

Клиника, диагностика и терапия герпетического кератита на современном этапе: три грани одной проблемы

Г.М. Чернакова¹⁻³, Д.Ю. Майчук⁴, Т.Б. Семенова²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

² ООО «Герпетический центр», Москва

³ ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина, филиал № 1, «Офтальмологический центр Департамента здравоохранения города Москвы»

⁴ ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России

В статье рассматриваются современные вопросы клиники, лабораторной диагностики и лечения герпетического кератита (ГК). В представленной выборке пациентов (n = 68) у 75 % выявлена высокая частота кожных проявлений простого герпеса до первого эпизода развития кератита (1–6 раз в год). Проведен анализ пусковых факторов развития кератита, среди которых показаны новые: инстилляций аналогов простагландинов, операции на придаточных пазухах и перегородке носа, блефаропластика. У 51 пациента определена активная стадия ГК, 17 человек обратились в стадии ремиссии. Обобщены результаты ПЦР-диагностики герпесвирусов (вируса простого герпеса (ВПГ), вируса варицелла-зостер (ВВЗ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ), герпесвируса человека 6-го типа (ГВЧ-6)) в разных биологических жидкостях (слеза, слюна, кровь и моча) у пациентов с ГК. ДНК герпесвирусов определялась в 96 % случаев (49 пациентов из 51 с активными жалобами). При этом из 49 случаев в 47 % выявлена моноинфекция и в 53 % — микст-инфекция. С учетом полученных данных предложены оптимизированные схемы противовирусной терапии.

Ключевые слова: герпетический кератит, ПЦР, аналоги нуклеозидов, противовирусная терапия, ганцикловир, рекомбинантный интерферон, офтальмоферон.

Российский офтальмологический журнал, 2017; 1: 90-97

В середине прошлого века началось активное изучение свойств вируса простого герпеса (ВПГ), открыты другие представители семейства *Herpesviridae*: вирус варицелла-зостер (ВВЗ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ) [1–3]. Последние десятилетия характеризуются значимыми достижениями в области клиники, диагностики и терапии герпетических инфекций глаз. Изучены свойства уже известных герпесвирусов и открыты новые: герпесвирусы человека 6, 7 и 8-го типов [4]. Герпетические инфекции развиваются в разных клетках, в том числе поражают ткани глаза. Впервые в отечественной научной литературе термин, отражающий герпетическое поражение глаз ВПГ, «оф-

тальмогерпес», появился на страницах монографии Ю.Ф. Майчука «Вирусные инфекции глаз» в 1981 г. [1]. Сущность этого термина менялась по мере накопления клинического опыта и совершенствования лабораторной диагностики герпетических инфекций. Доминирующей формой поражения глаз при офтальмогерпесе является герпетический кератит (ГК) [1, 3]. Развиваются новые лабораторные технологии — иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР), предложен вариант ПЦР в реальном времени (РТ-ПЦР) для количественного определения вирусов [5–7]. Применение ПЦР при ГК началось сравнительно недавно, тем не менее эта методика представляется перспективной [8–11].

И, наконец, значимым достижением в области борьбы с офтальмогерпесом стал синтез и внедрение новых противовирусных препаратов (селективных аналогов нуклеозидов, интерферогенов, рекомбинантных интерферонов) [2, 8, 12–14]. Опыт последних лет по их применению требует тщательного анализа, что в совокупности со всем вышесказанным и составило цель настоящей публикации.

ЦЕЛЬ работы: выявление клинических особенностей ГК, совершенствование клиничко-диагностических алгоритмов, обсуждение и разработка оптимальных схем терапии ГК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный характер: под наблюдением находилось 68 пациентов (28 мужчин и 40 женщин в возрасте до 82 лет, средний возраст составил $47,4 \pm 2,3$ года) с диагнозом «герпетический кератит» в разных стадиях течения процесса (в активной стадии 51 человек и 17 человек в стадии ремиссии). Исследование проводилось на клинических базах филиала № 1 ГКБ им С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы (Офтальмологический центр) и офтальмологического отделения ООО «Герпетический центр» в период с 2013 по 2016 г.

Критериями включения в исследование являлись: жалобы и симптомы, типичные для ГК, обусловленного вирусом ВПГ; в ремиссии — помутнения роговицы в совокупности с характерными анамнестическими данными. Критериями исключения были: возраст пациентов (младше 10 лет) и клинические проявления *Herpes Zoster Ophthalmicus* (HZO) с поражением одноименного дерматома.

У всех пациентов тщательно собирался анамнез заболевания и обстоятельства его возникновения, кроме того, обращали внимание на локализацию, частоту и длительность рецидивов кожных герпетических высыпаний. Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, включающее определение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), пневмотонометрию, биомикроскопию с использованием витальных красителей, офтальмоскопию при относительной прозрачности оптических сред. Лабораторная диагностика включала исследование биологических жидкостей (слезы/соскоба с конъюнктивы, слюны, крови и мочи) методами ПЦР и РТ-ПЦР на наличие ДНК герпесвирусов (ВПГ, ВВЗ, ЦМВ, ВЭБ, ГВЧ-6); все лабораторные исследования проводили в лаборатории ООО «Герпетический центр» г. Москвы.

Системная противовирусная терапия включала назначение селективных аналогов нуклеозидов (АН) в суточных дозах от 1 до 3 г в зависимости от стадии кератита и результатов лабораторного исследования. Местная противовирусная терапия включала ганцикловир в виде глазного геля 0,15 % (Зирган, производитель — «Сантен») 3–5 раз в день в комби-

нации с препаратом Офальмоферон®, капли глазные (в 1 мл содержится не менее 10 000 МЕ рекомбинантного интерферона альфа-2b), от 4 до 10 раз в день, кратность инстилляций в день зависела от стадии кератита. Местная терапия при активных жалобах также включала инстилляцией нестероидных противовоспалительных препаратов на основе индометацина 0,1 % (Индоколлир, Бауш & Ломб) и бромфенака 0,09 % (Броксинак, производитель — «Сентисс») 1–3 раза в день в течение 7–21 дня. Дополнительно назначались мидриатики и гипотензивные препараты, по достижении стадии ремиссии всем пациентам рекомендовали корнеопротекторную терапию на длительный срок.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета SPSS Statistics 23. Анализ корреляций проводили с использованием критерия τ -Кендалла, для сравнения средних величин применяли непараметрический критерий знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок, для проверки последовательностей на случайность использовали одновыборочные критерии — χ -квадрат и биномиальный. Результаты считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С активными проявлениями заболевания обратились 51 (75 %) человек; средний срок наличия жалоб к моменту обращения составил 104 ± 33 дня. В стадии ремиссии обратились 17 (25 %) человек, основным мотивом для обращения были опасения развития следующего эпизода ГК. Все пациенты с активными жалобами ($n = 51$) к моменту обращения получали местную терапию препаратами разных фармакологических групп в нерациональных комбинациях. Кроме того, при анализе анамнестических данных выяснилось, что до включения в настоящее исследование все пациенты эпизодически получали малые дозы АН (до 1 г в сутки), длительность курса составляла не более 10 дней.

У 19 пациентов ГК носил поверхностный характер, из них в 8 наблюдениях кератит имел характер рецидивирующих эрозий роговицы (РЭР). Признаки глубокого кератита имели место в 49 случаях (в 26 — с изъязвлением, в 23 — без такового). У 43 пациентов отмечались рецидивирующие формы, у остальных 25 пациентов кератит развился впервые в жизни.

Данные герпетического анамнеза (как у пациентов с активными жалобами, так и в ремиссии) свидетельствовали о том, что большинство пациентов ($n = 51$) до развития первого эпизода ГК отмечали частые рецидивы простого герпеса. У 42 (62 %) из 68 человек высыпания локализовались на красной кайме губ, коже и слизистой носа, веках и у 9 (13 %) из 68 отмечался генитальный герпес или герпес ягодиц. При обоих вариантах локализаций частота рецидивов составляла 1–6 раз в год. Среди наблюдавшихся 18 % ($n = 12$) пациентов отмечали

редкие случаи возникновения *herpes labialis*, и лишь у 5 человек герпетические высыпания в анамнезе отсутствовали. Примерно в трети случаев ($n = 23$) эпизод герпеса кожи или слизистых развился в течение короткого периода (предшествующих 2 месяцев) по отношению к началу кератита. Часть пациентов отмечала прекращение рецидивов герпеса носа или губ после первичного проявления ГК, что можно объяснить направленной стратегией вируса, а именно стремлением продуцироваться в более «выгодных» с точки зрения сниженного иммунного контроля тканях глаза.

Необходимо отметить, что те или иные провоцирующие факторы развития ГК (одиночные или в сочетаниях) выявлялись в 65 % ($n = 44$) случаев. Все пусковые факторы условно разделены на местные и системные. К местным факторам мы отнесли различные варианты роговично-конъюнктивального ксероза (РКК), обусловленные травмой роговицы, инстилляцией аналогов простагландинов, офтальмохирургией, пластикой век или косметологическими процедурами. У 8 человек развитию ГК предшествовала травма роговицы в отдаленном прошлом. В 6 случаях ГК развился после офтальмохирургии и/или гипотензивной терапии глаукомы аналогами простагландинов. Данные варианты ятрогенных факторов риска ГК упоминаются в доступной литературе [13, 15]. У одного пациента ГК развился после кераторефракционной хирургии в отдаленном периоде (рис. 1), еще у 2 — после фактоэмульсификации катаракты в раннем послеоперационном периоде. В 3 наблюдениях развитие ГК было вызвано применением аналогов простагландинов по поводу открытоугольной глаукомы. У двоих пациентов кератит спровоцировали косметологические процедуры на веках (в том числе аппликация искусственных ресниц); еще у 2 отмечался тяжелый РКК вследствие пере-

несенной блефаропластики (рис. 2). В 2 случаях к местным провоцирующим факторам мы отнесли роговичный вариант отечного экзофтальма в стадии декомпенсации. У 67 % пациентов отмечались явления хронического блефарита.

В 8 случаях при сборе анамнеза выявлено наличие хирургических вмешательств: в области носа (придаточные пазухи или перегородка) у 4 человек; стоматологических вмешательств (в том числе установки имплантов) — еще у 4. Тонзилэктомию (как результат частых ангин в детстве) перенесли 15 человек и еще 24 страдали хроническим тонзиллитом.

К системным провоцирующим факторам мы отнесли инсоляцию или резкое изменение климата ($n = 7$), переохлаждение или респираторную инфекцию ($n = 10$), фоновые системные заболевания. В качестве значимого фонового заболевания выступал сахарный диабет 1-го и 2-го типов ($n = 6$); в этой ситуации развитие ГК можно рассматривать в качестве маркера декомпенсации сахарного диабета. У 5 пациентов ГК развился после химиотерапии по поводу онкологических заболеваний. В 4 случаях кератиты развились на фоне ранних сроков беременности или в период лактации. В 3 случаях в предшествующий период до возникновения кератита имела место системная терапия глюкокортикоидами.

Практика поиска фрагментов ДНК герпесвирусов методом ПЦР общепринята при диагностике инфекционных заболеваний, поскольку этот факт свидетельствует об активной продукции вирусов в организме [7]. Один из первых опытов одномоментного определения (скрининга) двух герпесвирусов сразу в трех биологических средах (соскоб с конъюнктивы, слюна, сыворотка крови) был представлен А.Ф. Калибердиной и соавт. в 2003 г. [16]. При оценке полученных результатов авторами впервые был использован термин «поливирусная этиология». В дальнейшем метод

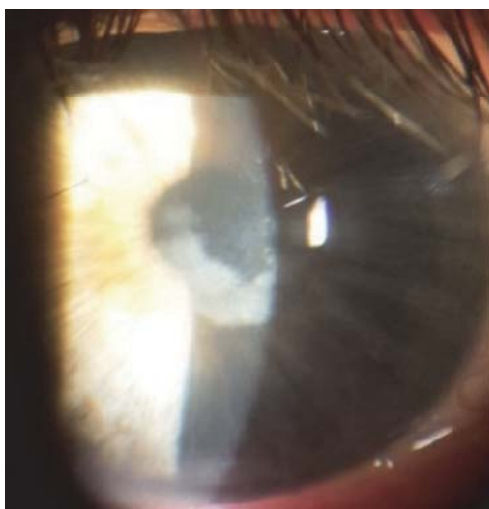


Рис. 1. Пациент Т., 42 года. Стромальный кератит без изъязвления, состояние после кераторефракционной хирургии в отдаленном периоде, в слезной жидкости обнаружена ДНК ВЭБ.

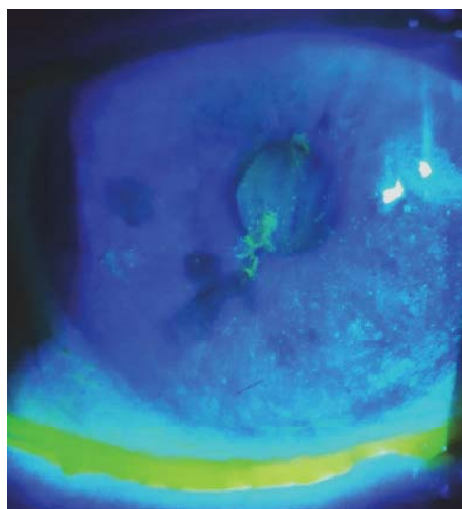


Рис. 2. Пациентка К., 69 лет. Поверхностный герпетический кератит, ремиссия. Остаточный древовидный дефект в проекции зрачкового края на 7 часах на фоне тяжелого РКК после двух косметических блефаропластик.

Таблица 1. Частота выявления ДНК герпесвирусов в биологических средах у пациентов с герпетическим кератитом (n = 49)

Биологическая среда	Частота выявления ДНК герпесвирусов									
	ВПГ 1, 2		ВВЗ		ЦМВ		ВЭБ		ГВЧ-6	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слез	12	24*	8	16*	2	4*	6	12*	2	4*
Слюна	6	12*	2	4*	2	4*	8	16*	22	45
Кровь	6	12*	4	8*	—	—	—	—	—	—
Моча	14	29*	10	20*	8	16*	4	8*	12	24*

Примечание. * — при уровне значимости $\leq 0,05$ (для критериев χ -квадрат и биномиального).

скрининга при установлении этиологии заболеваний глаз предположительно герпетической природы получил определенное развитие в работах отечественных и зарубежных авторов [10, 17, 18]. При наличии активных жалоб (n = 51) ДНК герпесвирусов определялась в 96 % наблюдений (n = 49), из них у 23 (47 %) пациентов выявлена моноинфекция, у 26 (53 %) — микст-инфекция. В 45 % наблюдений ДНК герпесвирусов выявлялась в нескольких средах одновременно (например, в слезе и моче), в 55 % — только в одной

среде (к примеру, только в крови). В подавляющем большинстве наблюдений (n = 40; 82 %) ДНК герпесвирусов при ГК была определена в слюне, крови и моче, тогда как в слезной жидкости не обнаружена. В 15 случаях детекция генетического материала вирусов проводилась методом РТ-ПЦР, количество ДНК варьировало в диапазоне от 1200 до 1 300 000 копий/мл в разных биологических жидкостях. Результаты всех лабораторных исследований, суммированных в таблице 1, будут проанализированы ниже.

Частота определения герпесвирусов в слезной жидкости оказалась не столь высокой, вопреки ожидаемому. ДНК ВПГ была выявлена всего в 23 % случаев, что связано с фактом самостоятельного применения пациентами местных противовирусных средств, которые приводят к подавлению местной продукции вирусов. ВПГ выявлялся в 12 % случаев в слюне и крови, и у каждого третьего пациента с ГК (29 % наблюдений) — в моче. Неожиданной находкой при типичной клинической манифестации ГК без каких-либо признаков опоясывающего лишая (учитывая критерии исключения в нашем исследовании) было выявление ДНК ВВЗ, которая определялась как в слезной жидкости (16 %), так и в других средах. Корреляционный анализ показал, что одномоментное определение ДНК этого

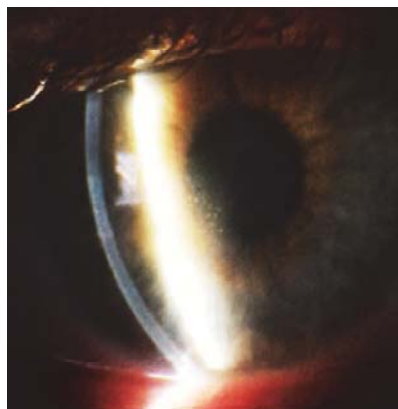


Рис. 3. Пациентка Е., 25 лет, беременность 7 нед. Дисковидный герпетический кератит с эндотелиитом, в слезной жидкости определена ДНК ЦМВ.

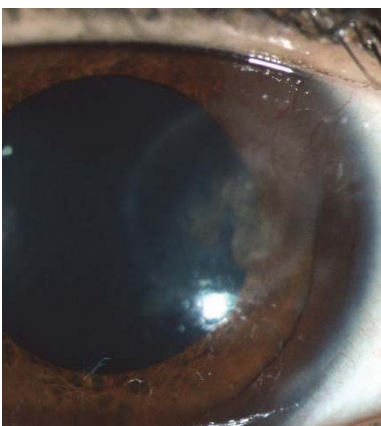


Рис. 4. Пациент Н., 45 лет с дисковидным кератитом, обусловленным ВПГ (срок заболевания 2 нед). Стромальные изменения роговицы обусловлены ЦМВ (срок заболевания — 5 лет, неоднократные рецидивы).

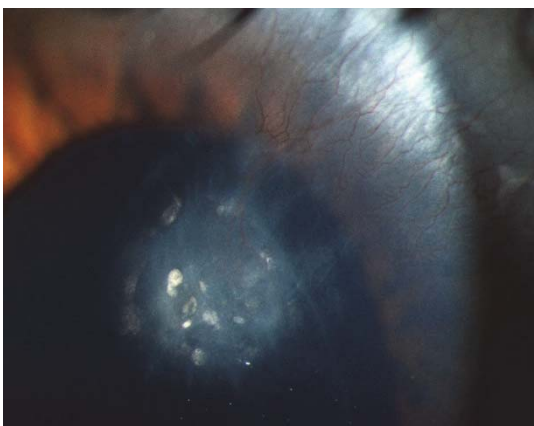


Рис. 5. Ребенок 9 лет. Первичная травма роговицы 2 года назад. Дистрофия роговицы обусловлена сочетанным рецидивирующим поражением ВПГ + ЦМВ и неполным смыканием век во время сна.



Рис. 6. Пациентка В., 49 лет. Рецидивирующий глубокий кератит, длительность заболевания — 7 лет.

вируса сразу в двух средах было неслучайным. Так, детекция ВВЗ в слезной жидкости была связана с выявлением данного вируса в слюне (τ -Кендалла 0,553; $p = 0,007$); аналогично детекция вируса в крови была связана с его обнаружением в моче (τ -Кендалла 0,586; $p = 0,006$). Определение ВВЗ ассоциировалось со следующими клиническими формами: стромальным кератитом, осложненным перфорацией роговицы; РЭР торпидного течения; стромальным кератитом без изъязвления и нижеописанным вариантом эндотелиита при микст-инфекции ЦМВ + ВВЗ. Феномен выявления ВВЗ при «обычном» ГК заслуживает внимания и дальнейшего изучения.

ЦМВ определялся в небольшом числе наблюдений, чаще в моче (16 %). Обнаружение ЦМВ в слезе и слюне было взаимосвязано с одновременным выявлением ВВЗ с высоким уровнем значимости ($p = 0,007$, τ -Кендалла 0,553 и $p = 0,001$, τ -Кендалла 0,692). В этой связи обращает на себя внимание случай развития дисковидного кератита с эндотелиитом у пациентки со сроком беременности 7 нед (рис. 3), в слезной жидкости которой выявлена ДНК ЦМВ в количестве 6 600 копий/мл при одновременном выявлении ДНК ВВЗ в крови и моче. Пациентка предъявляла жалобы лишь на «пелену» ($Vis = 0,7$ с максимальной коррекцией), болевой синдром и инъекция сосудов не отмечались. В нашей клинической практике вне рамок данного исследования неоднократно встречались кератиты, обусловленные сочетанной инфекцией ЦМВ и ВПГ (рис. 4–6), этиология

которых подтверждалась выявлением повышенных титров специфических антител к ВПГ и ЦМВ. Кроме того, нами описан вариант кератоиридоциклита, обусловленный одновременным поражением глаза ЦМВ и аденовирусом [19].

ДНК ВЭБ обнаруживалась в слезе в 12 % наблюдений, в частности — при ГК, который развился в отдаленном периоде после кераторефракционной хирургии (рис. 1). Не исключено, что изначально в слезной жидкости присутствовало две разновидности ДНК: ВПГ и ВЭБ, но предшествующая исследованию местная противовирусная терапия способствовала подавлению продукции ВПГ, но не ВЭБ, более устойчивого к АН. Поиск значимых корреляций при сочетанном выделении герпесвирусов показал, что присутствие ВЭБ в моче при ГК может быть взаимосвязано с одновременным присутствием ДНК ВПГ, ЦМВ и ГВЧ-6 (τ -Кендалла 0,583; $p = 0,004$).

Несмотря на то, что в слюне наиболее часто определяемым (в 44 % наблюдений) герпесвирусом оказался ГВЧ-6, однозначно оценить его причастность к этиологии ГК невозможно, так как ряд публикаций указывает на высокий процент определения этого вируса в слюне у здоровых индивидуумов [4, 20]. В слезной жидкости в нашем исследовании ГВЧ-6 был выявлен лишь в 4 % наблюдений, вопреки ожидаемому, поскольку имеются данные, что этот вирус играет большую роль в развитии тяжелых язвенных поражений роговицы [10]. ДНК ГВЧ-6 в крови (так же, как и ДНК ВЭБ и ЦМВ) у наших пациентов не

Таблица 2. Рекомендуемые схемы системной противовирусной терапии герпетического кератита

Стадии кератита, форма кератита	АН (на выбор)	Разовая доза, кратность приема препарата	Суточная доза	Длительность приема препарата
Активная стадия, поверхностный ГК	Валациклоvir/ фамциклоvir	1 г × 2 раза в день / 250 мг × 3 раза в день	2 г / 750 мг	До 10 дней / до 10 дней
Активная стадия, глубокий ГК	Валациклоvir/ фамциклоvir	1 г × 3 раза в день / 500 мг × 3 раза в день	3 г / 1,5 г	До 14 дней / до 14 дней
Реконвалесценция	Валациклоvir/ фамциклоvir	500 мг × 2 раза в день / 250 мг × 3 раза в день	1 г / 750 мг	До 10 дней / до 10 дней

Таблица 3. Эффективность местного комбинированного применения Офальмоферона и геля Ганцикловира в терапии различных форм герпетического кератита

Форма кератита	МКОЗ до и после терапии		Сроки эпителизации, дни	Сроки резорбции инфильтратов / отека роговицы, дни
	до	после		
Поверхностный	0,64 ± 0,04	0,88 ± 0,02*	5,40 ± 0,52	—
Стромальный с изъязвлением	0,24 ± 0,04	0,66 ± 0,03*	8,60 ± 0,41	9,30 ± 0,83
Стромальный без изъязвления	0,40 ± 0,04	0,83 ± 0,04*	—	11,30 ± 0,72

Примечание. * — разница достоверна при уровне значимости < 0,05.

Таблица 4. Рекомендуемые схемы местной этиотропной терапии ГК в зависимости от стадии и формы заболевания

Стадия кератита	Препараты (в комбинации)	Кратность	Длительность
Активная стадия: поверхностный и глубокий	Офальмоферон®	6–8 раз в день	До 10 дней
	Ганциклоvir, 0,15 % глазной гель	5 раз в день	До 14 дней
Реконвалесценция (примерно с 3-й нед)	Офальмоферон®	3 раза в день	До 7 дней
	Ганциклоvir, 0,15 % глазной гель	3 раза в день	До 7–14 дней

определена ни в одном случае. При этом О.С. Слепова и соавт., изучая частоту выделения ДНК ГВЧ-6 при разной офтальмопатологии, указывали, что наиболее часто ДНК этого вируса определялась в крови при тяжелых центральных язвах роговицы неясной и бактериальной этиологии [21].

Несмотря на определенные успехи в области местной и системной фармакотерапии ГК, лечебная тактика в каждом случае должна определяться с учетом большого количества фактов и обстоятельств. Поэтому на сегодняшний день актуальны слова профессора Ю.Ф. Майчука: «Лечение больного с герпетическим заболеванием представляет серьезную задачу для думающего врача» [1]. До настоящего времени считалось, что повышенные дозы АН целесообразно применять лишь при поражении глаз ВВЗ, при всех прочих ситуациях этиология процесса определялась эмпирически как ВПГ, что автоматически определяло стандартные дозировки — до 1 г в сутки. За последние 3 года мы наблюдаем многочисленную группу больных (124 пациента терапевтического отделения МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова и 68 пациентов в настоящем исследовании), у которых при назначении АН в стандартных дозировках (до 1 г в сутки) отсутствовала положительная динамика течения процесса в роговице. Высокий процент выявления в нашем исследовании системной вирусной продукции в слюне, крови и моче (82 %) у пациентов, получавших ранее низкие дозы АН короткими курсами, сам по себе свидетельствует о необходимости увеличения суточных доз этих препаратов. Нельзя не обратить внимание также на значительные общие сроки наличия жалоб до включения в исследование (104 ± 33 дня). Двукратное или даже трехкратное увеличение дозировок АН, совокупный длительный курс их приема (не менее 3 нед) оказывали значительное влияние на динамику заболевания, приводя к купированию симптоматики. Нами применялись как известные офтальмологам АН (ацикловир и валацикловир), так и относительно новый фамцикловир, имеющий определенные фармакологические преимущества в отношении ЦМВ, ВЭБ и ГВЧ-6 [22].

Наш положительный клинический опыт позволяет рекомендовать следующие схемы системной противовирусной терапии ГК (табл. 2). Данная терапевтическая тактика (как системного, так и местного лечения) предполагает наблюдение пациента с ГК в течение длительного периода: с момента активных проявлений до стадии постепенного снижения интенсивности симптомов (реконвалесценции) и далее — до факта выздоровления (ремиссии).

Основу современной местной терапии ГК составляет этиотропное лечение. Комбинированное применение двух местных препаратов с противовирусной активностью при условии адекватных системных доз АН оказало совокупный положительный синергидный эффект на течение процесса

в роговице: отмечалось повышение остроты зрения, наблюдалась резорбция инфильтратов и активная эпителизация (табл. 3).

Высокая клиническая эффективность местного сочетанного применения при ГК АН (ганцикловира в виде глазного геля 0,15 %) и рекомбинантного интерферона в стабильном растворе позволила предложить схемы местной этиотропной терапии ГК (табл. 4). Помимо указанной терапии всем пациентам с ГК целесообразно назначение местных репаративных средств и слезозаместителей (предпочтительно не содержащих консервантов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Герпетический кератит как наиболее частая форма офтальмогерпеса является одним из локальных проявлений системной эндогенной герпетической инфекции, о чем, по нашим данным, свидетельствует высокая частота рецидивов герпеса кожи и слизистых, часто предшествующих поражению глаз. Клиническая картина ГК не претерпела значительных изменений за период последних десятилетий, оставаясь такой же полиморфной и разнообразной. Появились новые триггерные факторы развития ГК: инстилляции аналогов простагландинов, офтальмохирургия, челюстно-лицевые и стоматологические вмешательства. Новые диагностические технологии с использованием ПЦР позволяют определять активность продукции герпесвирусов, тем не менее необходимо признать, что опыт оценки результатов подобных исследований в прикладной офтальмологии при ГК проходит стадию накопления материала. Проведенный анализ лабораторных результатов с применением современных молекулярно-биологических методов при ГК позволяет сделать ряд заключений. Во-первых, поиск герпесвирусов у данного контингента пациентов не должен ограничиваться очагом инфекции (слезной жидкостью, соскобом с конъюнктивы) в связи с почти всегда предшествующей исследованию местной противовирусной терапией, начинаемой пациентом самостоятельно. Во-вторых, доступность исследования прочих биологических секретов (слюны, крови, мочи) и значимый процент выявления в них ДНК герпесвирусов может служить определенным диагностическим ориентиром. И, наконец, применяемая нами методика ПЦР может выступать в качестве инструмента оценки эффективности выбранной противовирусной терапии.

В настоящей работе предпринята одна из первых попыток провести параллель между клиническими проявлениями ГК и результатами лабораторного обследования пациентов, что, возможно, даст перспективу для дальнейших исследований в данном направлении. ГК — заболевание, угрожающее пациенту потерей зрения в короткие сроки вследствие разнообразных осложнений, что требует от офтальмологов необходимых знаний о сущности герпетической инфекции глаз, умений правильно интерпретировать

результаты современных лабораторных исследований, а также навыков определения рациональной и эффективной противовирусной терапии с учетом формы и стадии заболевания.

Литература

1. Майчук Ю.Ф. Вирусные заболевания глаз. Москва: Медицина; 1981.
2. Незвестная эпидемия: Герпес. Хахалин Л.Н., ред. Смоленск: Фармаграфикс; 1997.
3. Каспаров А.А. Офтальмогерпес. Москва: Медицина; 1994.
4. Krug L. T., Teo C. G., Tanaka-Taya K., Inoue N. Newly identified human herpesviruses: HHV-6, HHV-7, and HHV-8. In: Fong I. W., ed. New and Evolving Infections of the 21st Century. New York, NY: Springer; 2007: 195–276.
5. Долгов В.В., Ракова Н.Г., Колупаев В.Е. Иммуноферментный анализ в клинико-диагностических лабораториях. Москва-Тверь: Триада; 2007.
6. ПЦР «в реальном времени». Ребриков Д.В., ред. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2009.
7. Караджас Н.В. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Москва: Спецкнига; 2012.
8. Чернакова Г.М., Аржиматова Г.Ш., Клецкая Е.А., Семенова Т.Б. Герпесвирусы в офтальмологии. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (4): 127–31.
9. Al-Dujaili L.J., Clerkin P.P., Clement C., et al. Ocular herpes simplex virus: how are latency, reactivation, recurrent disease and therapy interrelated? Future microbiology. 2011; 6 (8): 877–907.
10. МIRONKOVA E.A., ДЕМКИН В.В., СЛЕПОВА О.С. и др. Диагностика и роль ВГЧ-6-инфекции при кератопластике высокого риска. Российский офтальмологический журнал. 2012; 5 (3): 30–4.
11. Fukuda M., Deai T., Hibino T., et al. Quantitative analysis of herpes simplex virus genome in tears from patients with herpetic keratitis. Cornea. 2003; 22 (7 Suppl.): 55–60.
12. Каспарова Е.А., Каспаров А.А., Марченко Н.Р. и др. Диагностика и лечение герпетической рецидивирующей эрозии роговицы. Вестник офтальмологии. 2010; 126 (5): 3–8.
13. Майчук Ю.Ф. Офтальмоферон. Опыт расширения области применения при глазных болезнях. Москва; 2012.
14. Sundmacher R. Color Atlas of Eye Herpetic Disease. New York, NY: Springer; 2009.
15. Труфанов С.В., Маложен С.А., Зайцев А.В. Послойная микрокератопластика в лечении рецидивирующего герпетического кератита в отдаленные сроки после LASIK. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (5): 60–3.
16. Калибердина А.Ф., Теплинская Л.Е., Розанова Е.Б. Случаи герпетических и цитомегаловирусных поражений глаз. Вестник офтальмологии. 2003; 119 (6): 43–4.
17. Лебедев О.И., Суров А.В., Актеньева Е.В. Особенности верификации воспалительных заболеваний глаз (на примере субъекта федерации). Офтальмологические ведомости. 2014; 7 (2): 13–7.
18. Shimomura Y. Battle with herpes for 37 years. Nippon Ganka Gakkai zasshi. 2015; 119 (3): 145–66.
19. Васильева О.А., Майчук Д.Ю. Особенности клинического течения и терапии сочетанного поражения роговицы в результате цитомегаловирусного кератоиридоциклита и аденовирусного кератоконъюнктивита. Офтальмохирургия. 2015; 1: 53–6.
20. Pereira C.M., Gasparetto P.F., Correa M.E., et al. Human herpesvirus 6 in oral fluids from healthy individuals. Archives of oral biology. 2004; 49 (12): 1043–6.
21. Слепова О.С., Светлова Е.В., Ковалева Л.А. и др. Исследования вируса герпеса человека 6-го типа и других герпесвирусов, вызывающих заболевания глаз, методом полимеразной цепной реакции. Вопросы вирусологии. 2015; 60 (6): 45–8.
22. Еришов Ф.И., Касьянова Н.В. Современные средства терапии наиболее распространенных вирусных инфекций. Consilium medicum. 2004; 6 (1): 51–7.

Clinical manifestations, diagnostics and therapy of herpetic keratitis today: three facets of one problem

G.M. Chernakova^{1,3}, D.Yu. Maychuk⁴, T.B. Semenova²

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

² Herpes Health Centre, Moscow, Russia

³ S.P. Botkin Clinical Hospital, Ophthalmology Center of Moscow Department of Healthcare, Russia

⁴ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russia

chernakova111@ya.ru

This article presents modern aspects of clinical manifestations, laboratory diagnostics and treatment of herpetic keratitis (HK). A total of 68 patients participated in the study. In 75 percent of patients high relapse rates of Herpes Simplex skin infection were revealed in the period before HK onset (one-six times per year). Trigger factors for keratitis were thoroughly analyzed. Among them we discovered a number of new ones: the instillation of prostaglandin analogues, paranasal sinus surgery, septoplasty and blepharoplasty. 51 out of 68 patients had active herpetic keratitis, whereas 17 people were in the remission phase. Polymerase chain reaction (PCR) test results for the herpes viruses (HSV, VZV, CMV, EBV, HHV-6) in various body fluids (tears, saliva, blood and urine) from patients with HK are discussed. Herpesvirus DNA was determined in 96 percent of cases (49 out of 51 patients with active HK). Among these 49 patients a monoinfection was detected in 47 percent of cases and mixed infection — in 53 percent. According to the obtained results, we proposed some optimized treatment solutions.

Keywords: herpetic keratitis, PCR, nucleoside analogues, antiviral therapy, ganciclovir, recombinant interferon, Ophthalmoferon.

doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-1-90-97

Russian Ophthalmological Journal, 2017; 1: 90–97

References

1. *Maichuk Yu. F.* Viral eye diseases. Moscow: Meditsina; 1981 (in Russian).
2. Unknown epidemic: Herpes. Khakhalina LN., ed. Smolensk: Farmagrafiks; 1997: 62–74 (in Russian).
3. *Kasparov A.A.* Ophthalmic herpes. Moscow: Meditsina; 1994 (in Russian).
4. *Krug L.T., Teo C.G., Tanaka-Taya K., Inoue N.* Newly identified human herpesviruses: HHV-6, HHV-7, and HHV-8. In: Fong I.W., ed. New and Evolving Infections of the 21st Century. New York, NY: Springer; 2007: 195–276.
5. *Dolgov V.V., Rakova N.G., Kolupaev V.E.* Immunoassay analysis in clinic and diagnostic laboratories. Moscow-Tver: Triada; 2007 (in Russian).
6. Real time polymerase chain reaction. Rebrikov D.V., ed. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2009 (in Russian).
7. *Karadzhas N.V.* Modern aspects of herpes virus infection. Epidemiology, clinics, therapy and prevention. Moscow: Spetskniga; 2012 (in Russian).
8. *Chernakova G.M., Arzhimatova G. Sh., Kleshcheva E.A., Semenova T.B.* Herpesviruses in ophthalmology. Vestnik oftal'mologii. 2014; 130 (4): 127–31 (in Russian).
9. *Al-Dujaili L.J., Clerkin P.P., Clement C., et al.* Ocular herpes simplex virus: how are latency, reactivation, recurrent disease and therapy interrelated? Future microbiology. 2011; 6 (8): 877–907.
10. *Mironkova E.A., Demkin V.V., Slepova O.S., et al.* Diagnostics and role of HHV-6 infection in high-risk keratoplasty. Russian ophthalmological journal. 2012; 5 (3): 30–4 (in Russian).
11. *Fukuda M., Deai T., Hibino T., et al.* Quantitative analysis of herpes simplex virus genome in tears from patients with herpetic keratitis. Cornea; 2003; 22 (7 Suppl): 55–60.
12. *Kasparova Yel.A., Kasparov A.A., Marchenko N.R., et al.* Recurrent herpetic corneal erosion: Diagnosis and treatment. Vestnik oftal'mologii. 2010; 126 (5): 3–8 (in Russian).
13. *Majchuk Yu.F.* Ophthalmoferon. Experience with the expanded use in the treatment of various eye diseases. Moscow; 2012 (in Russian).
14. *Sundmacher R.* Color Atlas of Eye Herpetic Disease. New York, NY: Springer; 2009.
15. *Trufanov S.V., Malozhen S.A., Zaitsev A.V.* Lamellar minikeratoplasty for recurrent herpes keratitis in the late post-LASIK period. Vestnik oftal'mologii. 2014; 130 (5): 60–3 (in Russian).
16. *Kaliberdina A.F., Teplinskaja L.E., Rozanova E.B.* Cases of herpetic and cytomegalovirus lesions of the eye. Vestnik oftal'mologii. 2003; 119 (6): 43–4 (in Russian).
17. *Lebedev O.I., Surov A.V., Akent'eva E.V.* Features of inflammatory eye diseases verification (Russian region case-study). Oftalmologicheskie vedomosti. 2014; 7 (2): 13–7 (in Russian).
18. *Shimomura Y.* Battle with herpes for 37 years. Nippon Ganka Gakkai zasshi. 2015; 119 (3): 145–66.
19. *Vasilyeva O.A., Maychuk D.Yu.* Features of clinical duration and therapy of combined corneal lesion as a result of cytomegaloviral keratoiridocyclitis and adenoviral keratoconjunctivitis. Oftalmokirurgiya. 2015; 1: 53–6 (in Russian).
20. *Pereira C.M., Gasparetto P.F., Correa M.E., et al.* Human herpesvirus 6 in oral fluids from healthy individuals. Archives of oral biology. 2004; 49 (12): 1043–6.
21. *Slepova O.S., Svetlova E.V., Kovaleva L.A., et al.* PCR Study of the human herpes virus type 6 and other viruses of the herpes group in eye diseases. Voprosy virusologii. 2015; 60 (6): 45–8 (in Russian).
22. *Ershov F.I., Kas'janova N.V.* Modern means for the therapy of the most common viral infections. Consilium medicum. 2004; 6 (1): 51–57 (in Russian).

Адрес для корреспонденции: 123995 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
chernakova111@ya.ru