

Рекомендации по ведению пациентов с герпетическим кератитом/кератоувеитом затяжного течения: от проблем к решению

Г.М. Чернакова^{1,3}Д.Ю. Майчук¹Е.А. Клещева^{2,3}А.О. Лошкарева¹Т.Б. Семенова³

¹ ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация

³ ООО «Герпетический центр» Российской академии медико-технических наук
Мичуринский проспект, 21-б, Москва, 119192, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2019;16(4):537-545

Цель: выявить проблемы, способствующие развитию затяжного течения герпетических кератитов/кератоувеитов и предложить пути их решения (с учетом результатов вирусологического обследования методом ПЦР). **Пациенты и методы.** Под наблюдением находилась группа пациентов ($n = 90$) с герпетическими кератитами/кератоувеитами затяжного течения. Биологические секреты (слеза, слюна, сыворотка крови и моча) пациентов исследованы на наличие ДНК вируса простого герпеса (ВПГ), вируса варицелла-зостер (ВВЗ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ), герпесвируса человека 6-го типа (ГВЧ-6), герпесвируса человека 7-го типа (ГВЧ-7) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Противогерпетическая терапия включала системное пероральное использование селективных аналогов нуклеозидов (АН) — валацикловира и фамцикловира в суточных дозах 2–3 и 1,5 г соответственно. Местная терапия включала инстилляции мидриатиков (по необходимости), нестероидных противовоспалительных средств, антибактериальных препаратов. Репаративная терапия заключалась в применении бесконсервантных инстилляций препарата ХИЛОПАРИН-НОМОД® и глазной мази ПАРИН-ПОС®. **Результаты.** Клиническая картина герпетических кератитов/кератоувеитов была представлена поверхностными формами — 22 случая, глубокими формами — 68 случаев. Положительные результаты определения ВПГ получили у 34,6 % обследованных. ВВЗ выявлен в 21 случае (28 %), ЦМВ — у 14,6 %, ВЭБ — в 28 случаях (37,3 %), ГВЧ-6 — в 37 случаях (49,3 %). Генетический материал ГВЧ-7 обнаружен у 32 % обследованных. Результаты ПЦР исследования определили назначение адекватных доз АН, что привело к купированию симптоматики в 100 % наблюдений. Активная репаративная терапия способствовала полной стойкой эпителизации на фоне системного применения АН во всех случаях в пределах 4 недель от момента обращения. **Заключение.** Результаты ПЦР-обследования на продукцию герпетических вирусов в слезе/слюне/крови/моче являются решающим фактором для подтверждения этиологии кератита/кератоувеита, а также определяют назначение адекватных (повышенных) доз аналогов нуклеозидов согласно рекомендуемым схемам приема вплоть до достижения ремиссии. Препараты местной терапии должны применяться по принципу «необходимого минимума». Терапевтическая схема при герпетическом кератите/кератоувеите уже в активной стадии должна включать местные препараты с репаративным эффектом, способствующие достижению стойкой эпителизации.

Ключевые слова: герпетический кератит, кератоувеит, герпесвирусы, ПЦР, аналоги нуклеозидов.

Для цитирования: Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Клещева Е.А., Лошкарева А.О., Семенова Т.Б. Рекомендации по ведению пациентов с герпетическим кератитом/кератоувеитом затяжного течения: от проблем к решению. *Офтальмология*. 2019;16(4):537-545. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-4-537-545

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

Конфликт интересов отсутствует

Guidelines for the Management of Patients with Herpetic Keratitis/Keratouveitis in the Long Term: from Problem to Solution

G.M. Chernakova^{1,3}, D.Yu. Maychuk¹, E.A. Kleshcheva^{2,3}, A.O. Loshkareva¹, T.B. Semenova³

¹ The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow 127486, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation

³ Herpetic Center of the Russian Academy of Medical and Technical Sciences
Michurinsky ave., 21B, Moscow, 119192, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2019;16(4):537–545

Purpose. To identify problems contributed to the development of a chronic course of herpetic keratitis/keratouveitis and to suggest ways to solve them (taking into account the results of virological examination by PCR). **Patients and methods.** A group of patients ($n = 90$) with herpetic keratitis/keratouveitis of the prolonged course was under observation. Biological secretions (tears, saliva, blood serum and urine) of patients were investigated for the presence of herpes simplex virus (HSV), varicella-zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), human herpesvirus type 6 (HHV-6), human herpesvirus type 7 (HHV-7) by polymerase chain reaction (PCR). Antitherpetic therapy included systemic oral administration of selective analogues of nucleosides (AN) — valacyclovir and famciclovir in daily doses of 2–3 g and 1.5 g, respectively. Local therapy included installations of mydriatic (if necessary), non-steroidal anti-inflammatory agents, antibacterial drugs. Reparative therapy consisted in prescribing conservative installations of HILOPARIN-COMOD® and PARIN-POS® ointment. **Results.** The clinical picture of herpetic keratitis/keratouveitis was presented by surface forms — 22 cases, deep forms — 68 cases. Positive results of HSV determination were obtained in 34.6 % of the surveyed. VZV was detected in 21 cases (28 %), CMV — in 14.6 %. EBV was detected in 28 cases (37.3 %), HHV-6 — in 37 cases (49.3 %). Genetic material of HHV-7 was found in 32 % of the examined. The results of PCR studies determined the appointment of adequate doses of nucleoside analogues (NA), which led to relief of symptoms in 100 % of cases. Active reparative therapy contributed to complete persistent epithelialization sustained by systemic use of NA in all cases within 4 weeks from the presentation. **Conclusion.** The results of PCR examination for the production of herpetic viruses in the tear/saliva/blood/urine are crucial to confirm the etiology of keratitis/keratouveitis, as well as determine the appointment of adequate (increased) doses of nucleoside analogues according to the recommended regimens until remission is achieved. Local therapy drugs should be used on the principle of "necessary minimum". Therapeutic scheme for herpetic keratitis/keratouveitis already in the active stage should include local drugs with reparative effect, contributing to the achievement of persistent epithelialization.

Keywords: herpetic keratitis, keratouveitis, herpesviruses, PCR, nucleoside analogues

For citation: Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Kleshcheva E.A., Loshkareva A.O., Semenova T.B. Guidelines for the Management of Patients with Herpetic Keratitis/Keratouveitis in the Long Term: from Problem to Solution. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(4):537–545. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-4-537-545>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Наиболее распространенной причиной затяжного течения герпетических кератитов/кератouveитов является совокупное влияние нескольких существенных факторов. К первой группе факторов можно отнести активную продукцию одного (а чаще ассоциаций) герпетических вирусов и их выраженного антиметаболического воздействия на клетки роговицы, что, в частности, клинически проявляется замедленной эпителизацией [1–7]. Ко второй группе факторов можно отнести пролонгированную бессистемную местную полипрагазию, связанную прежде всего с неправильной лечебно-диагностической тактикой [8–10]. И наконец, третья группа факторов определяется изначальным роговично-конъюнктивальным ксерозом, формирующимся в течение длительного времени и связанным в основном с коморбидным фоном (например, при сахарном диабете) или с иными причинами («постблефаропластическим» дефицитом компонентов прероговичной слезной пленки

вследствие активного хронического блефарита демодозной этиологии и проч.) [11]. Наш многолетний опыт курации пациентов с рецидивирующими герпетическими кератитами/кератouveитами позволяет свидетельствовать, что успех терапии кератитов/кератouveитов затяжного течения напрямую зависит от комплексной адекватной, и поэтому эффективной, местной и системной терапии, учитывающей все этиопатогенетические звенья данной патологии. Прошедший со времен нашей первой публикации период продолжения накопления научного и клинического опыта курации пациентов с офтальмогерпесом позволил осмыслить и сформулировать подходы к диагностике, терапии и реабилитации данной категории пациентов, что и определило цель настоящей публикации [12].

Цель состояла в выявлении проблем, способствующих развитию затяжного течения герпетических кератитов/кератouveитов, и возможности предложить пути

их решения (с учетом результатов вирусологического обследования методом ПЦР).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением с 2015 года по настоящее время находилась группа пациентов ($n = 90$) с герпетическими кератитами/кератоувеитами затяжного течения с сохраняющимся спектром длительно существующих активных жалоб и симптомов на фоне комплекса проводимой терапии без клинического эффекта (средний срок наличия жалоб и симптомов составил $55,6 \pm 12,57$ дня, с максимальным сроком 705 дней). Период наблюдения составил от 3 месяцев до 3 лет, исходом процесса (и одновременно критерием включения пациентов в анализ) считалась стабильная ремиссия кератита (отсутствие жалоб и симптомов) в течение 6 месяцев и более.

Основные клинические формы были представлены эпителиальным кератитом (в том числе рецидивирующей эрозией роговицы (РЭР)) — 22 человека; стромальным кератитом без изъязвления — 19 человек; стромальным кератитом с изъязвлением — 33 человека, кератоувеитом — 15 человек. В число случаев с кератоувеитом вошли пациенты с особой клинической манифестацией — «нейтрогнойной язвой» в количестве 5 пациентов. Критерием отличия стромальных кератитов от кератоувеитов считали наличие преципитации.

Все пациенты были направлены к нам на консультацию из различных лечебно-диагностических учреждений г. Москвы, Московской области, других регионов Российской Федерации. Тактика терапевтического ведения пациентов до включения в исследование носила несколько хаотичный характер. Предшествующая местная терапия отличалась тенденцией к бессистемной полипрагмазии и одновременно включала инстилляцию препаратов из разных фармакологических групп: комбинации антибиотиков и глюкокортикостероидов, антибиотиков в виде монопрепаратов, мидриатиков, нестероидных противовоспалительных средств, противоаллергических препаратов, антисептиков. Предшествующую системную противовирусную терапию аналогами нуклеозидов в низких дозах (до 1 г в сутки) и короткими курсами (3–7 дней) получали 15 человек, при этом 75 пациентов системную противовирусную терапию не получали вообще, последние составили группу обследованных методом ПЦР в качественной модификации на продукцию семи герпетических вирусов в биологических секретах с целью подтверждения этиологии кератита, а также для определения суточных доз и длительности противогерпетической терапии. Биологические секреты (слеза, слюна, сыворотка крови и моча) были исследованы на наличие ДНК ВПГ, ВВЗ, ЦМВ, ВЭБ, ГВЧ-6, ГВЧ-7. Все лабораторные исследования проводили в лаборатории ООО «Герпетический центр» г. Москвы (главный врач — д.м.н., профессор Т.Б. Семенова).

Используемая нами *de novo* системная противогерпетическая терапия включала пероральное использование

повышенных доз селективных аналогов нуклеозидов (АН) с высокой биодоступностью — валацикловира и фамцикловира в суточных дозах 2–3 и 1,5 г соответственно. Применение повышенных доз АН соответствовало современным принципам терапевтических и профилактических подходов при офтальмогерпесе [13].

При наличии токсико-аллергических реакций конъюнктивы и роговицы соблюдали краткосрочный (3–7 дней) период отмены всего комплекса предшествующей местной терапии. Традиционная терапия герпетических кератитов/кератоувеитов включает следующие компоненты: противовирусный, противовоспалительный, антибактериальный, репаративный (слезозаместительный). Поскольку все участвующие в данном исследовании пациенты обращались, как уже указано выше, в отдаленные от начала заболевания сроки, то местные противовирусные средства (глазная мазь на основе 3 % ацикловира, препарат «Офтальмоферон», имеющий в составе рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$) уже не использовали. В случае сохраняющегося риска развития задних синехий применяли инстилляцию мидриатиков («Мидримакс»; «Сентисс», Швейцария) в режиме 1 раз в день на ночь, длительностью на весь период риска формирования задних синехий. Базовым препаратом из группы противовоспалительных средств являлся бромфенак 0,09 % («Броксинак», производитель — «Сентисс», Швейцария) кратностью инстилляций 1 раз в день, длительность лечения составляла от 14 дней до 3 месяцев. При необходимости усиления местной противовоспалительной терапии и при условии эпителизации дефектов роговицы применяли инстилляцию дексаметазона 0,1 % сроком до 14 дней. Из антибиотиков отдавали предпочтение антибиотикам широкого спектра, а именно группе фторхинолонов III поколения с наименьшей степенью кератотоксичности — левофлоксацину 0,5 % с добавлением гипромеллозы («Сигницеф»; «Сентисс», Швейцария), срок применения до 7 дней.

Во всех случаях, включенных в данный анализ, отмечался явный дефицит репаративного компонента комплексного лечения герпетического кератита (у 24 пациентов репаративные препараты не были использованы вообще, у 66 данную группу препаратов применяли исключительно в «дневном» режиме, из них 31 пациент получал корнеопротекторы, содержащие какие-либо консерванты в составе). В нашей выборке пациентов мы отдавали предпочтение комбинации бесконсервантных инстилляций препарата ХИЛОПАРИН-КОМОД® (производитель — «Урсафарм Арцнаймиттель ГмбХ», Германия) и глазной мази ПАРИН-ПОС® (тот же производитель), что позволило добиться полной стойкой эпителизации на фоне системного применения АН во всех случаях в пределах 4 недель от момента обращения. Инстилляцию использовали 5–6 раз в день, глазную мазь — 1–2 раза в день, общая длительность терапии данными препаратами составила от 6 месяцев до 3 лет. Выбор данной комбинации корнеопротекторов был связан прежде всего с выраженными репаративными,

противовоспалительными и иммуномодулирующими эффектами гепарина, входящего в состав обоих препаратов [14–16]. Кроме того, как показали наши исследования результатов инстилляций ХИЛОПАРИН-КОМОД® *in vitro* на клеточной культуре, данный раствор имеет значительный противовирусный потенциал [17].

Всем пациентам проводили тщательный опрос с регистрацией жалоб/симптомов. Офтальмологическое обследование проводилось в стандартном порядке и включало визометрию, биомикроскопию с применением витального красителя (натрий-флюоресцеин), пневмотонометрию и офтальмоскопию. Статистический анализ данных выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics, версия 23 с применением непараметрических критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические формы герпетических кератитов/кератоуевитов (табл. 1) имели следующее распределение в нашем исследовании: поверхностные формы поражения — 22 случая (эпителиальный кератит), глубокие формы — 68 случаев (33 случая стромального кератита с изъязвлением, 20 случаев стромального кератита без изъязвления, 15 случаев кератоуевита, в том числе 5 случаев «нейротрофической язвы»). Давность наличия жалоб в группах с поверхностными и глубокими поражениями не имела статически значимых различий (критерий Краскела — Уоллиса, $p = 0,383$).

Как следует из таблицы 2, имело место преобладание клинических форм с формированием каких-либо дефектов эпителия у 60 человек. В связи с этим мы посчитали целесообразным провести более скрупулезный анализ

Таблица 1. Распределение клинических форм

Table 1. Distribution of clinical forms

Клинические формы Clinical forms	Итого (человек) Total
Эпителиальный Epithelial	22
Стромальный с изъязвлением Stromal with ulceration	33
Стромальный без изъязвления Stromal without ulceration	20
Кератоуевит Keratouveitis	15 (в том числе «нейротрофическая язва» — 5 случаев) (including "neurotrophic ulcer" — 5 cases)
Всего Total	90

Таблица 2. Вид поражения эпителия роговицы в зависимости от клинической формы кератита

Table 2. Type of corneal epithelium lesion depending on the clinical form of keratitis

Клиническая форма Clinical form	Древовидный эпителиальный Dendritic epithelial	Очаговый Focal	Географический Landscape	Нейротрофическая язва Neurotrophic ulcer	Итого Total
Эпителиальный / РЭР / Epithelial / recurrent corneal erosion	7	15	–	–	22
Стромальный с изъязвлением / Stromal with ulceration	6	12	15	–	33
Кератоуевит / Keratouveitis	–	–	–	5	5
Всего / Total	13	27	15	5	60

клинических манифестаций эрозивно-язвенных форм с целью определения доли «древовидных» и «географических» поражений. «Древовидные» и «географические» поражения эпителия вообще считаются одним из узнаваемых патогномоничных признаков герпетического кератита как такового и, безусловно, являются для врача основанием установления герпетической этиологии процесса [18, 19]. В нашей выборке пациентов поражения эпителия наблюдались как при поверхностных формах (без заинтересованности стромы), так и при глубоких кератитах, причем как в виде типичных «древовидных» (13 человек), так и в виде единичных/множественных полиморфных очаговых дефектов (27 пациентов). Случаи так называемого «географического» кератита, считающегося следующей стадией поверхностного древовидного поражения, мы отнесли к «стромальным кератитам с изъязвлением», поскольку наблюдали данный вид поражения на фоне значительной заинтересованности стромы (15 человек). Таким образом, патогномоничные для герпетического кератита формы поражения эпителия и варианты очагового поражения составили в нашей выборке примерно равное количество случаев (28 и 27 случаев соответственно). Есть значительная вероятность того, что врачи, столкнувшись с «нетипичными» для герпетического кератита поражениями эпителия, всю дальнейшую тактику лечения определяют без учета возможной герпетической этиологии, что в том числе и приводит к затяжному течению процесса.

Несколько более подробно мы решили остановиться на такой тяжелой форме герпетического поражения, как «нейротрофическая язва» (5 случаев). Необходимо отметить, что в официально существующих отечественных классификациях офтальмогерпеса такая форма вообще не представлена, хотя единичные публикации последних лет и затрагивают этот вопрос [20–22]. В зарубежной классификации поражений глаз вирусом простого герпеса фигурирует термин «нейротрофическая кератопатия», хотя понятно, что последняя может быть обусловлена и другими причинами (лимбальной недостаточностью, обменными нарушениями, ятрогенным повреждением тройничного нерва и т. д.) [23, 24]. Встретившиеся нам случаи «нейротрофической язвы» мы отнесли к группе кератоуевитов, поскольку они характеризовались наличием симптомокомплекса, представленного стойким обширным язвенным дефектом эпителия в сочетании с активной преципитацией на эндотелии роговицы, диффузным

отеком слоев роговицы и измененной болевой чувствительностью (выпадением цилиарной, корнеальной и/или конъюнктивальной чувствительности).

Как уже было указано выше, активная продукция герпетических вирусов в значительной степени определяет выраженность и тяжесть течения герпетического кератита. Анализ результатов выявления герпетических вирусов представлял трудную задачу по той причине, что у одного и того же пациента могло быть получено несколько положительных результатов выявления одного/нескольких вирусов. Например, у пациента С. выявлены ДНК ВПГ в слезе и моче, а также ДНК ГВЧ-6 в слюне — итого три положительных результата у одного пациента. Таким образом, мы суммировали не количество пациентов с положительными результатами, а сами положительные результаты по каждому вирусу и каждому биологическому секрету (табл. 3). Нами получено 36 положительных результатов определения ВПГ у 26 пациентов из 75 обследованных (34,6 %). ВВЗ выявлен в 21 случае (28 %), получен 31 положительный результат. ЦМВ выявлен у 11 пациентов из 75 (14,6 %), всего 14 положительных результатов. ВЭБ был выявлен в 28 случаях из 75 обследованных (37,3 %), получено 30 положительных результатов; ГВЧ-6 выявлен в 37 случаях (49,3 %), в 54 пробах имелись положительные результаты детекции. Генетический материал ГВЧ-7 выявлен в 24 случаях из 75 обследованных (32 %) в 34 пробах.

Комментируя результаты, приведённые в таблице 3, можно отметить, что наиболее часто выявляемыми вирусами были ВПГ и ГВЧ-6, наименее — ЦМВ; а средами, в которых герпесвирусы чаще всего продуцируются, —

слюна и моча. Последний факт однозначно указывает на системную продукцию вирусной ДНК у пациентов с глазной локализацией герпеса. В рамках настоящей публикации мы можем, как минимум, констатировать очевидную системную вирусную активность, что является очевидным и неоспоримым обоснованием назначения адекватной системной противовирусной терапии в повышенных дозах. Примерная схема системной терапии АН, позволившая добиться успешного клинического эффекта в нашем исследовании в 100 % случаев, отражена в таблице 4. В нашей предыдущей публикации мы приводили аналогичные рекомендации, но наш практический опыт показал, что они нуждаются в актуализации. Во-первых, как было указано выше, поверхностные ГК могут принимать упорный, затяжной характер течения с такой же частотой, как и «глубокие формы» поражения, что заставило нас уравнивать рекомендуемую длительность приема АН до 14 дней при обеих формах поражения (табл. 4) [12]. Во-вторых, длительность приема АН на стадии реконвалесценции целесообразно пролонгировать до двух недель, поскольку в этот период еще сохраняется высокий риск рецидивирования. И, наконец, в стадию стабильной ремиссии необходимо продолжать прием АН в поддерживающих дозировках, как это принято в мировой практике, в минимальных дозировках для обеспечения промежутка времени, необходимого для полноценной реабилитации роговичной ткани после эпизода кератита, а также для решения проблем, связанных с лечением выявленной сопутствующей патологии (хронических заболеваний носо- и ротоглотки, заболеваний полости рта и т. д.).

Таблица 3. Суммарная продукция генетического материала герпетических вирусов в пробах биологических секретов (количество положительных результатов)

Table 3. Total production of genetic material from herpetic viruses in biological secret samples (number of positive results)

Секрет / Secret	ВПГ / HSV	ВВЗ / VZV	ЦМВ / CMV	ВЭБ / VEB	ГВЧ-6 / HHV-6	ГВЧ-7 / HHV-7	Итого / Total
Слез / Tears	9	11	4	8	8	2	42
Слюна / Saliva	11	6	3	16	26	20	82
Кровь / Blood	3	3	0	1	2	3	12
Моча / Urine	13	11	7	5	18	9	63
Итого / Total	36	31	14	30	54	34	199

Таблица 4. Примерная схема применения аналогов нуклеозидов валацикловира и фамцикловира *per os* при различных стадиях герпетического кератита/кератouveита

Table 4. Approximate scheme of application of analogues of valacyclovir and *per os* nucleosides at different stages of herpetic keratitis/keratouveitis

Стадии кератита Keratitis stages	АН (на выбор) Nucleoside analogue (optional)	Разовая доза (г/мг) / Кратность приема препарата Single dose (g/mg) / Rate of administration	Суточная доза (г/мг) Daily dose (g/mg)	Длительность приема препарата Duration of the drug administration
Активная стадия Active stage	Валацикловир / Valatsiklovir	1 г × 3 раза в день / 1g × 3 times a day	3 г / 3 g	До 14 дней / Up to 14 days
	Фамцикловир / Phamcylovir	500 мг × 3 раза в день / 500 mg × 3 times a day	1,5 г / 1,5 g	До 14 дней / Up to 14 days
Реконвалесценция Reconvalescence	Валацикловир / Valatsiklovir	500 мг × 2 раза в день / 500 mg × 2 times a day	1 г / 1 g	До 14 дней / Up to 14 days
	Фамцикловир / Phamcylovir	250 мг × 3 раза в день / 250 mg × 3 times a day	750 г / 750 mg	До 14 дней / Up to 14 days
Стабильная ремиссия Stable remission	Валацикловир / Valatsiklovir	500 мг × 1 раз в день / 500 mg × 1 time a day	0,5 г / 0,5 g	От 14 до 1 месяца и более (при необходимости) 14 to 1 month or more (if necessary)

В заключение приводим клинический пример, иллюстрирующий роль активной вирусной продукции, необоснованной полипрагмазии и дефицита репаративного компонента местного лечения в формировании затяжного течения герпетического кератита.

Пациентка К., 82 года, направлена лечащим врачом-офтальмологом на консультацию после 2,5 месяца лечения герпетического кератита без эффекта в связи с длительно существующим обширным язвенным дефектом роговицы без тенденции к эпителизации. Пациентка предъявляла жалобы на приступы болей в параорбитальной области правого глаза (висок, скула, надбровная область) при полном отсутствии конъюнктивальной и роговичной чувствительности (пациентка даже не ощущала инстилляций глазных капель). Предшествующая местная терапия включала инстилляцию капель разных фармакологических групп, кроме того, проведен курс субконъюнктивальных инъекций индуктора интерфероногенеза

с антибиотиком. Системная противовирусная терапия врачом-офтальмологом не проводилась.

Из анамнеза: 2 года назад пациентка перенесла левосторонний инсульт с последующим полным восстановлением после паралича; 1,5 года назад был впервые в жизни эпизод герпетического кератита справа (получала лечение в условиях стационара). Второй эпизод кератита возник на фоне переохлаждения.

Объективно: конъюнктива раздражена, смешанная инъекция сосудов глазного яблока, на роговице — обширный язвенный дефект с губкообразными краями, овальной формы, занимающий всю центральную и захватывающий параоптическую зону (окрашивание флюоресцеин-натрием) (рис. 1). Влага передней камеры с клеточной реакцией +1, зрачок с вялой реакцией на свет.

Лабораторное обследование методом ПЦР выявило продукцию ВПГ, ВЭБ и ГВЧ-6 в слюне и моче.

Тактика ведения: учитывая наличие симптомокомплекса герпетического кератита (рецидивирующий характер течения, формирование язвенного дефекта, изменение болевой чувствительности), а также активную вирусную продукцию, нами была назначена системная противогерпетическая терапия *per os* в суточной дозе 3 г в сутки (в режиме по 1 г три раза в день), сроком на 10 дней, «Виферон» в ректальных суппозиториях 2 раза в сутки, на месяц. Местные предыдущие назначения нами были отменены, назначена комбинация ХИЛОПАРИН-КОМОД® и ПАРИН-ПОС® в стандартном режиме. Через 2 суток отмечена четкая тенденция к эпителизации, а также снижение выраженности параорбитальных болей при восстановлении корнеальной/роговичной чувствительности (пациентка начала ощущать инстилляцию) (рис. 2).

Достаточно показательной была самовольная отмена валацикловира по причине диспепсии через 5 дней, что сразу отразилось в виде регресса эпителизации (рис. 3).

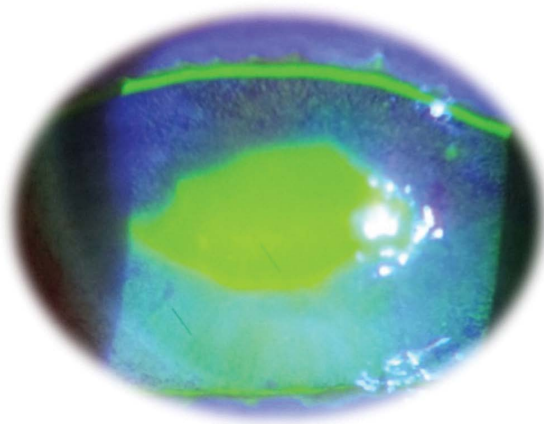


Рис. 1. Обширный язвенный дефект роговицы (биомикроскопия при первичном осмотре)

Fig. 1. Extensive corneal ulcer defect (biomicroscopy during primary examination)

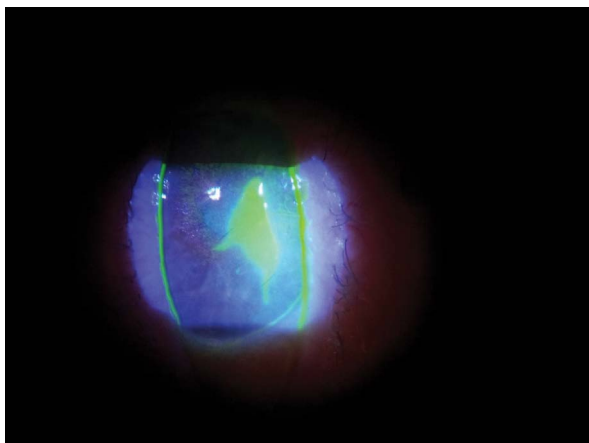


Рис. 2. Эпителизация язвенного дефекта на фоне системной противовирусной терапии (вторые сутки от начала лечения)

Fig. 2. Epithelialization of the ulcer defect on the background of systemic antiviral therapy (the second day after the start of treatment)

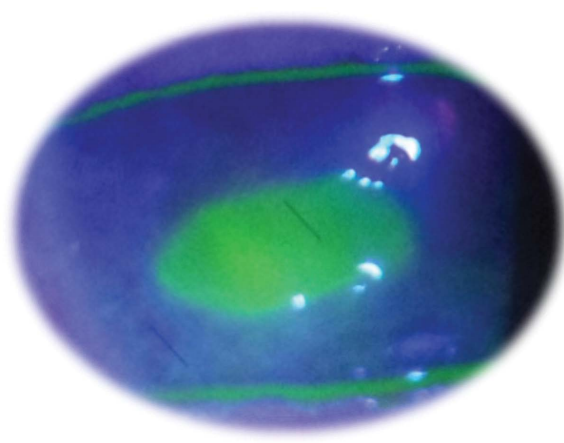


Рис. 3. Регресс эпителизации язвенного дефекта роговицы на фоне отмены противогерпетического препарата

Fig. 3. Regress of epithelialization of corneal ulcer defect on the background of cancellation of the antiherpetic drug

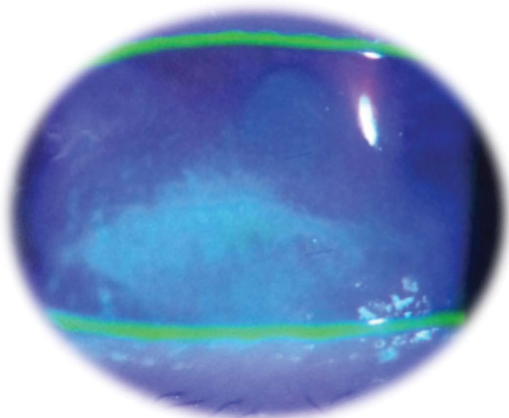


Рис. 4. Полная эпителизация язвенного дефекта роговицы на фоне возобновленной противогерпетической терапии

Fig. 4. Complete epithelialization of corneal ulcer defect on the background of renewed antiherpetic therapy

Валацикловир был заменен на фамцикловир в дозе 1,5 г в сутки (500 мг 3 раза в день). Еще через три дня столь длительно существовавший язвенный дефект полностью закрылся, противовирусная терапия продолжена в той же дозе до 10 дней с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы по достижении купирования основных симптомов. По мере выздоровления полностью восстановилась нормальная чувствительность роговицы и конъюнктивы, а на фоне пролонгированной репаративной терапии язвенный дефект полностью эпителизировался, на его месте сформировалось нежное облаковидное помутнение, практически не влияющее на остроту зрения (рис. 4, 5).

В настоящее время наблюдается стабильная ремиссия кератита сроком 2 года. Корнеопротекторная терапия комбинацией ХИЛОПАРИН-КОМОД® и ПАРИН-ПОС® продолжается в постоянном режиме.

Воздействие на все очевидные звенья патогенеза кератита в данном клиническом примере привело к достижению стойкой ремиссии кератита. Ключевыми моментами в изменении лечебной тактики были: 1) вирусологическое обследование; 2) применение адекватных доз системной противогерпетической терапии, 3) отмена предшествующей терапии и включение в схему местного лечения активной репаративной терапии в виде комбинации инстилляций ХИЛОПАРИН-КОМОД® и мази ПАРИН-ПОС®.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вышеприведенный анализ ведения пациентов с тяжелыми герпетическими кератитами/кератоувеитами показал, что основными причинами, ведущими к формированию затяжного течения, по-видимому, являются:

1) недооценка врачами-офтальмологами вероятности герпетической этиологии кератита/кератоувеита при наличии очаговых (единичных и множественных) дефектов эпителия;

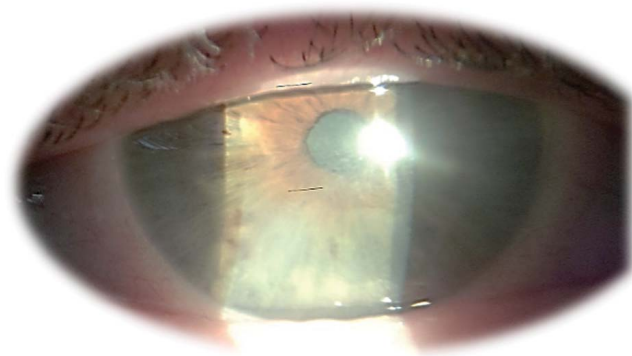


Рис. 5. Облаковидное помутнение на месте язвенного дефекта роговицы

Fig. 5. Delicate blurring at the site of a corneal ulcer defect

2) недооценка роли активной системной продукции герпетических вирусов и, как следствие, отсутствие соответствующего использования адекватной системной противовирусной терапии;

3) недооценка важного значения репаративного компонента местной терапии герпетических кератитов/кератоувеитов.

Наш собственный успешный опыт лечения пациентов с герпетическими кератитами/кератоувеитами затяжного течения позволяет рекомендовать рациональные сроки применения пероральных АН с высокой биодоступностью в дозах, соответствующих стадии течения заболевания вплоть до достижения стабильной ремиссии и пролонгации их применения далее при необходимости. Препараты патогенетической местной терапии (мидриатики, противовоспалительные средства, антибиотики) у данной категории пациентов должны применяться только с позиции целесообразности, по принципу «необходимого минимума». Сроки применения патогенетически ориентированных инстилляций должны определяться длительностью существования симптомов, по мере купирования которых необходима решительная отмена «лишних» препаратов во избежание развития лекарственной токсичности. Терапевтическая схема при герпетическом кератите/кератоувеите уже в активной стадии должна включать местные препараты с репаративным эффектом, способствующие достижению стойкой эпителизации. При постепенном переходе кератита из активной стадии в стадию реконвалесценции роль препаратов, восстанавливающих трофику тканей роговицы, возрастает, а в стадии ремиссии они становятся основой ежедневной слезозаместительной терапии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Чернакова Г.М. — концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала;

Майчук Д.Ю. — научное редактирование;

Клещева Е.А. — техническое редактирование, оформление библиографии;

Лошкарева А.О. — техническое редактирование, подготовка иллюстраций;

Семенова Т.Б. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Robert P.Y., Traccardi I., Adenis J.P., Denis F., Ranger-Rogez S. Multiplex detection of herpesviruses in tear fluid using the "stair primers" PCR method: prospective study of 93 patients. *Journal of medical virology*. 2002;66(4):506–511.
- Миронкова Е.А., Демкин В.В., Слепова О.С., Садохина Т.С., Макаров П.В., Кутушева А.Э. Диагностика и роль ВГЧ-6 инфекции при кератопластике высокого риска. *Российский офтальмологический журнал*. 2012;5(3):30–34. [Mironkova E.A., Demkin V.V., Slepova O.S., Sadokhina T.S., Makarov P.V., Kugusheva A.E. Diagnostics and role of HHV-6 infection in high-risk keratoplasty. *Russian ophthalmological journal = Rossiiskii oftalmologicheskii zhurnal*. 2012;5(3):30–34 (In Russ.)]
- Wilhelmus K.R., Dawson C.R., Barron B.A., Bacchetti P., Gee L., Jones D.B., Kaufman H.E., Sugar J., Hyndiuk R.A., Laibson P.R., Stulting R.D., Asbell P.A. Risk factors for herpes simplex virus epithelial keratitis recurring during treatment of stromal keratitis or iridocyclitis. Herpetic Eye Disease Study Group. *The British journal of ophthalmology*. 1996;80(11):969–972. DOI: 10.1136/bjo.80.11.969
- Kaye S.B., Baker K., Bonshek R., Maseruka H., Grinfeld E., Tullo A., Easty D.L., Hart C.A. Human herpesviruses in the cornea. *The British journal of ophthalmology*. 2000;84(6):563–571. DOI: 10.1136/bjo.84.6.563
- Meyers-Elliott R.H., Chitjian P.A. Immunopathogenesis of corneal inflammation in herpes simplex virus stromal keratitis: role of the polymorphonuclear leukocyte. *Investigative ophthalmology and visual science*. 1981;20(6):784–798.
- Cao T., Xing Y., Yang Y., Mei H. Correlation between matrix metalloproteinase expression and activation of the focal adhesion kinase signaling pathway in herpes stromal keratitis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2014;7(1):280–286. DOI: 10.3892/etm.2013.1407
- Майчук Д.Ю., Лошкарева А.О., Малышева З.Г. Сравнительный анализ эффективности применения богатой тромбоцитами плазмы изолированно или в сочетании с 0,01 % сульфатированными гликозаминогликанами у пациентов с хроническими нарушениями эпителизации роговицы герпетической этиологии. *Офтальмохирургия*. 2017;4:73–79. [Maychuk D.Yu., Loshkareva A.O., Malysheva Z.G. Comparative analysis of platelet rich plasma usage effect in monotherapy or in combination with 0.01 % sulfated glycosaminoglycans in patients with chronic corneal de-epithelialization of herpesvirus etiology. *Ophthalmosurgery = Oftalmokhirurgiya*. 2017;4:73–79. (In Russ.)] DOI: 10.25276/0235-4160-2017-4-73-79
- Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Панова И.Е., Блинова М.И. Влияние нестероидных противовоспалительных глазных капель на клетки эпителия роговицы и конъюнктивы человека в условиях in vitro. *Офтальмология*. 2017;14(3):251–259. [Aleksandrova O.I., Okolov I.N., Khorolskaya Yu.I., Panova I.E., Blinova M.I. Influence of non-steroidal anti-inflammatory eye drops on the epithelium cells of the cornea and conjunctiva in vitro. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2017;14(3):251–259 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-251-259
- Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Панова И.Е., Блинова М.И. Возможности клеточных технологий для рациональной фармакотерапии глазных патологий. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;7:5–7. [Aleksandrova O.I., Okolov I.N., Khorolskaya Yu.I., Panova I.E., Blinova M.I. Opportunities of cellular technologies for rational pharmacotherapy of eye pathologies. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2017;7:5–7 (In Russ.)]
- Тахтаев Ю.В., Хинтуба Т.С., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Александрова О.И., Блинова М.И. Количественная и качественная оценка цитотоксичности антибактериальных глазных капель фторхинолонового ряда in vitro. *Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук*. 2016;2:83–90. [Takhtaev Yu.V., Khintuba T.S., Okolov I.N., Khorolskaya Yu.I., Aleksandrova O.I., Blinova M.I. Quantitative and qualitative assessment of cytotoxicity of antibacterial eye drops of fluoroquinolones in vitro. *Bulletin of education and development of science of the Russian Academy of Natural Sciences = Vestnik obrazovaniya i razvitiya nauki Rossiiskoi akademii estestvennykh nauk*. 2016;2:83–90 (In Russ.)]
- Бржецкий В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный кероз (диагностика, клиника, лечение). СПб.: «Левша. Санкт-Петербург»; 2003. [Brzhetskii V.V., Somov E.E. Cornea-conjunctival xeroses (diagnosis, clinic, treatment). Sankt-Peterburg: "Levsha. Sankt-Peterburg"; 2003 (In Russ.)]
- Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Семенова Т.Б. Клиника, диагностика и терапия герпетического кератита современным этапом: три грани одной проблемы. *Российский офтальмологический журнал*. 2017;10(1):90–97. [Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Semenova T.B. Clinical manifestations, diagnostics and therapy of herpetic keratitis today: three facets of one problem. *Russian ophthalmological journal = Rossiiskii oftalmologicheskii zhurnal*. 2017;10(1):90–97 (In Russ.)]
- Rousseau A., Boutolleau D., Bourcier T., Chiquet C., Weber M., Colin J., Guedry J., M'Garrech M., Bodaghi B., Burrel S., Agut H., Deback C.; HEDGOF (Herpes Eye Disease Group of France), Labetoulle M. Recurrent herpetic keratitis despite antiviral prophylaxis: A virological and pharmacological study. *Antiviral research*. 2017;146:205–212. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.09.013
- Frings A., Schargus M. Recovery From Amiodarone-Induced Cornea Verticillata by Application of Topical Heparin. *Cornea*. 2017 Nov;36(11):1419–1422. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001306.
- Кондашевская М.В. Роль гепарина в иммунных, воспалительных и репаративных процессах. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2012;4:62–69. [Kondashevskaya M.V. The role of heparin in immune processes, inflammation and reparation. *Clinical and experimental morphology = Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2012;4:62–69 (In Russ.)]
- Ito J., Harada N., Nagashima O., Makino F., Usui Y., Yagita H., Okumura K., Dorscheid D.R., Atsuta R., Akiba H., Takahashi K. Wound-induced TGF- β 1 and TGF- β 2 enhance airway epithelial repair via HB-EGF and TGF- α . *Biochemical and biophysical research communications*. 2011;19:412(1):109–114. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.07.054
- Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Слонимский Ю.Б., Слонимский А.Ю., Клещева Е.А., Мезентцева М.В. Новые свойства слезозаменителя, содержащего гепарин, в условиях in vitro (потенциальный противовирусный и противовоспалительный эффект). *Офтальмология*. 2018;15(2):182–188. [Chernakova G.M., Maychuk D.Y., Slonimsky Y.B., Slonimskiy A.Y., Kleshcheva E.A., Mezentseva M.V. New Properties of the Heparin-Containing Drug in vitro (Potential Antiviral and Anti-Inflammatory Effects). *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2018;15(2):182–188 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-2-182-188
- Каспаров А.А. Офтальмогерпес. М.: Медицина, 1994. [Kasparov A.A. *Ophthalmogherpes*. Moscow: Meditsina; 1994 (In Russ.)]
- Майчук Ю.Ф. Вирусные заболевания глаз. М.; 1981. [Maychuk Yu.F. *Viral eye diseases*. Moscow; 1984 (In Russ.)]
- Яни Е.В., Селиверстова К.Е. Консервативное лечение нейротрофических кератитов. *Медицинский совет*. 2017;5:162–166. [Yani E.V., Seliverstova K.E. Conservative treatment of neurotrophic keratitis. *Medical Council = Meditsinskii sovet*. 2017;5:162–166 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-162-166
- Каспарова Е.А., Собкова О.И., Каспарова Е.А., Федоров А.А., Каспаров А.А. Лечебная кератопластика при гнойных язвах роговицы, развившихся на фоне нейротрофического кератита и паралитического лагофтальма. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(5):32–37. [Kasparova Evg.A., Sobkova O.I., Kasparova E.A., Fedorov A.A., Kasparov A.A. Surgical treatment of purulent corneal ulcers in eyes with neurotrophic keratitis and paralytic lagophthalmos. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2017;133(5):32–37 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2017133532-37
- Гулиева М.Г. Сравнительный анализ эффективности применения мягких контактных линз при лечении герпетических нейротрофических язв роговицы. *Офтальмология (Az.)* 2016;1(20):58–62. [Guliyeva M.G. Comparative analysis of efficiency of soft contact lenses in the treatment of herpetic neurotrophic corneal ulcers. *Ophthalmology (Az.) = Oftalmologiya (Az.)* 2016;1(20):58–62 (In Russ.)]
- Holland E.J., Schwartz G.S. Classification of herpes simplex virus keratitis. *Cornea*. 1999;18(2):144–154. DOI: 10.1097/00003226-199903000-00002
- Sacchetti M., Lambiasi A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clinical ophthalmology*. 2014;8:571–579. DOI: 10.2147/OPTh.S45921.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 ООО «Герпетический центр» Российской академии медико-технических наук
 Чернакова Галина Мэлсовна
 кандидат медицинских наук, доцент
 Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
 Мичуринский проспект, 21-6, Москва, 119192, Российская Федерация

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Майчук Дмитрий Юрьевич
 доктор медицинских наук, руководитель терапевтического отдела
 Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 ООО «Герпетический центр» Российской академии медико-технических наук
 Клещева Елена Александровна
 кандидат медицинских наук, ассистент
 ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация
 Мичуринский проспект, 21-6, Москва, 119192, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1392-3432>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Лошкарёва Анастасия Олеговна
 кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник
 Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ООО «Герпетический центр» Российской академии медико-технических наук
 Семенова Татьяна Борисовна
 доктор медицинских наук, профессор, главный врач
 Мичуринский проспект, 21-6, Москва, 119192, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
 Herpetic Center of the Russian Academy of Medical and Technical Sciences
 Chernakova Galina M.
 PhD, Docent
 Beskudnikovsky blvd, 59A, Moscow 127486, Russian Federation
 Michurinsky ave., 21B, Moscow, 119192, Russian Federation

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
 Maychuk Dmitriy Yu.
 MD, Head of Therapy Department
 Beskudnikovsky blvd, 59A, Moscow 127486, Russian Federation

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
 Herpetic Center of the Russian Academy of Medical and Technical Sciences
 Kleshcheva Elena A.
 PhD, assistant
 Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation
 Michurinsky ave., 21B, Moscow, 119192, Russian Federation

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
 Loshkareva Anastasiya O.
 PhD, Research Assistant
 Beskudnikovsky blvd 49A, Moscow 127486, Russian Federation

Herpetic Center of the Russian Academy of Medical and Technical Sciences
 Semenova Tat'yana B.
 MD, professor, chief physician
 Michurinsky ave., 21B, Moscow, 119192, Russian Federation