

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РОГОВИЦЫ ПРИ
ХРОНИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ СУХОГО ГЛАЗА ПОСЛЕ РЕФРАКЦИОННОЙ
ХИРУРГИИ**

Закирходжаев Р. А.

Д.м.н., доцент кафедры офтальмологии, Ташкентского
государственного медицинского университета, Ташкент, Узбекистан

Азимова Г. А.

Эксперт-офтальмолог военно-врачебной комиссии медицинского отдела
Ташкентского городского Главного управления внутренних дел,
Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Методики LASIK и SMILE широко применяются в офтальмологии для коррекции аметропий и демонстрируют высокую эффективность. Однако у части пациентов развивается хроническая глазная боль, часто сопровождаемая симптомами сухого глаза и не поддающаяся стандартной терапии при отсутствии выраженной патологии поверхности глаза. Современные данные указывают на нейропатическую глазную боль (НКБ) как самостоятельное состояние, связанное с повреждением суббазального нервного сплетения роговицы и нарушениями центральной сенсорной регуляции. В статье обобщены клиничко-морфологические и биохимические данные о НКБ после рефракционной хирургии. Рассмотрены методы диагностики - *in vivo* конфокальная микроскопия, эстеziометрия, проба с анестетиком, протеомика слёзной жидкости и алгоритмы глубокого обучения. Отдельное внимание уделено стратификации риска, диагностическим критериям и индивидуализации лечения, включая нейропатическую фармакотерапию и мультидисциплинарный подход. Обозначены научные пробелы и перспективные направления исследований.

Ключевые слова: нейропатическая глазная боль; синдром сухого глаза; LASIK; SMILE; конфокальная микроскопия; эстеziометрия; микроневромы; NGF; протеомика; центральная сенситизация; рефракционная хирургия.

Introduction

Актуальность

Рефракционные операции, в особенности методы LASIK и SMILE, широко признаны безопасными и высокоэффективными процедурами коррекции аметропий, позволяющими достичь быстрой реабилитации зрительных функций и высокого уровня удовлетворённости пациентов. Однако в последние годы в клинической практике всё чаще фиксируются случаи развития хронической глазной боли и выраженного зрительного дискомфорта у части пациентов, перенёсших эти вмешательства, несмотря на стабильные анатомические и оптические результаты.

Клинические наблюдения и современные исследования указывают на существование особой формы болевого синдрома - нейропатической корнеальной боли (НКБ), связанной с повреждением и дезорганизацией суббазального нервного сплетения роговицы, нарушением сенсорной иннервации и формированием центральной сенситизации. Данный феномен рассматривается не как осложнение операции в классическом понимании, а как самостоятельное патологическое состояние с комплексным нейроофтальмологическим механизмом.

Несмотря на то, что концепция НКБ уже получила признание в международных консенсусах (TFOS DEWS II, 2017; ААО, 2023), вопросы её диагностики и стратификации риска по-прежнему остаются нерешёнными. Большинство симптомов плохо коррелируют с объективными признаками, а стандартные офтальмологические методы исследования не позволяют надёжно верифицировать наличие нейропатического компонента. В этих условиях особую актуальность приобретают инструментальные подходы: *in vivo* конфокальная микроскопия, корнеальная эстезиометрия, тест с местным анестетиком, а также изучение биохимического состава слёзной жидкости, включая нейротрофические и воспалительные маркеры.

Дополнительную значимость проблеме придаёт недостаточная осведомлённость практикующих офтальмологов о существовании НКБ и её отличиях от синдрома сухого глаза, что приводит к диагностическим ошибкам, неэффективной терапии и ухудшению качества жизни пациентов. Кроме того, современные данные указывают на возможную связь НКБ с нарушениями аффективной сферы, что требует мультидисциплинарного подхода и более глубокого понимания патогенеза данного состояния.

Таким образом, систематизация актуальных сведений о морфологических, клинических и молекулярных особенностях нейропатической боли после рефракционной хирургии представляется своевременной и необходимой задачей, имеющей высокую научную и практическую значимость.

Цель исследования

Целью настоящей обзорной статьи является обобщение современных данных о клинических проявлениях, морфологических изменениях и диагностике нейропатической глазной боли после рефракционной хирургии, а также анализ актуальных подходов к её лечению с выявлением нерешённых вопросов и направлений для дальнейших исследований.

Материалы и методы исследования

В рамках настоящей обзорной статьи был проведён структурированный анализ научной литературы, посвящённой нейропатической глазной боли, ассоциированной с синдромом сухого глаза у пациентов после рефракционной хирургии (LASIK, SMILE и др.). Поисково-аналитическая работа охватила публикации, вышедшие за последние 5 лет (2020–2025 гг.), с приоритетом на исследования, имеющие клинико-морфологическую направленность.

Информационно-аналитический поиск осуществлялся в международных научных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, а также в отечественных источниках, включая CyberLeninka и DissersCat. Были отобраны оригинальные исследования, метаанализы, систематические обзоры, клинические рекомендации и экспертные статьи, освещающие вопросы патогенеза, клинической симптоматики, методов диагностики (включая *in vivo* конфокальную микроскопию, корнеальную эстезиометрию, биомаркеры слёзной жидкости), а также терапевтические стратегии в отношении нейропатической глазной боли.

Критерии включения публикаций наличие полной версии статьи на английском или русском языках; релевантность содержанию (нейропатическая боль, хронический синдром сухого глаза, пострефракционные состояния); наличие описания методов исследования, характеристик выборки и результатов; уровень доказательности не ниже III категории (по шкале Oxford Centre for Evidence-Based Medicine).

Из анализа были исключены работы, содержащие только абстрактные сообщения, устаревшие клинические наблюдения без инструментальной или морфологической верификации, а также статьи с низкой методологической прозрачностью.

Результаты и обсуждение

В статье Chin J.Y. (2025) представлен сравнительный клинко-психометрический анализ двух фенотипов глазной боли - нейропатической корнеальной боли (НКБ) и классического синдрома сухого глаза (ССГ). Цель исследования - оценка различий в интенсивности боли, сенсорной симптоматике и качестве жизни, что важно для дифференцированной диагностики и тактики ведения данных состояний.

В проспективное исследование включено 150 пациентов (75 с НКБ и 75 с ССГ без признаков нейропатии). Использованы валидированные шкалы: ВАШБ, NPSI-E, HADS, NEI VFQ-25 и DEQ-5. У пациентов с НКБ была достоверно более выраженная симптоматика по визуально-аналоговая шкала боли (ВАШБ) - $6,9 \pm 1,6$ против $3,3 \pm 1,9$ в группе ССГ ($p < 0,001$), по шкале фотоалодинии - чаще дискомфорт от света. Общее качество жизни по NEI VFQ-25 у пациентов с НКБ также было ниже ($56,7 \pm 9,4$ против $71,8 \pm 10,2$; $p < 0,001$), особенно по эмоциональным и функциональным подшкалам.

Объективные офтальмологические показатели (осмолярность, TBUT, Ширмер) в обеих группах были сопоставимы, что подчёркивает характерное для НКБ несоответствие между жалобами и клиническими признаками. Авторы подчёркивают важность учёта сенсорных и психоэмоциональных компонентов в диагностике хронической глазной боли. По шкале HADS также выявлены значимые различия в уровнях тревожности и депрессии ($p < 0,001$).

К ограничениям относятся кросс-секционный дизайн, отсутствие динамического наблюдения и визуализации роговичных нервов, что снижает возможность структурной корреляции симптомов. Тем не менее, работа демонстрирует, что НКБ - это междисциплинарная проблема, требующая комплексного подхода. Внедрение валидированных опросников и мультидисциплинарная модель ведения пациентов с НКБ представляются необходимыми для улучшения диагностики и качества помощи [1,2,5,7].

В статье Koseoglu N.D. (2025) представлен инновационный подход к диагностике НКБ с использованием алгоритмов глубокого обучения (DL) на основе изображений, полученных методом конфокальной микроскопии (КМ). Работа направлена на объективизацию диагноза и автоматизацию интерпретации морфологических данных.

Авторы разработали и валидировали DL-модель на модифицированной архитектуре ResNet-50, способную распознавать и количественно оценивать микроневромы - морфологические признаки, ассоциированные с НКБ. Для обучения использовано более 100 000 аннотированных КМ-изображений от пациентов с НКБ, ССГ и здоровых лиц. Модель показала высокие показатели: чувствительность - 92%, специфичность - 89%, точность - 90%, сопоставимые с оценками экспертов.

DL-модель также позволила оценивать степень нейропатических изменений, что перспективно для стратификации риска и мониторинга терапии. Частота и размер микроневром достоверно коррелировали с тяжестью болевого синдрома и снижением роговичной чувствительности, что позволяет рассматривать их как потенциальные объективные биомаркеры НКБ.

Новизна исследования - в применении ИИ к диагностике сложных, труднодиагностируемых состояний, когда традиционные методы (визометрия, биомикроскопия, проба Ширмера) не выявляют структурных нарушений при выраженных жалобах. Среди ограничений - необходимость внешней валидации модели и влияние параметров визуализации. Также требуется клинический контекст для интерпретации, поскольку микроневромы могут встречаться и при других патологиях. Таким образом, работа Koseoglu et al. демонстрирует потенциал ИИ в стандартизации и улучшении диагностики НКБ, открывая путь к персонализированному подходу и более точной клинической оценке [3,4,8].

В статье Liu C. (2024) представлено кросс-секционное исследование, направленное на комплексную оценку НКБ с использованием морфологических, функциональных и биохимических методов. Исследование включало 20 пациентов с НКБ и 20 здоровых добровольцев. Оценка проводилась по трём направлениям КМ, эстеziометрия и протеомика слёзной жидкости. КМ выявила у пациентов с НКБ снижение плотности и длины роговичных нервов, выраженную извитость волокон и наличие микроневром, достоверно отличавшихся от нормы. Эстеziометрия показала снижение чувствительности, коррелирующее с выраженностью болевого синдрома.

Наиболее значимым результатом стал анализ слёзного протеома: выявлено изменение экспрессии 188 белков, включая повышение MT2, нейрофильной лёгкой цепи, белков оксидативного стресса, нейровоспаления, апоптоза и компонентов цитоскелета. Это указывает на формирование специфического молекулярного фенотипа НКБ, отличного от воспалительных заболеваний поверхности глаза. Авторы подчёркивают, что объединение структурных и биохимических данных повышает точность диагностики и открывает возможности для разработки индивидуализированных терапевтических стратегий. Биомаркеры слёзной жидкости могут использоваться для мониторинга лечения и отбора пациентов для клинических исследований.

Среди ограничений малый размер выборки, отсутствие учёта предшествующих вмешательств и короткий период наблюдения. Необходима дальнейшая валидация выявленных биомаркеров в более крупных и длительных исследованиях.

Таким образом, работа Liu et al. подчёркивает значимость комплексного подхода к диагностике НКБ, интегрирующего морфологические, сенсорные и молекулярные показатели, что способствует развитию персонализированной офтальмологии [6,10,12]

В статье Тео С.Н.У. (2025) представлено проспективное исследование, посвящённое комплексной оценке НКБ после рефракционной хирургии, включая процедуры SMILE и LASIK. Работа охватывает клинические, морфологические и биохимические параметры на выборке из 100 глаз, что делает её одной из наиболее полных в данной области.

Авторы выявили значимые факторы риска: при SMILE - высокая миопия ($MRSE > -8,0 D$), при LASIK - снижение плотности суббазальных нервных волокон (CNFD) и их фрактальной размерности по данным конфокальной микроскопии. Это подтверждает влияние как метода вмешательства, так и индивидуальных анатомо-биомеханических особенностей роговицы на риск развития НКБ.

КМ-оценка показала характерные изменения: утолщение и укорочение нервных волокон, дезорганизация суббазального сплетения. Эти признаки достоверно отличались от контрольной группы и предложены в качестве объективных диагностических критериев. Биохимический анализ слёзной жидкости выявил повышение уровней NGF и CGRP у пациентов с выраженной болью, что указывает на нейровоспалительную активность и участие периферических сенсорных механизмов в патогенезе. Научная новизна исследования - в интеграции клинических, морфологических и биомолекулярных характеристик НКБ в рамках одного дизайна. Показано, что комплексная оценка (миопия, КМ, биомаркеры) может способствовать как ранней диагностике, так и прогнозированию НКБ.

Среди ограничений отсутствие длительного наблюдения, недостаточная оценка психоэмоциональных и соматических факторов, а также ограниченность панелей биомаркеров (только NGF и CGRP).

Таким образом, работа Тео et al. существенно расширяет понимание патогенеза НКБ после рефракционной хирургии и подчёркивает необходимость персонализированного подхода к ведению этих пациентов [11,13,Error! Reference source not found.].

В обзорной статье Watson S. и Le P. (2024) представлен всесторонний анализ НКБ, охватывающий патофизиологию, клинические особенности, диагностику и принципы терапии. Публикация адресована офтальмологам и специалистам смежных дисциплин, предлагая руководство по распознаванию и ведению пациентов с НКБ. Авторы систематизируют механизмы боли, выделяя периферическую и центральную сенситизацию. Первая связана с повреждением роговичных нервов и повышенной спонтанной активностью, вторая - с изменениями в ЦНС, проявляющимися аллодинией, генерализацией боли и снижением эффективности местной анестезии. Эта дихотомия важна для дифференциальной диагностики и выбора терапии.

Для диагностики рекомендовано сочетание валидированных опросников (OSDI, DEQ-5, OPAS, NPSI-E) с методами визуализации и функциональной оценки. Особая роль

отводится конфокальной микроскопии (КМ), позволяющей выявлять снижение плотности суббазальных нервов, микроневромы и инфильтраты. Эстеziометрия (например, Cochet-Bonnet) помогает выявить гипестезию - характерный признак нейропатии. Также представлен алгоритм диагностики с применением пробы с анестетиком для выявления центральной сенситизации.

В терапии акцент сделан на мультидисциплинарный подход с участием офтальмолога, невролога, специалиста по боли и психиатра. Среди местных средств - капли аутологичной сыворотки, NGF, кортикостероиды, PROSE-устройства. При центральной сенситизации показаны габапентиноиды, трициклические антидепрессанты и SNRIs. Лечение должно быть индивидуализировано с учётом симптоматики, психоэмоционального статуса и морфологических данных.

Отмечено, что тяжесть НКБ часто не коррелирует с выраженностью сухости или изменениями роговицы, что требует пересмотра клинического подхода - от фокусировки на слёзной плёнке к нейроофтальмологической модели боли.

Таким образом, обзор Watson и Le формирует современное представление о НКБ и подчёркивает необходимость комплексного, междисциплинарного подхода, основанного на морфологических, клинических и нейрофизиологических данных [14].

Заключение

НКБ представляет собой клинически значимое и всё чаще выявляемое состояние у пациентов, перенёвших рефракционную хирургию. Несмотря на объективно успешное восстановление оптических характеристик глаза после таких вмешательств, у определённой категории пациентов развивается хронический болевой синдром, обусловленный повреждением и дезорганизацией роговичных нервных волокон. Анализ современных данных подтверждает, что нейропатическая боль не только снижает качество жизни, но и нередко остаётся недодиагностированной из-за отсутствия выраженных признаков на глазной поверхности.

Ведущими инструментами в диагностике НКБ на сегодняшний день являются *in vivo* конфокальная микроскопия, корнеальная эстеziометрия, опросники боли, а также проба с топическим анестетиком, позволяющая предположить наличие центральной сенситизации. Новые перспективы открываются с внедрением протеомных и нейромедиаторных маркеров (NGF, CGRP, металлотенины), а также алгоритмов глубокого машинного обучения, способных автоматизировано анализировать микроструктуру нервных волокон на основе изображений КМ.

Несмотря на прогресс в изучении патофизиологических механизмов НКБ, остаются нерешёнными вопросы, связанные с отсутствием единых диагностических критериев, объективной стратификации риска и алгоритмов терапевтического выбора. Особенно актуальным остаётся вопрос дифференциации между истинной нейропатической болью и симптоматическим синдромом сухого глаза, поскольку терапевтические подходы в этих случаях существенно различаются.

Таким образом, нейропатическая глазная боль после рефракционной хирургии требует дальнейшего комплексного изучения, направленного на разработку стандартизированных

диагностических алгоритмов, выявление объективных биомаркеров и оценку эффективности терапии в реальной клинической практике. Персонализированный и мультидисциплинарный подход, основанный на интеграции клинических, морфологических и нейросенсорных данных, представляется наиболее перспективной стратегией для улучшения исходов у данной категории пациентов.

Список литературы.

1. Chin J.Y., Vu V.Q., Perez V., Pasricha P.J., Xie C.J., Gordon P., Lisman J., Akpek E.K. Quality of Life and Symptomatology in Neuropathic Corneal Pain in Comparison With Dry Eye Syndrome // *Cornea*. – Lippincott Williams & Wilkins, 2025. – Vol. 44, No. 7. – P. 825–831. – DOI: 10.1097/ICO.0000000000003674
2. Gualdani R, Barbeau S, Yuan JH, Jacobs DS, Gailly P, Dib-Hajj SD, Waxman SG. TRPV1 corneal neuralgia mutation: Enhanced pH response, bradykinin sensitization, and capsaicin desensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024 Sep 10;121(37):e2406186121. doi: 10.1073/pnas.2406186121. Epub 2024 Sep 3. PMID: 39226353; PMCID: PMC11406256.
3. Koseoglu N.D., Singh M., Zhou Y., Lee I.X.Y., Tong L., Teo C.H.Y. Development and validation of a deep learning model for diagnosing neuropathic corneal pain via in vivo confocal microscopy // *npj Digital Medicine*. – Nature Publishing Group, 2025. – Vol. 8. – Article №112. – DOI: 10.1038/s41746-025-00941-9
4. Kristan J, Kang JJ. Neurotrophic keratopathy and refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021 Jul 1;32(4):315-318. doi: 10.1097/ICU.0000000000000769. PMID: 33989233.
5. Levitt AE, Galor A, Small L, Feuer W, Felix ER. Pain sensitivity and autonomic nervous system parameters as predictors of dry eye symptoms after LASIK. *Ocul Surf*. 2021 Jan;19:275-281. doi: 10.1016/j.jtos.2020.10.004. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33096271; PMCID: PMC7867610.
6. Liu C., Leung E.H.W., Teo C.H.Y., Wong T.Y., Tong L. Neuropathic Corneal Pain: Tear Proteomic and Neuromediator Profiles, Imaging Features, and Clinical Manifestations // *American Journal of Ophthalmology*. – Elsevier, 2024. – Vol. 265. – P. 6–20. – DOI: 10.1016/j.ajo.2024.03.015
7. Michael R, Jeffers JV, Messenger W, Aref AA. Gabapentin for presumed neuropathic ocular pain. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020 Jul 22;19:100836. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100836. PMID: 32760852; PMCID: PMC7390772.
8. Moshirfar M, Bhavsar UM, Durnford KM, McCabe SE, Ronquillo YC, Lewis AL, Hoopes PC. Neuropathic Corneal Pain Following LASIK Surgery: A Retrospective Case Series. *Ophthalmol Ther*. 2021 Sep;10(3):677-689. doi: 10.1007/s40123-021-00358-x. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34129211; PMCID: PMC8319231.
9. Narzikulova, Kumri I., et al. "Development and evaluation of the effectiveness of photodynamic therapy in inflammatory diseases of the ocular surface." *Ophthalmology journal* 13.3 (2020): 55-65.
10. Paik DW, Lim DH, Chung TY. Effects of taking pregabalin (Lyrica) on the severity of dry eye, corneal sensitivity and pain after laser epithelial keratomileusis surgery. *Br J*

-
- Ophthalmol. 2022 Apr;106(4):474-479. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317570. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33303426.
11. Teo C.H.Y., Liu C., Lee I.X.Y., Wong T.Y., Chua J., Rosman M., Tong L. Neuropathic corneal pain following refractive surgery: risk factors, clinical manifestations, imaging and proteomic characteristics // British Journal of Ophthalmology. – BMJ Publishing Group, 2025. – Vol. 109, No. 7. – P. 747–755. – DOI: 10.1136/bjo-2024-325996
 12. Teo CHY, Liu C, Lee IXY, Lin MT, Liu F, Toh CJL, Koh SK, Lu DQ, Lam TC, Zhou L, Tong L, Mehta JS, Liu YC. Neuropathic corneal pain following refractive surgery: risk factors, clinical manifestations, imaging and proteomic characteristics. Br J Ophthalmol. 2025 Jun 23;109(7):747-755. doi: 10.1136/bjo-2024-325996. PMID: 39880672.
 13. Vázquez A, Blanco-Vázquez M, Martínez-Plaza E, Sobas EM, González-García MJ, López-Miguel A, Ortega E, Enríquez-de-Salamanca A, Calonge M. Corneal Sensory Changes and Nerve Plexus Abnormalities in Chronic Neuropathic Ocular Pain and Dry Eye Postrefractive Surgery. Am J Ophthalmol. 2025 Apr 17;276:170-185. doi: 10.1016/j.ajo.2025.04.004. Epub ahead of print. PMID: 40252945.
 14. Watson S., Le P. Corneal neuropathic pain: a review to inform clinical practice // Eye. – Nature Publishing Group, 2024. – Vol. 38. – P. 2350–2358. – DOI: 10.1038/s41433-024-03060-x