-R). Инсулин, содержащийся в слезной пленке, способен влиять через сигнальные пути на пролиферацию и регенерацию эпителия роговицы [19, 20]. Одним из сигнальных путей является PI-3K, способствующий передаче сигналов через Akt-путь, оказывая такой эффект, как ингибирование апоптоза [21, 22]. В условиях гипоксии и гипергликемии происходит усиление экспрессии IGFBP-3. IGFBP-3 — это основной связывающий белок для IGF, участвующий в регуляции роста клеток. Он продлевает период полураспада IGF-1, подавляет активацию рецептора IGF-1R. В стрессовых условиях снижается экспрессия IGFBP-3, но происходит усиление экспрессии рецептора IGF-1, тем самым оказывая благоприятное воздействие на рост и выживание клеток.

Эффекты инсулина по скорости реализации подразделяются на несколько групп. Так, наиболее быстрым является активация Na-K-АТФазы, которая отвечает за нормальный уровень гидратации стромы роговицы [23]. Также инсулин, связываясь с INSR или IGF-1R на клеточной мембране, активирует сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR. Происходит это за счет фосфорилирования Akt по серину 473, что приводит к увеличению фосфорилирования GSK3β и активации mTOR. Это ведет к ингибированию процессов аутофагии, к стимуляции пролиферации клеток и активации теломеразы [22]. При активации сигнальных путей накапливается β-катенин в цитоплазме клеток. Он является белком, участвующим в клеточной адгезии цитоплазматической части кадгерина с α-катенином и F-актином. Кроме того, β-катенин принимает участие в регуляции экспрессии генов в качестве внутриклеточного передатчика сигнала в сигнальном пути Wnt. Он транспортируется в ядро клетки, усиливая транскрипцию и трансляцию генов *c-Myc*, *циклина D1* и *Tcf4* [24]. Следует отметить, что повышенная экспрессия генов *Wnt* отмечается в области лимба роговицы в большей степени, чем в ее центральных отделах. Таким образом, данный сигнальный путь способствует пролиферации стволовых клеток роговицы [25–27].

Применение инсулиновых капель

Во всех исследованиях использовался человеческий рекомбинантный инсулин короткого действия (Актрапид или Хумулин R). Он начинает действовать в течение 30 мин, достигая максимального эффекта через 1,5–3,5 ч, и действует около 6 ч [28]. Этим авторы исследований объясняют выбор кратности применения 4 раза/день.

В качестве растворителя для инсулина некоторые исследователи использовали слезозаместители [25, 30–38], другие — физиологический 0,9% раствор [39–43]. Были проведены исследования, в которых представлены доказательства стабильности и безопасности инсулина в обоих растворителях в течение 28 дней после вскрытия стерильного флакона при температуре 5 °C, но с условием защиты от света [44, 45].

Использование препаратов искусственной слезы предпочтительнее физиологического 0,9% раствора в качестве растворителя для инсулина по нескольким критериям. Во-первых, они имеют низкий риск протеолиза и минимальный потенциал антигенности и воздействия на иммунную систему [46, 47]. Во-вторых, сам препарат способен ускорить заживление ЭД [48]. В-третьих, он продается во флаконах объемом 10 мл, которого до-

статочно для использования комбинированных капель в течение 1 мес [29, 41, 49].

В 15 из 19 публикаций использовалась кратность закапываний по 1 капле 4 раза/день. Концентрация капель с инсулином в исследованиях варьировалась — 0,5; 1,0 и 2,0 МЕ/мл. Следует отметить, что во всех анализируемых исследованиях не было выявлено никаких побочных эффектов. Это, в свою очередь, свидетельствует о безопасности применения инсулина в указанных выше концентрациях. В исследовании отмечалось, что дозировка 0,5 МЕ/мл и кратность 4 раза/день для регенерации эпителиального дефекта после витрэктомии у пациентов с сахарным диабетом наиболее эффективны по сравнению с более высокими концентрациями из-за меньшей токсичности и оптимальной вязкости. Так, в течение 72 ч при использовании дозировки 0,5 МЕ/мл было 100%-е заживление, при применении 0,9% солевого раствора — 62,5%, при 1 МЕ/мл — 75%, а при 2 МЕ/мл — лишь 62,5% [42].

Результаты исследования

Всего было проанализировано 428 глаз пациентов. Пациенты без сопутствующего сахарного диабета составили 36%, пациенты с выставленным диагнозом — 64%. Размеры ЭД роговицы в начале терапии варьировались в разных исследованиях от 2,2 ± 1,3 до 65,8 ± 20,0 мм^2. В 94% случаев произошла полная эпителизация, у остальных 6% отмечалось уменьшение размеров ЭД. Продолжительность лечения варьировалась от 60–120 ч до 62,3 ± 34,6 дня. Скорость заживления в среднем составила 1 мес при использовании инстилляций инсулиновых капель 4 раза/день в низкой концентрации 0,5–1,0 МЕ/мл.

Клиническая эффективность у пациентов с сахарным диабетом

Из 275 пациентов с сахарным диабетом у 109 дефект эпителия роговицы развился после витреоретинальной хирургии в послеоперационном периоде, что в процентном отношении составило 40% [31, 41–43, 49, 50]. Эпителизация роговицы происходила значительно быстрее в группах, получавших местное лечение инсулином. В четырех исследованиях сравнивалось влияние инсулиновых капель на послеоперационное заживление по сравнению с каплями, содержащими в качестве действующего вещества гиалуроновую кислоту [31, 41, 43, 49]. Было отмечено улучшение состояния глазной поверхности по опроснику для оценки симптомов синдрома сухого глаза (индекс OSDI) у пациентов с сахарным диабетом при использовании инсулиновых капель по сравнению с обычной терапией препаратами искусственной слезы, а также сокращение сроков повторной эпителизации [39, 40, 43].

Клиническая эффективность у пациентов без сахарного диабета

153 пациента без сахарного диабета в качестве показаний для назначения местной инсулинотерапии включали эпителиальные дефекты роговицы, возникшие вследствие разных причин. Так, A.L. Wang et al. [38] продемонстрировали 6 пациентов, у которых стандартное лечение оказалось неэффективным. Причинами ЭД были врожденная глаукома с аниридией, десцеметоцеле с повреждением черепного нерва, витрэктомия, вирус простого герпеса, лагофтальм после операции по удалению терапомы орбиты. Тарзорафия, ежедневное ношение склеральных линз, трансплантации амниотической мембраны у разных пациентов приносили лишь незначительные улучшения. Дозировка в 1 МЕ/мл и кратность введения инсулина сначала 2–3 раза/день, затем 1–2 раза/день продолжительностью от 7 до 25 дней привели к быстрой и полной эпителизации [38].

В исследовании M.R. Moreker et al. описаны два клинических случая с ЭД: пациент с постковидным мукормикозом, у которого использовалась постоянная тарзорафия и трансплантация амниотической оболочки, и пациент с параличом лицевого нерва после нейрохирургической операции, у которого использовалась постоянная тарзорафия. В обоих случаях заживления так и не произошло. Лишь после использования местной инсулинотерапии 1 МЕ/мл 4 раза/день в течение 8–25 дней зафиксировано полное закрытие дефекта эпителия [36]. G. Giannaccare et al. в своем клиническом случае с ЭД после хирургического лечения и адъювантной лучевой терапии отметили, что при применении инсулиновых капель 1 МЕ/мл 4 раза/день было достигнуто полное закрытие дефекта роговицы через 20 дней [33]. V. Galvis et al. исследовали пациента с ЭД после резекции невриномы слухового нерва. При использовании местной инсулинотерапии 1 МЕ/мл 4 раза/день произошла полная эпителизация за 14 дней [32].

В некоторых исследованиях сообщалось об уменьшении размера дефекта, но в период наблюдения полного закрытия дефекта не было [29, 30, 37, 40, 51]. D. Diaz-Valle et al. в своем исследовании, включающем разный спектр пациентов (ЭД инфекционного генеза, нейротрофическая кератопатия, буллезная кератопатия, кальциевая кератопатия, синдром сухого глаза с ЭД, иммуноопосредованный ЭД и др.), продемонстрировали использование разных методов лечения для поиска наиболее эффективного. Так, применение аутологичной сыворотки привело к эпителизации лишь у 48% пациентов, а местной инсулинотерапии 1 МЕ/мл 4 раза/день — у 84%. Продолжительность лечения составила соответственно 32,6 ± 28,3 (в диапазоне 4–124 дня) и 82,6 ± 82,4 дня (в диапазоне 13–231 день). Рецидив дефекта эпителия был у 43% в первой группе и 11% — во второй [30]. B. Burgos-Blasco et al. в ретроспективных случаях у пациентов с синдромом сухого глаза с дефектом эпителия отмечали значительное улучшение и снижение частоты рецидивов при применении местной инсулинотерапии 1 МЕ/мл 4 раза/день по сравнению с использованием искусственной слезы [40].

I. Krolo et al. в представленных клинических случаях с ЭД, причинами которой являлись циклофотокоагуляция, вирус простого герпеса с трабекулэктомией, вирус простого герпеса, лимфома центральной нервной системы с парезом лицевого нерва, отметили, что была достигнута полная эпителизация в среднем за 20 дней использования местной инсулинотерапии 1 МЕ/мл 6 раз/день [35]. S. Balal et al. в исследовании проспективных случаев (ЭД: химическая травма, синдром Стивенса–Джонсона, лекарственные препараты, акантамебный кератит) отмечали полную эпителизацию в 82% при применении местной инсулинотерапии 1 МЕ/мл 4 раза/день, в этой группе рецидивов не наблюдалось. Продолжительность лечения составила 62,3 ± 34,6 дня (в диапазоне 14–112 дней) [29].

R. Soares et al. в ретроспективном исследовании у пациентов с разными стадиями нейротрофической кератопатии, вызванной вирусом простого герпеса, прони-

кающей кератопластикой, заболеваниями центральной нервной системы и др., отметили, что была достигнута полная эпителизация в 90% случаев при использовании местной инсулинотерапии 1 МЕ/мл 4 раз/день. Среднее время эпителизации при II стадии нейротрофической кератопатии (Mackie) составило 18 ± 9 дней, при III стадии — в среднем 29 ± 11 дней [37]. M. Khilji et al. в клинических случаях с нейротрофической кератопатией, вызванной вирусом простого герпеса, использовали лечение каплями с инсулином 1 МЕ/мл 6 раз/день (1 мес), затем — 5 раз/день (1 мес) совместно с пероральным приемом ацикловира 400 мг 2 раза/день и местным применением мази с ацикловиром 5% 5 раз/день в течение 2 мес. Результатом было улучшение остроты зрения на обоих глазах, незначительное улучшение прозрачности роговицы на правом, полное заживление язвы роговицы на левом глазу [26].

Заключение

Имеющиеся на данный момент публикации иллюстрируют огромный потенциал местной инсулинотерапии для лечения и профилактики возникновения рецидивов эпителиальных дефектов роговицы. Опираясь на проведенные исследования, можно говорить об эффективности применения препарата как у людей с сахарным диабетом, так и без него вне зависимости от причин, поскольку у всех пациентов либо размеры дефекта уменьшились в рамках наблюдения, либо произошла полная эпителизация.

Именно использование инсулина привлекло наше внимание, поскольку сам препарат стабилен и устойчив в растворителях и не нуждается в специальной температуре для хранения. Отлично переносится больными, не имеет доказанных побочных эффектов. Приготовление инсулиновых капель — более простая и дешевая технология, чем использование аутогенной сыворотки, аллогенных глазных капель, сыворотки пуповинной крови [52, 53].

Таким образом, инсулин для местного применения представляет собой перспективное и актуальное направление в лечении ЭД роговицы разного генеза, что требует дальнейших исследований и обсуждений в медицинском сообществе.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. О.А. Шлёнкина — поисково-аналитическая работа, написание статьи; И.Б. Медведев — написание статьи, прочтение и одобрение рукописи; Д.Ф. Покровский — поисково-аналитическая работа, написание статьи, прочтение и одобрение рукописи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonini S, Rama P, Olzi D, et al. Neurotrophic Keratitis. *Eye (Lond)*. 2003;17(8):989–995. doi: https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700616
2. Mastropasqua L, Massaro-Giordano G, Nubile M, et al. Understanding the Pathogenesis of Neurotrophic Keratitis: The Role of Corneal Nerves. *J Cell Physiol*. 2017;232(4):717–724. doi: https://doi.org/10.1002/jcp.25623
3. Mertsch S, Alder J, Dua HS, et al. Pathogenesis and Epidemiology of Neurotrophic Keratopathy. *Ophthalmologe*. 2019;116(2):109–119. doi: https://doi.org/10.1007/s00347-018-0823-9
4. Ruiz-Lozano RE, Hernandez-Camarena JC, Loya-Garcia D, et al. The Molecular Basis of Neurotrophic Keratopathy: Diagnostic and Therapeutic Implications. A Review. *Ocul Surf*. 2021;19:224–240. doi: https://doi.org/10.1016/j.jtos.2020.09.007
5. Saad S, Abdelmassih Y, Saad R, et al. Neurotrophic Keratitis: Frequency, Etiologies, Clinical Management and Outcomes. *Ocul Surf*. 2020;18(2):231–236. doi: https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.11.008
6. Каспарова Е.А., Марченко Н.Р. Нейротрофический кератит: консервативное и хирургическое лечение. Обзор литературы. Часть 2 // *Офтальмология*. — 2022. — Т. 19. — № 2. — С. 265–271. [Kasparova EA, Marchenko NR. Neurotrophic Keratitis. Etiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations. Review. Part 2. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(2):265–271. (In Russ).] doi: https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-265-271
7. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, et al. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*. 2003;76(5):521–542. doi: https://doi.org/10.1016/S0014-4835(03)00050-2
8. Léon-Felíu E, Gómez-Ramos P, Rodríguez-Echandía EL. Endothelial nerve fibres in the cornea of the frog Rana ridibunda. *Experientia*. 1978;34(10):1352–1353. doi: https://doi.org/10.1007/BF01981466
9. Afshari N, Ahmad S, Hamrah P, et al. An evidence-based approach to the diagnosis and treatment of neurotrophic keratopathy; 2020. Johns Hopkins University, An Evidence-based Approach to the Diagnosis and Treatment of Neurotrophic Keratitis_Monograph, 3/1/2020
10. Dua HS, Said DG, Messmer EM, et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2018;66:107–131. doi: https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.04.003
11. Aynsley TR. The Use of Insulin in the Treatment of Corneal Ulcers. *Br J Ophthalmol*. 1945;29(7):361–363. doi: https://doi.org/10.1136/bjo.29.7.361
12. Sacchetti M, Lambiase A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:571–579. doi: https://doi.org/10.2147/OPTH.S45921
13. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Suppl 1):S1–26. doi: https://doi.org/10.1086/510206
14. Bhatti MT, Patel R. Neuro-ophthalmic considerations in trigeminal neuralgia and its surgical treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005;16(6):334–340. doi: https://doi.org/10.1097/01.icu.0000183859.67294.c6
15. Mackie I, Fraunfelder F, Roy F. *Current Ocular Therapy*. Philadelphia; London: Saunders; 1995. P. 506–508.
16. Greenway SE, Filler LE, Greenway FL. Topical insulin in wound healing: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Wound Care*. 1999;8(10):526–528. doi: https://doi.org/10.12968/jowc.1999.8.10.26217
17. Van Ort SR, Gerber RM. Topical application of insulin in the treatment of decubitus ulcers: a pilot study. *Nurs Res*. 1976;25(1):9–12.
18. Mansoor H, Tan HC, Lin MTY, et al. Diabetic Corneal Neuropathy. *J Clin Med*. 2020;9(12):3956. doi: https://doi.org/10.3390/jcm9123956

19. Rocha EM, Cunha DA, Carneiro EM, et al. Identification of insulin in the tear film and insulin receptor and IGF-1 receptor on the human ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(4):963–967.
20. Rocha EM, Hirata AE, Carneiro EM, et al. Impact of gender on insulin signaling pathway in lacrimal and salivary glands of rats. Endocrine. 2002;18(2):191–199. doi: https://doi.org/10.1385/ENDO:18:2:191
21. Peterson C, Chandler HL. Insulin facilitates corneal wound healing in the diabetic environment through the RTK-PI3K/Akt/MTOR axis in vitro. *Mol Cell Endocrinol*. 2022;548:111611. doi: https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111611
22. Stuard WL, Titone R, Robertson DM. The IGF/Insulin-IGFBP Axis in Corneal Development, Wound Healing, and Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:24. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00024
23. Hatou S, Yamada M, Akune Y, et al. Role of insulin in regulation of Na +−/K +−dependent ATPase activity and pump function in corneal endothelial cells. *Invest Opthalmol Vis Sci*. 2010;51(8):3935–3942. doi: https://doi.org/10.1167/iovs.09-4027
24. Yang S, Zhang Y, Zhang Z, et al. Insulin Promotes Corneal Nerve Repair and Wound Healing in Type 1 Diabetic Mice by Enhancing Wnt/β-Catenin Signaling. *Am J Pathol*. 2020;190 (11):2237–2250. doi: https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.006
25. Bremond-Gignac D, Daruich A, Robert MP, et al. Recent innovations with drugs in clinical trials for neurotrophic keratitis and refractory corneal ulcers. *Expert Opin Invest Drugs*. 2019;28(11):1013–1020. doi: https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1677605
26. Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Overview of the cornea: structure, function, and development. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:7–23. doi: https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.04.001
27. Tong CM, Iovieno A, Yeung SN. Topical insulin for neurotrophic corneal ulcers. *Can J Ophthalmol*. 2020;55(5):e170–e172. doi: https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2020.04.001
28. Eli Lilly and Company. Prescribing Information Humulin R-Insulin Human Injection, Solution;2019.
29. Balal S, Din N, Ashton C, et al. Healing of chemical injury-related persistent corneal epithelial defects with topical insulin. *Cornea*. 2023;42(8):1000–1004. doi: https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000003145
30. Diaz-Valle D, Burgos-Blasco B, Gegundez-Fernandez JA, et al. Topical insulin for refractory persistent corneal epithelial defects. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(5):2280–2286. doi: https://doi.org/10.1177/1120672120958307
31. Eleiwa TK, Khater AA, Elhusseiny AM. Topical insulin in neurotrophic keratopathy after diabetic vitrectomy. *Sci Rep*. 2024;14(1):10986. doi: https://doi.org/10.1038/s41598-024-60699-y
32. Galvis V, Niño CA, Tello A, et al. Topical insulin in neurotrophic keratopathy after resection of acoustic neuroma. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2019;94(2):100–104. doi: https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.06.003
33. Giannaccare G, Coco G, Rossi C, et al. Combined use of therapeutic hyper-CL soft contact lens and insulin eye drops for the treatment of recalcitrant neurotrophic keratopathy. *Cornea*. 2024;43(1):120–124. doi: https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000003361
34. Khilji M, Tanveer S, Khan FZ, et al. Neurotrophic keratopathy and topical insulin therapy: a case report. *Cureus*. 2023;15(9):e46242. doi: https://doi.org/10.7759/cureus.46242
35. Krolo I, Behaegel J, Termote K, et al. The role of topical insulin in ocular surface restoration: A review. *Surv Ophthalmol*. 2024;69(5):805–817. doi: https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2024.04.003
36. Moreker MR, Thakre N, Gogoi A, et al. Insulin eye drops for neurotrophic keratitis. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71(7):2911–2912. doi: https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_872_23
37. Soares RJDSM, Arêde C, Sousa Neves F, et al. Topical insulin-utility and results in refractory neurotrophic keratopathy in stages 2 and 3. *Cornea*. 2022;41(8):990–994. doi: https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002858
38. Wang AL, Weinlander E, Metcalf BM, et al. Use of topical insulin to treat refractory neurotrophic corneal ulcers. *Cornea*. 2017;36(11):1426–1428. doi: https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001297
39. Aniah Azmi N, Bastion MC. Short-term results of trial of topical insulin for treatment of dry eyes in diabetics. *Eye Contact Lens*. 2020;46(Suppl 1):S25–S32. doi: https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000623
40. Burgos-Blasco B, Diaz-Valle D, Rego-Lorca D, et al. Topical insulin a novel corneal epithelial regeneration agent in dry eye disease. *Eur J Ophthalmol*. 2024;34(3):719–725. doi: https://doi.org/10.1177/11206721231206790
41. Dasrilsyah AM, Wan Abdul Halim WH, Mustapha M, et al. Randomized clinical trial of topical insulin versus artificial tears for healing rates of iatrogenic corneal epithelial defects induced during vitreoretinal surgery in diabetics. *Cornea*. 2023;42(11):1395–1403. doi: https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000003308
42. Fai S, Ahem A, Mustapha M, et al. Randomized controlled trial of topical insulin for healing corneal epithelial defects induced during vitreoretinal surgery in diabetics. *Asia Pac J Ophthalmol (Philos)*. 2017;6(5):418–424. doi: https://doi.org/10.22608/APO.201780
43. Quiroz-Mendoza JGR, Marlon RGR, Romero Morales V, et al. Clinical trial of topical insulin and sodium hyaluronate in the treatment of epithelial defects produced by intraoperative corneal epithelial debridement during pars plana vitrectomy in diabetics. *Revista Mexicana de Oftalmología (English Edition)*. 2021;95(2):63–70. doi: https://doi.org/10.24875/RMOE.M21000157
44. Cuartero-Martínez A, Hermelo-Vidal G, Castro-Balado A, et al. Stability of insulin eye drops in the treatment of refractory corneal ulcers. *Farm Hosp*. 2022;46(6):335–339.
45. Le Nguyen MH, Naoum MS, Andre C, et al. Physicochemical and microbiological stability of insulin eye drops in an artificial tear vehicle used in the treatment of refractory neurotrophic keratopathy. *J Fr Ophtalmol*. 2022;45(8):860–871. doi: https://doi.org/10.1016/j.jfo.2022.04.008
46. Hinds KD, Kim SW. Effects of PEG Conjugation on Insulin Properties. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002;54(4):505–530. doi: https://doi.org/10.1016/s0169-409x(02)00025-x
47. Tessmar J, Kellner K, Schulz MB, et al. Toward the Development of Biomimetic Polymers by Protein Immobilization: PEGylation of Insulin as a Model Reaction. *Tissue Eng*. 2004;10(3–4):441–453. doi: https://doi.org/10.1089/107632704323061807
48. Zhang Y, Lu XY, Hu RJ, et al. Evaluation of Artificial Tears on Cornea Epithelium Healing. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(7):1096–1101. doi: https://doi.org/10.18240/ijo.2018.07.04
49. Bastion ML, Ling KP. Topical insulin for healing of diabetic epithelial defects? A retrospective review of corneal debridement during vitreoretinal surgery in Malaysian patients. *Med J Malaysia*. 2013;68(3):208–216.
50. Esmail A, Ibrahim M, Nage S. Efficacy of topical insulin for recurrent epithelial corneal erosions. *Ir J Med Sci*. 2023;192(6):3117–3123. doi: https://doi.org/10.1007/s11845-023-03373-y
51. Serrano-Giménez R, Contreras-Macías E, García-Bernal A, et al. Insulin eye drops for treating corneal ulcer in a non-diabetic patient: regarding a case. *Farm Hosp*. 2020;44(6):297–299. doi: https://doi.org/10.7399/fh.11521

52. Jeng BH, Dupps WJ Jr. Autologous serum 50% eyedrops in the treatment of persistent corneal epithelial defects. *Cornea*. 2009;28(10):1104–1108. doi: https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181a2a7f6

53. Tsubota K, Goto E, Shimmura S, et al. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology*. 1999;106(10):1984–1989. doi: https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90412-8

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шлёнкина Ольга Александровна, ординатор [***Olga A. Shlenkina***, Resident]; **адрес**: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [**address**: 1 Ostrovityanova str., 117997, Moscow, Russia]; **e-mail**: olgashlenkina034@gmail.com, **SPIN-код**: 1304-6874, **ORCID**: https://orcid.org/0009-0005-4002-7528

Медведев Игорь Борисович, д.м.н., профессор [***Igor B. Medvedev***, MD, PhD, Professor]; **e-mail**: glazmed@list.ru, **SPIN-код**: 5779-2406, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0001-9155-8736

Покровский Дмитрий Федорович, к.м.н., доцент [***Dmitry F. Pokrovsky***, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail**: dfpokrovskiy@gmail.com, **SPIN-код**: 6487-5793, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0002-5475-0398