АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН
ОТДЕЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

М.М. Бикбов, Н.Е. Шевчук,
В.Б. Мальханов, Г.Х. Зайнутдинова

ГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЛАЗ

КЛИНИКА. ДИАГНОСТИКА. ЛЕЧЕНИЕ

Гилем

Уфа-2016

УДК 617.7
ББК 52.6
Г37

Издание осуществлено при содействии Фонда поддержки научных исследований АН РБ

Рецензенты:
Р.А. Азнабаев, доктор медицинских наук, профессор
В.М. Хокканен, доктор медицинских наук, профессор

Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х.

Г37 Герпетические заболевания глаз: Клиника. Диагностика. Лечение. – Уфа: Гилем, Башк. энцикл., 2016. – 168 с.

ISBN 978-5-88185-347-1

В книге освещены значимые аспекты патогенеза, клинико-лабораторной диагностики и лечения различных клинических форм офтальмогерпеса. Материал монографии содержит результаты собственных многолетних клинико-экспериментальных исследований и анализ данных научной литературы. Подробно рассматриваются современные подходы к профилактике рецидивов данного заболевания. Книга иллюстрирована авторскими рисунками и таблицами.

Рекомендуется для врачей-офтальмологов, клинических ординаторов, интернов, студентов медицинских вузов.

УДК 617.7
ББК 52.6

© Бикбов М.М., Шевчук Н.Е.,
Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., 2016
© Издательство «Гилем», НИК
«Башкирская энциклопедия», 2016

ISBN 978-5-88185-347-1

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – адренокортикотропный гормон
АН – аномальные нуклеозиды
АТ к ТГ – антитела к тиреоглобулину
АТ к ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе
ВВО – вирус ветряной оспы
ВПГ – вирус простого герпеса
ГГН – гипофиз-гонады-надпочечники
ГГТ – гипофиз-гонады-щитовидная железа
ГЗО – Herpes Zoster, вирус опоясывающего лишая
ГК – герпетический кератит
ГлК – глюкокортикоиды
ДГК – древовидный герпетический кератит
ИФА – иммуноферментный анализ
КПЭ – картофеля побегов экстракт (панавир)
КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон
КСА – комплементсвязывающий антиген
МНС – главный комплекс гистосовместимости
НК – нуклеиновые кислоты
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
нСПА – недифференцированная спондилоартропатия
ОК – органные культуры
ОНС – острый некроз сетчатки
ОПУ – острый передний увеит
оТ3 – общий трийодтиронин
оТ4 – общий тироксин
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РеА – реактивный артрит
РА – ревматоидный артрит
РАТ – антитела к ранним белкам
РЗ – ревматические заболевания
РПГА – реакция пассивной гемагглютинации
сТ3 – свободный трийодтиронин
сТ4 – свободный тироксин
СПА – спондилоартриты
ТГ – тиреоглобулин
ТТГ – тиреотропин
ЦМВ – цитомегаловирус
ЭГК – экспериментальный герпетический кератит
ЭГКУ – экспериментальный герпетический кератоувеит
аутоАТ к IFN-α – аутоантитела к интерферону-альфа
IFN-α, β, γ – интерферон-альфа, -бета, -гамма
IL – интерлейкин
Ig – иммуноглобулин
HLA – антигены главного комплекса гистосовместимости
LASIK – коррекция зрения при помощи эксимерного лазера
TNF-α, γ – фактор некроза опухоли-альфа, -гамма
VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста

ЭЛЕКТРОННАЯ БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

ПРЕДИСЛОВИЕ

Офтальмогерпес до сих пор остается одной из серьезных медицинских проблем. Социальную значимость данной патологии глаза определяют склонность к рецидивирующему характеру течения, тяжелые исходы с развитием роговичной слепоты, занимающей первое место среди причин инвалидности по потере зрения.

Согласно результатам многочисленных исследований, среди известных на сегодня 8 патогенных для человека видов герпеса наиболее часто орган зрения поражает вирус простого герпеса типа I. Самой распространенной клинической формой офтальмогерпеса является герпетический кератит. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется до 1,5 млн новых случаев кератита, вызванного именно вирусом простого герпеса (J.P. Whitcher et al., 2001; K.J. Looker et al., 2008).

В последнее десятилетие в Республике Башкортостан в общей структуре кератитов наблюдается рост почти в три раза доли вирусных, в основном герпетических, поражений роговицы, что показывает необходимость разработки более эффективных мер по профилактике рецидивов данного заболевания.

В связи с этим нам представилось актуальным обобщить накопленный в течение более 30 лет сотрудниками Уфимского НИИ глазных болезней материал по изучению эпидемиологии и клинических проявлений офтальмогерпеса, вирусологических, иммунологических и морфологических аспектов патогенеза этого заболевания и представить его в данной книге.

Авторы надеются, что представленные современные данные, посвященные вопросам диагностики и лечения офтальмогерпеса, будут интересными и познавательными для практикующих врачей-офтальмологов.

ЧАСТЬ I. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

Глава 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

Офтальмогерпес занимает особое место среди всех герпетических заболеваний человека. Это связано с развитием роговичной слепоты, которая является основной причиной инвалидности по потере зрения (Ю.Ф. Майчук, 2006; А.А. Каспаров, 2005). В России ежегодное число случаев офтальмогерпеса достигает 300–500 тыс., в развитых странах, таких как США, более 500 тыс. (Майчук Ю.Ф., 2000; Мальханов В.Б. с соавт., 2001; Каспаров А.А., 2006; Farooq A.V., Shukla D., 2012).

Наиболее часто поражения органа зрения вызывает вирус простого герпеса типа I (ВПГ-1). Он принадлежит к семейству Herpesviridae подсемейству альфагерпесвирусы, состоит из двухцепочечной ДНК. В это подсемейство также входят ВПГ 2-го типа (ВПГ-2) и вирус ветряной оспы (ВВО). Герпесвирусы могут поражать почти все структуры глаза, но чаще всего роговицу. Герпетический кератит (ГК), в исходе которого формируются роговичные помутнения, считается самой главной причиной инфекционной слепоты.

Одна из серьезных проблем офтальмологии – это в 20–60% случаев рецидивирующее течение герпетической инфекции роговицы. Ежегодные рецидивы офтальмогерпеса возникают у каждого второго, а у каждого пятого больного наблюдается два и более рецидива в год (Баринский И.Ф. и др., 1986).

Поэтому вопросы совершенствования терапии и разработки профилактических мероприятий у больных с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией глаз нашли отражение в представляемой нами книге.

1.1. Классификация герпетических заболеваний глаз

Классификации офтальмогерпеса, известные в РФ, подразделяют его на патогенетические формы: первичный и рецидивирующий (Кацнельсон А.Б., 1969; Каспаров А.А., 1973), а также поражения переднего (поверхностные и глубокие формы) и заднего отделов глаза (Каспаров А.А., 1989), либо охватывают только основные клинические формы заболевания (Майчук Ю.Ф. и соавт., 1973, 1981).

Классификация, предложенная А.В. Кацнельсоном (1969), учитывает не только локализацию, но и период поражений глаза герпетической инфекцией. Также она

Таблица 1

Классификация герпетических заболеваний глаз (А.Б. Кацнельсон, 1969)

Первичные герпетические заболевания органа зрения
А. Герпес век. Герпетический блефарит
Б. Герпетический конъюнктивит (фолликулярный, пленчатый)
В. Герпетический кератит и кератоконъюнктивит
а) эпителиальный кератит или эпителиоз (ареолярный, звездчатый)
б) субэпителиальный точечный кератит
в) древовидный кератит
г) язвенный кератит
д) глубокий (стромальный) увеакератит
Послепервичные герпетические заболевания
А. Герпес век
Б. Поверхностные формы кератита
а) эпителиальный кератит (ареолярный и звездчатый)
б) субэпителиальный точечный кератит
в) острый и хронический древовидный кератит
г) герпетическая краевая язва роговицы
В. Промежуточные формы кератита
а) метагерпетический (ландкартообразный, амебовидный) кератит
б) гипопион-кератит
Г. Глубокие (стромальные) формы кератита или увеакератита
а) дисковидный кератит (увеакератит) и его варианты
б) глубокий (интерстициальный, стромальный) диффузный увеакератит
в) задний герпес роговицы
Д. Герпетический ирит и иридоциклит
Заболевания, хорошо изученные в эксперименте, но трудно распознаваемые в клинике
А. Герпетический эписклерит и склерит
Б. Хориоидит и хориоретинит
В. Васкулит
Г. Неврит зрительного нерва
Д. Увеаменингоэнцефалит

включает заболевания, герпетическая этиология которых более убедительно была установлена в эксперименте, чем в клинике (табл. 1).

Наиболее полной классификацией, охватывающей как патогенетические (первичный и рецидивирующий), так и клинические (поражения переднего и заднего отдела глаза) варианты герпетической инфекции глаз, является классификация проф. А.А. Каспарова (1973) (табл. 2).

Таблица 2

Классификация герпетической болезни глаз (А.А. Каспаров, 1973)

Патогенетическая форма герпетического поражения глаз	Клиническая форма герпетического поражения глаз
I. Первичный герпес *II. Рецидивирующий герпес*	***I. Поражения переднего отдела глаза*** А. Поверхностные 1. Блефароконъюнктивит, каналикулит 2. Конъюнктивит 3. Точечный (пятнистый) кератит 4. Везикулезный (предревовидный) кератит 5. Древовидный 6. Географический (ландкартообразный, амебовидный) кератит 7. Краевой кератит 8. Рецидивирующая эрозия роговицы 9. Эписклерит Б. Глубокие 1. Стромальный кератит с изъязвлением (метагерпетический, дисковидный) 2. Стромальный кератит без изъязвления (очаговый, дисковидный) 3. Кератоиридоциклит с изъязвлением (метагерпетический, дисковидный, герпетическая язва с гнойной инфильтрацией) 4. Кератоиридоциклит без изъязвления (дисковидный, буллезный, атипичный) 5. Кератоиридоциклит и эписклерит (склерит) 6. Иридоциклит ***II. Поражения заднего отдела глаза*** 1. Хориоретинит 2. Увеит 3. Периваскулит сетчатки, флеботромбоз 4. Неврит зрительного нерва

Ю.Ф. Майчуком (1973) разработана классификация, учитывающая локализацию ВПГ-поражений глаза (табл. 3а). Позже им был представлен сокращенный вариант классификации, который прост и удобен для применения в клинической практике врача-офтальмолога, так как в нем четко определены различные варианты развития офтальмогерпеса (табл. 3б).

Также предложена классификация (В.Б. Мальханов, 1994), в которой учитываются патогенетические формы хронически протекающего офтальмогерпеса, в зависимости от периода его возникновения – внутриутробно или после рождения. В свою очередь, в последнем случае предлагается выделять первичный и рецидивирующий процесс, протекающий с благоприятным или затяжным течением. В данной классификации, помимо известных клинических форм герпеса глаза, также выделены сопутствующие внеглазные заболевания, вызванные герпесвирусами (табл. 4).

Кроме того, существуют классификации герпетических поражений сосудистой оболочки глаза в зависимости от характера клинического течения и локализации воспаления, которые различными авторами описаны в научной литературе по отдельности (Кацнельсон А.А., 1969; Сюняева С.И., 1974; Попова З.С., 1977; Майчук Ю.Ф., 1981; Каспаров А.А., Попова З.С., 1978; Каспаров А.А., 1994, 1997; Holland E.J., Schwartz G.S., 1999; Liesegang T.J., 1999 и др.). Они приведены ниже (табл. 3а, 3б, 4, 5).

Таблица 3 а

Классификация офтальмогерпеса (Ю.Ф. Майчук, 1973)

№	Форма заболевания	Характерные клинические черты
1.	Герпетический дерматит век, блефарит	Появление на различных участках кожи век и по ресничному краю век мелких герпетических пузырьков (реже в виде язвенного блефарита). Высыпанию пузырьков обычно предшествуют общие явления в виде озноба, головной боли, повышения температуры, сопровождаемые местными симптомами в виде зуда, жжения, «дергающей» боли.
2.	Герпетический конъюнктивит	Вялотекущий, склонный к рецидивам конъюнктивит, напоминающий аденовирусный конъюнктивит. Чаще протекает в виде катаральной, фолликулярной или пленчатой форм. Процесс обычно односторонний, сопровождается регионарной аденопатией.
3.	Герпетический кератит эпителиальный: – древовидный (везикулезный, точечный, звездчатый) – картообразный (географический, амебовидный)	В поверхностном эпителиальном слое роговицы появляются мелкие точечные серые инфильтраты, которые, сливаясь, распространяются по ходу нервных волокон роговицы и образуют причудливый инфильтрат в виде ветви дерева. Это наиболее типичная форма эпителиального герпетического кератита. Древовидный инфильтрат распространяется по поверхности и вглубь, в строму роговицы: изъязвляется, принимая характер картообразного помутнения.
4.	Герпетический кератит стромальный: герпетическая язва роговицы – стромальный казеозный кератит – дисковидный кератит	Язва роговицы развивается из поверхностного картообразного кератита в результате распространения процесса в более глубокие слои роговицы. Инфицирование глубоких стромальных слоев роговицы с незначительными эпителиальными повреждениями приводит к образованию казеозного белого инфильтрата. Характеризуется появлением в средних слоях роговицы, в центральной зоне круглого инфильтрата (монетовидной формы) без повреждения поверхностных эпителиальных слоев роговицы. Наиболее часто встречающаяся форма стромального герпетического кератита
5.	Герпетический кератит эндотелиальный	Характеризуется отеком эндотелия и развитием нежной диффузной инфильтрации серого цвета в самых задних слоях оптической зоны роговицы. При продвижении инфильтрата в средние слои роговицы появляются складки десцеметовой оболочки. В эпителии роговицы, соответственно зоне поражения эндотелия, появляются отдельные пузырьки с прозрачным содержимым.

Окончание табл. 3 а

6.	Герпетический увеит: – герпетический кератоувеит (с изъязвлением, без изъязвления) – герпетический ирит, иридоциклит, хориоретинит	Имеются явления кератита, но преобладают изменения со стороны сосудистого тракта. Инфильтраты в строме роговицы различного размера. Могут быть явления буллезного кератоиридоциклита с появлением пузырей и эрозией эпителия. Характеризуется длительным, вялым течением со слабо выраженной перикорнеальной инъекцией, с наличием центрально расположенных преципитатов, плоскими задними синехиями, новообразованными сосудами радужки.
7.	Герпетический неврит	Отмечается инфильтрация соска зрительного нерва и прилегающей сетчатки. Располагаясь в области зрительного нерва, полоски транссудата напоминают картину начинающегося застойного соска. Характеризуется понижением темновой адаптации, нарушениями поля зрения.
8.	Герпетический ретинит	На глазном дне отмечается расширение и извитость сосудов сетчатки, полоски транссудата по ходу сосудов, геморрагии
9.	Герпетическая кератопатия: эпителиопатия и буллезная кератопатия	Представляет собой остаточные явления после перенесенного основного процесса. Характеризуется шероховатостью эпителиального слоя роговицы, приподнятостью эпителия, склонностью к образованию пузырей. Эпителий может периодически отторгаться, образуя эрозии. Отмечается отек и утолщение стромы, отложение пигмента на задней поверхности роговицы, отсутствие или понижение чувствительности. Течение длительное, возможны рецидивы основной формы заболевания, на фоне которого развилась кератопатия. Применение противовирусных препаратов в этот период резко ухудшает состояние роговицы и задерживает выздоровление

Таблица 3 б

Клиническая классификация герпесвирусных поражений глаз (Ю.Ф. Майчук, 1977)

Клинический диагноз	Варианты заболевания
Герпетический дерматит век, блефарит, блефароконъюнктивит	
Герпетический конъюнктивит	
Герпетический кератит эпителиальный	– Древовидный (везикулезный, точечный, звездчатый) – Древовидный с поражением стромы – Картообразный
Герпетический кератит стромальный	– Герпетическая язва роговицы – Дисковидный кератит – Герпетический кератит эндотелиальный – Герпетический кератит с изъязвлением – Герпетический кератоувеит без изъязвления
Герпетический увеит	– Герпетический ирит – Герпетический иридоциклит – Герпетический неврит
Постгерпетическая кератопатия	– Эпителиальная – Буллезная

Таблица 4

Клинико-патогенетическая классификация хронического офтальмогерпеса (В.Б. Мальханов, 1997)

Формы поражения глаза		Сопутствующие внеглазные герпетические заболевания
патогенетическая	клиническая	
1. Врожденный герпес	Микрофтальм, катаракта, ретинопатия	Герпес кожи, слизистых внутренних органов, нервной системы
2. Приобретенный герпес	Герпес кожи век, конъюнктивы, роговицы, сетчатой и сосудистой оболочек, зрительного нерва	
А. Первичный *Б. Рецидивирующий*	А. Благоприятное течение Б. Затяжное течение	

Таблица 5

Клиническая классификация герпетических поражений сосудистого тракта и заднего отдела глазного яблока (В.Б. Мальханов, З.Р. Марванова, Н.Е. Шевчук, 2003)

I. По течению	*а) острые* *б) вялотекущие* *в) первичные* *г) рецидивирующие*
II. По локализации	
А. Передние герпетические увеиты	*1. Изолированный ирит, иридоциклит* *2. Иридоциклит и эндотелиит роговицы* *3. Иридоциклит и задний герпес роговицы с буллезной кератопатией* *4. Кератоувеит без изъязвления и с изъязвлением роговицы* *5. Увеакератит*
Б. Периферический герпетический увеит (parsplanit)	
В. Задние герпетические увеиты и другие поражения заднего отдела герпетической этиологии	*1. Увеаневрит* *2. Хориоидит* *3. Хориоретинит* *4. Периваскулит сетчатки* *5. Флеботромбоз* *6. Окклюзивный артериит* *7. Увеаменингоэнцефалит*

БАШКОРТ ЭНЦИКЛОПЕДИЯҺЫ
БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

Таблица 6

Клиническая классификация герпесвирусных поражений глаз (Федерал. клин. рек-ции «Диагностика и лечение герпетических заболеваний глаз», 2014)

Герпетические поражения век и конъюнктивы	Герпетический дерматит век, блефарит, блефароконъюнктивит, герпетический конъюнктивит
Герпетический кератит эпителиальный	Древовидный (везикулезный, точечный, звездчатый); древовидный с поражением стромы; картообразный
Герпетический кератит стромальный	Герпетическая язва роговицы; герпетический кератоувеит с изъязвлением; герпетический кератоувеит без изъязвления; дисковидный кератит; герпетический кератит эндотелиальный

Основываясь на всех известных в России классификациях офтальмогерпеса, в Федеральных клинических рекомендациях предлагается номенклатура герпесвирусных поражений глаз, максимально приближенная к научной и практической работе (табл. 6), которой в настоящее время и руководствуются офтальмологи нашей страны (Фед. клин. рек-ции, 2014).

1.2. Клинические проявления герпетических заболеваний глаз

Факторы риска развития офтальмогерпеса

Развитию клинических проявлений герпеса глаза могут способствовать самые различные заболевания, включая общие инфекционные болезни, переутомление, переохлаждение, повышенную инсоляцию, беременность, лечение иммунодепрессантами, цитостатиками и препаратами простагландинов, которые снижают реактивность иммунной системы. Кроме того, в ряде случаев это могут быть травмы глаза, оперативные вмешательства, проведение рассасывающей терапии помутнений роговицы, экзогенное инфицирование слизистой оболочки глаза при попадании на нее содержимого пузырьков, образующихся при герпесе на губах или ветряной оспе (у детей в 80% случаев, у новорожденных во время родов от матери, больной генитальным герпесом). Спектр доказанных факторов риска рецидива ГК значительно расширился с внедрением таких современных технологий, как фоторефракционная кератоэктомия, LASIK, лазерная и катарактальная хирургия (Dhaliwal D.K., 2001; Gupta V. et al., 2001; Miyajima S. et al., 2003; Kamburoglu G., Ertan A., 2007; Jain V., Pineda R., 2009). По данным ряда клинико-лабораторных исследований частота реинфекции латентным вирусом может возрастать от 0,5 до 10% случаев после кератопластики (Каспарова Е.А., 2000; Perry H.D., 2002; Pemeyer L., 2002; Zheng X., 2002; Robert P.Y., 2003; Borderie V.M. et al., 2004; Garcia D.D., Farjo Q., Musch D.C. et al., 2007). Установлена провоцирующая роль в развитии ГК препаратов простагландинов, иммунодепрессантов (Kroll D.M., Schuma J.S., 2002; Kothari M.T. et al., 2006; Camras CB., 2000; Kaufman H.E. et al., 2001; Исаков В. с соавт., 2006).

Основной причиной развития герпетического кератита (ГК), по данным стационара Уфимского НИИ глазных болезней, как в прошлые, так и в последние годы, остаются острые респираторные заболевания (ОРЗ). Причем в 2010–2015 годы,

по сравнению с 1974–1984 гг., они более чем в 2 раза чаще становились причиной развития первой атаки ГК (49,0% против 22,6%) (Бикбов М.М. с соавт., 2015).

Изучение факторов риска развития герпетической инфекции глаз, в сравнительном аспекте у мужчин и женщин, выявляет определенные сходства и различия. Так, ОРЗ чаще занимают первое место в риске развития первой атаки ГК в группе больных женского пола (76,0%), чем мужского (47,7%). Напротив, микротравмы роговицы приводят к возникновению первой атаки ГК чаще у мужчин, чем женщин (соответственно в 13,8% и 3,7% случаев). При этом переохлаждения, занимая вторую позицию после ОРЗ, одинаково часто становятся причиной ГК, как мужчин, так и женщин (43,7% и 48,2% случаев соответственно). Прочие факторы риска (стрессы, переутомления, ультрафиолетовое облучение) способствуют развитию ГК лишь в 2,4% случаев.

Переохлаждения чаще являются причиной развития поверхностных форм стромального кератита с изъязвлением, кератоувеита с изъязвлением и без него, а также изолированного иридоциклита, ОРЗ – древовидного и стромального кератита без изъязвления, травма – атипичных форм поверхностного кератита, кератоувеита с изъязвлением и без него, стромального кератита с изъязвлением.

При первой атаке ГК, если в целом различий по частоте поверхностных и глубоких форм не обнаруживается, то среди мужчин чаще отмечаются глубокие формы, а среди женщин – поверхностные (табл. 7).

При рецидиве ГК глубокие формы встречаются в 1,6 раза чаще поверхностных форм. Причем среди мужчин в 2 раза больше лиц с воспалением глубоких слоев роговицы. Такой закономерности у пациенток женского пола нами не обнаружено (табл. 8).

Частота выявления ГК у мужчин выше в возрасте 41–50 и старше 60 лет. Тогда как у женщин отчетливой зависимости от возраста не наблюдается (табл. 9).

При сравнительном анализе частоты ГК в различные годы (1974–1984 и 2011–2013 гг.) у больных стационара обнаруживается тенденция к снижению среди них числа мужчин и повышению – женщин (рис. 1).

Таблица 7

Распределение пациентов мужского и женского пола с ГК в зависимости от глубины и частоты рецидива (по данным стационара ГБУ «Уф НИИ ГБ АН РБ»)

Пол	Формы офтальмогерпеса				Число наблюдений	
	поверхностные		глубокие			
	абс	%	абс	%	абс	%
Первая атака ГК						
Мужской	34	41,5	48	58,5	82	68,3
Женский	24	63,2	14	36,8	38	31,7
Всего	58	48,3	62	51,7	120	100
Рецидив ГК						
Мужской	30	33,0	61	67,0	91	67,9
Женский	22	51,2	21	48,8	43	32,1
Всего	52	38,8	82	61,2	134	100

Таблица 8

Распределение поверхностных и глубоких форм ГК в зависимости от пола пациента, длительности течения и частоты рецидива (по данным стационара ГБУ «Уф НИИ ГБ АН РБ»)

Пол больного	Длительность течения (в днях)	Первая атака				Рецидив				Итого	
		поверхностные		глубокие		поверхностные		глубокие			
		абс.	%	абс	%	абс	%	абс.	%	абс	%
Мужской	до 30	22	25,6	20	23,3	18	20,9	26	30,2	86	49,7
	более 30	12	13,8	28	32,2	12	13,8	35	40,2	87	50,3
Женский	до 30	21	35,6	11	18,6	17	28,8	10	16,9	59	72,8
	более 30	3	13,6	11	50,0	5	22,7	3	13,6	22	27,2
Всего		58	22,8	70	27,6	52	20,5	74	29,1	254	100

Таблица 9

Частота ГК в зависимости от возраста и пола пациентов (по данным стационара ГБУ «Уф НИИ ГБ АН РБ»)

Пол больных	Возраст больных, лет											
	До 20		21–30		31–40		41–50		51–60		Старше 60	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Мужской	8	4,6	18	10,4	29	16,8	47	27,2	24	13,8	47	27,2
Женский	10	12,3	11	13,6	10	12,3	16	19,8	16	19,8	18	22,2
Всего	18	7,1	29	11,4	39	15,3	63	24,8	40	15,7	65	25,6

РЕСПУБЛИКАНСКАЯ БАШКОРТОСТАНСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

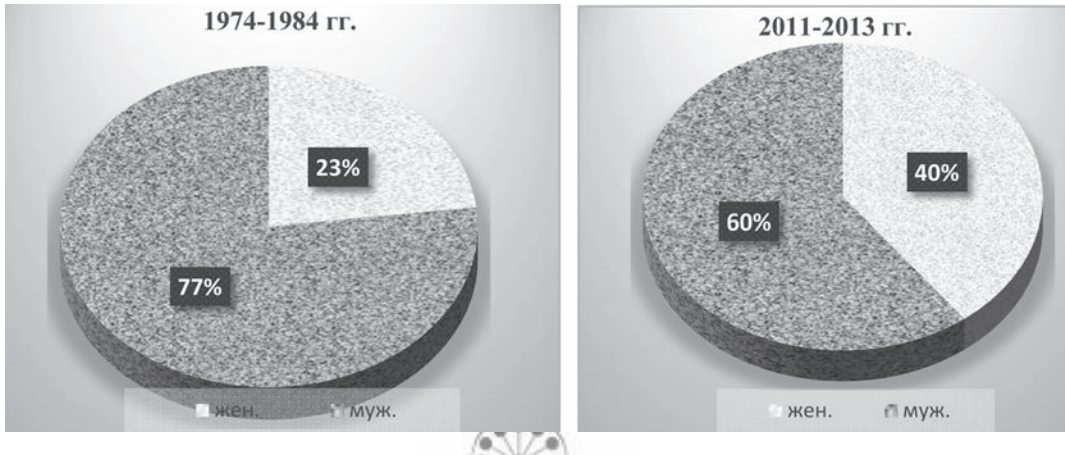


Рис. 1. Распределение больных герпетическим кератитом по полу по данным стационара Уфимского НИИ глазных болезней (1974–1984 и 2011–2013 гг.)

Характеристика основных клинических форм офтальмогерпеса

Как известно, большую часть (свыше 90%) герпетических поражений глаз представляют рецидивирующие или послепервичные формы, возникающие, в основном, в одном глазу. Тогда как первичные поражения глаза данной инфекцией встречаются достаточно редко, не превышая 10% случаев, чаще всего у детей в возрасте до 5 лет и взрослых в возрасте от 16 до 25 лет. Для первичного процесса на роговице характерно преимущественно тяжелое течение, причем клиническая диагностика при отсутствии типичных проявлений в виде древовидного ГК (ДГК) весьма затруднены.

Послепервичный офтальмогерпес, как правило, возникает на фоне латентно протекающей герпетической инфекции у больных, перенесших заболевание ранее, например, в виде герпетических пузырьков на губах, слизистой ротовой полости и т.д., и имеющих нестойкий иммунитет.

Для офтальмогерпеса характерны рецидивы. Причем каждый предыдущий рецидив значительно повышает риск развития следующего. По данным M. Labetoulle et al. (2005), рецидивы кератита наиболее часто встречаются при эпителиальных (56,3%) и стромальных (29,5%) его формах. Чаще рецидивы развиваются, как отмечает ряд исследователей, при поверхностных поражениях роговицы ВПГ типа 1 (44,0%), по сравнению с глубокими формами (20,0%) (Liesegang T.J., 2001; Mikloska Z. et al., 2001).

Клинические симптомы герпетических заболеваний глаз, которые соответствуют конкретным клиническим формам, описаны и систематизированы в многочисленных научных публикациях, в том числе монографиях (Кацнельсон А.Б., 1969; Майчук Ю.Ф., 1981; Farooq A.V., Shukla D., 2012).

Клиническая диагностика герпетических поражений глаза строится на сборе подробного анамнеза, биомикроскопии и офтальмоскопии глаза, а также осмотре кожных покровов и слизистой полости рта и носа, особенно это касается детей, у которых в основном возникает первичное инфицирование.

По данным наших клинико-биомикроскопических исследований, проведенных в стационаре Уф НИИ ГБ у 848 пациентов с различными формами офтальмогерпеса, наиболее часто обнаруживаются блефароспазм (28,5%), отек век (5,8%), гиперемия (55,1%) и отек (6,2%) конъюнктивы век, стушеванность ее сосудистого рисунка (3,9%) и инфильтрация (1,9%), образование фолликулов (7,8%) и сосочков (5,1%), перикорнеальная (21,1%) и смешанная (31,0%) инъекция. Инфильтраты роговицы чаще располагаются вне оптической зоны у большинства больных (72%), реже занимают ее большую часть или всю площадь (15,7%). Частота этих симптомов варьирует в зависимости от формы заболевания (Мальханов В.Б., 1997).

В ряде случаев отмечают наличие отделяемого из конъюнктивальной полости, хемоз (0,7%), лейкоцитарные инфильтраты (0,7%) и единичные петехиальные кровоизлияния (1,5%) в конъюнктиве. Образование фолликулов чаще регистрируют при древовидном герпетическом кератите (ДГК) и точечном кератите, сосочковую гипертрофию – при ДГК и герпетическом кератоувеите с изъязвлением роговицы.

Среди всех клинических форм наиболее часто регистрируются ДГК и герпетический кератоувеит без изъязвления роговой оболочки, реже – краевой кератит, ДГК с поражением стромы и иридоциклит. Воспалительный процесс чаще односторонний (97,6%) и реже – двусторонний (2,4%) (табл. 10).

При характеристике различных клинических форм офтальмогерпеса, которая приводится ниже, за основу нами принята классификация, предложенная в Федеральных клинических рекомендациях (Фед. клин. рек-ции, 2014). Кроме этого, представлено описание не так часто встречающихся форм заболевания, о которых надо знать практикующему врачу.

Таблица 10

Распределение больных по частоте встречаемости различных форм офтальмогерпеса (по данным стационара Уф НИИ ГБ)

Форма офтальмогерпеса	Всего обследовано больных		Двусторонний процесс		Герпетический конъюнктивит	
	абс	%	абс	%	абс	%
Древовидный кератит, в т.ч.:	237	27,9	10	4,2	44	18,6
с поражением стромы	41	4,8	2	4,9	9	22,0
картообразный	55	6,5	2	3,6	11	20,0
Язва роговицы	39	4,6	–	–	2	5,1
Точечный кератит	67	7,9	1	1,5	6	9,0
Краевой кератит	32	3,8	–	–	1	3,1
Стромальный кератит без изъязвления	82	9,7	4	4,9	4	4,9
Стромальный кератит с изъязвлением	50	5,9	1	2,0	2	4,0
Дисковидный кератит	77	9,0	–	–	2	2,6
Кератоувеит без изъязвления	163	19,2	2	1,2	2	1,2
Кератоувеит с изъязвлением	66	7,8	2	3,0	3	4,5
Иридоциклит	35	4,1	–	–	1	2,8
ИТОГО	848	100,0	20	2,4	67	7,9

Поверхностные формы герпетических заболеваний глаз

При диагностике поверхностных форм офтальмогерпеса (Каспаров А.А., Муравьева Т.В.,1972) учитывают наличие следующих основных признаков:

– взаимосвязь поражения глаза с общим заболеванием, сопровождавшимся лихорадкой;
– наличие сопутствующих герпетических высыпаний на коже лица и слизистой губ;
– частые рецидивы заболевания;
– снижение чувствительности роговицы;
– наличие невралгических болей по ходу первой ветви тройничного нерва;
– безуспешность антибактериальной терапии.

Среди поверхностных поражений глаза ВПГ выделяют герпес век или **герпетический дерматит**, диагностика которого не вызывает особых затруднений. Данная форма заболевания наиболее часто встречается у детей (Liu S. et al., 2012; Revere K., Davidson S.L., 2013). Обычно высыпанию герпетических пузырьков предшествуют общие явления: озноб, головная боль, возможно повышение температуры тела. Перед появлением везикулезных высыпаний (пузырьков) у больных возникает чувство жжения, зуд. Пузырьки в основном могут располагаться на коже века или в области его краев, которые через несколько дней вскрываются, покрываются корочкой и исчезают, не оставляя на коже рубцов. Рецидив герпетического дерматита век обычно возникает на том же месте. Возникновение кератита на фоне герпетического дерматита способствует диагностике этиологии процесса на роговице. Однако одновременное поражение ВПГ кожи век и роговицы, по данным наших исследований, встречается редко (0,6%) (Мальханов В.Б., 1996).

Герпетический конъюнктивит, по мнению ряда офтальмологов, встречается чаще, чем его диагностируют (Каспаров А.А., Муравьева Т.В. и др., 1972; Brown H.W., 1968; Kaufman H.E., 1988). Как правило, развитие герпетического конъюнктивита происходит после острых респираторных заболеваний. Для него характерно вялое течение и склонность к рецидивам. Обычно отмечается односторонняя регионарная аденопатия, в конъюнктивальной полости отделяемое, складчатость конъюнктивы, хемоз и единичные петехиальные кровоизлияния (рис. 2), у детей – интенсивная фолликулярная реакция. При сочетании конъюнктивита с поражением роговицы отмечается гиперемия конъюнктивы склеры, реже – отек слизистой и стушеванность сосудистого рисунка, инфильтрация, образование фолликулов и сосочков (Бикбов М.М. с соавт., 2015).

Причиной поражения конъюнктивы, в основном, становится ВПГ типа 1. У новорожденных инфицирование глазной поверхности ВПГ типа 2 может происходить через родовые пути матери, зараженной данным вирусом. Герпетический конъюнктивит подразделяют на катаральный, фолликулярный и пленчатый, которые по клиническому течению могут быть сходны с аденовирусным процессом в конъюнктиве.

Воспаление конъюнктивы в 73% случаев сопровождает послепервичный герпес глаза (Сюняева С.И., 1974), причем чаще при древовидном, метагерпетическом и глубоком стромальном кератите с изъязвлением. Тяжелые его формы характеризуются отеком, диффузной инфильтрацией и гиперемией, уплотнением и утолщением конъюнктивы век, чаще у ресничного края. В устьях мейбомиевых желез скапливается сгущенный секрет в виде кистовидных образований. В среднем на 7–10-й день

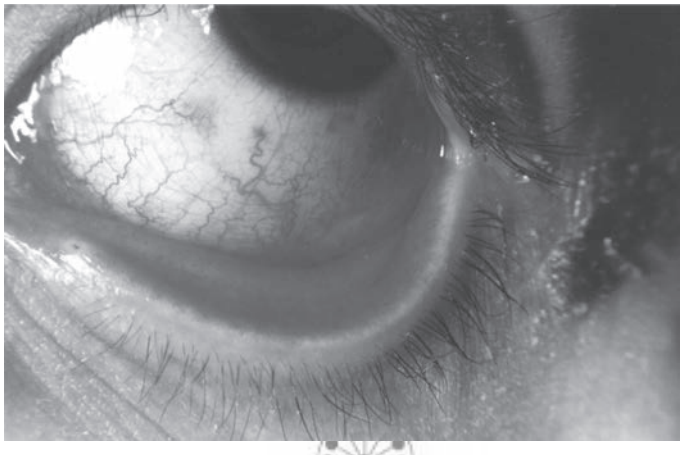


Рис. 2. Герпетический конъюнктивит, дерматит. Инфильтрация и стушеванность рисунка конъюнктивы нижнего века. Образование корочек на месте везикулезных высыпаний на коже у наружного угла глаза

возникают контурированные и несколько выступающие сосочки, иногда на переходных складках – единичные фолликулы. В эпителии, на фоне выраженного отека, могут появляться лейкоцитарные инфильтраты.

Конъюнктивит средней степени тяжести протекает с менее выраженной клиникой воспаления. Однако гистологически определяются выраженные явления пролиферации с глубокими эпителиальными внедрениями, нередко доходящими до претарзального слоя, развивается разрыхление и распад эпителия с появлением вакуольной дистрофии, кариолизиса и лейкоцитарных инфильтратов в межклеточных пространствах. В более глубоких слоях стромы образуется диффузная инфильтрация, а также очаговые инфильтраты, возникающие чаще вокруг долек мейбомиевых желез.

Конъюнктивит легкой степени тяжести характеризуется множеством новообразованных варикозно расширенных сосудов и отсутствием лейкоцитарных инфильтратов.

Поражения конъюнктивы глаза среди больных нередко сочетаются с различными вариантами ДГК (18,6%), чаще всего с герпетической язвой роговицы (20%) (Мальханов В.Б., 1996).

Герпетический поверхностный кератит в 95% случаев является рецидивом, возникшим после первичного инфицирования вследствие активации вируса, который длительное время может оставаться в латентном состоянии в роговице, а также тройничном узле и слезной железе (Майчук Ю.Ф., 2004; Kaufman H.E., 1995, 2005).

Появление мелких эпителиальных и субэпителиальных помутнений на роговице обычно сопровождается развитием умеренно выраженной светобоязни, слезотечения и перикорнеальной инъекции, иногда – невралгических болей по ходу I и II ветвей тройничного нерва. Проявления нейротропности данного вируса обнаруживаются в виде резкого снижения или полного отсутствия чувствительности роговицы на фоне визуализации с помощью щелевой лампы утолщенных четкообразных нервных волокон в ее интерфейсе.

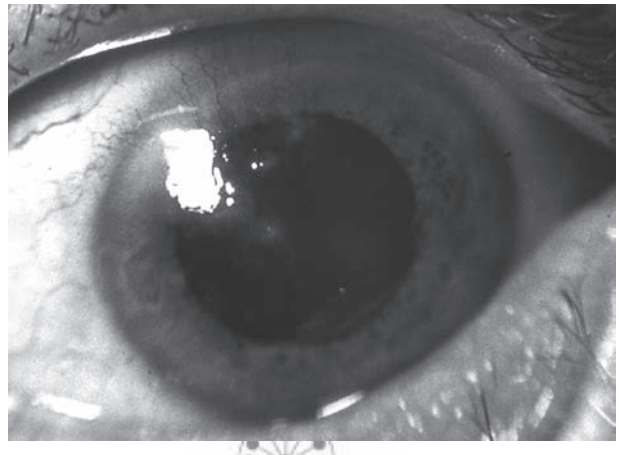


Рис. 3. Везикулезный (преддревовидный) герпетический кератит. В поверхностных слоях роговицы образование герпетических пузырьков, окруженных участками инфильтрации и отека

Поверхностный, или эпителиальный, кератит обычно начинается с отдельных точечных, звездчатых везикулярных инфильтратов, быстро сливающихся и трансформирующихся в ветви дендритной или древовидной формы, которые заканчиваются утолщением в виде луковицы (рис. 3). Картина эпителиального поражения роговицы, в частности базальной мембраны клеток, более четко просматривается при окрашивании красителем флуоресцеином, а применение в качестве красителя бенгальского розового позволяет лучше визуализировать края поврежденных клеток.

Древовидный герпетический кератит (ДГК) выявляется более чем у 1/3 пациентов и в большинстве случаев характеризуется типичным для этого заболевания изменением эпителия роговицы в виде «веточки дерева», локализованным как в оптической зоне (35%), так и вне ее пределов (65%). При изъязвлении и расширении границы древовидного (дендритного) поражения образуется географическая или картообразная язва. Географическая язва может быть дифференцирована от травматической ссадины и нейротрофической кератопатии наличием фестончатых или серпигинозных границ и окрашиванием ее рисунка (Wilhelmus K.R. et al., 1981).

Переход ДГК в две другие формы, с поражением стромы и картообразный – происходит более чем у 40% больных.

Tabery H. (2009) отмечает, что, хотя ДГК считается поверхностной формой офтальмогерпеса, уже на его начальной стадии обнаруживаются поражения стромы роговицы методом бесконтактной фоторегистрации in vivo, окрашенной раствором флюоресцеина натрия или бенгальского розового (рис. 4).

Согласно нашим наблюдениям, ДГК с поражением стромы сопровождается отеком, инфильтрацией эпителия и поверхностных слоев стромы роговицы, появлением преципитатов на эндотелии. У части больных древовидной формой ГК происходит изъязвление, распространяясь по поверхности роговицы и занимая уже большую площадь, а также переходя в строму. При этом древовидная язва имеет вид географической карты (рис. 5). Более чем у трети пациентов с изъязвлением роговицы воспалительный процесс распространяется на строму, которая утолщается, вследствие

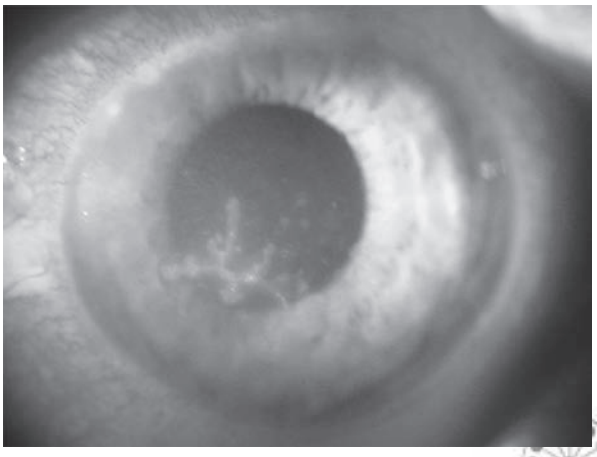
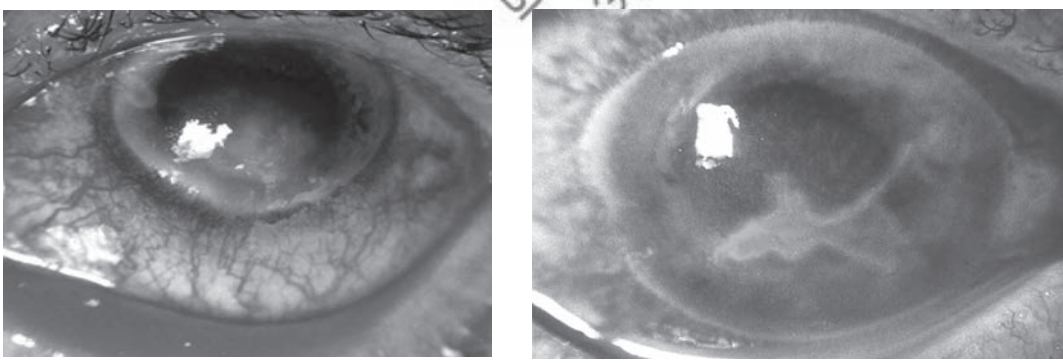


Рис. 4. Древовидный герпетический кератит. Древовидной формы инфильтрат в поверхностных слоях роговицы, прокрашиваемый флуоресцеином

отека и инфильтрации, в 20% случаев появляются складки десцеметовой оболочки. Как показывают проведенные нами исследования, ДГК встречается несколько чаще у мужчин (58,2%), чем у женщин (41,8%). При этом переход ДГК в глубокую его клиническую форму у пациентов мужского пола отмечался нами почти в 3 раза чаще (43,9% против 15,2%).

При ГК в случае отсутствия клинических проявлений выраженного иридоциклита при кератитах на эндотелии роговицы обнаруживаются немногочисленные пылевидные сероватые и пигментированные преципитаты чаще при поверхностных (у 4,5% больных), чем глубоких (у 16,6% больных) его формах.

Кроме того, воспалительный процесс сопровождается новообразованием сосудов в роговице при поверхностных и глубоких (кератите и кератоувеите) формах кератита (соответственно в 7% и 26,9% случаев), в частности, картообразном (15%) и краевом кератите (16%). Явления десцеметита при ДГК и его клинических вариантах отмечаются лишь у небольшого числа пациентов (5,9%) по сравнению с глубокими формами офтальмогерпеса (94,1%).



а *б*

Рис. 5. Герпетический картообразный кератит. Слившиеся везикулы образуют инфильтрат с изъязвлением, окрашивающийся флуоресцеином, в поверхностных слоях роговицы в виде географической карты (*а*, *б*)

Благоприятное (до 30 дней) течение ДГК и его клинических вариантов значительно чаще отмечается среди больных с рецидивирующим характером инфекции, в сравнении с первой атакой (табл. 11).

Атипичные формы поверхностного ГК характеризуются появлением инфильтрации, изъязвления эпителия и поверхностных слоев стромы. В большинстве случаев поражение локализуется вне оптической зоны. При этом отмечают разнообразную форму изъязвления: звездчатую, треугольную, ладьевидную, круглую, прямоугольную, в виде запятой или монеты, небольшого полумесяца и пр.

В научной литературе к нечасто встречающимся случаям офтальмогерпеса относятся рецидивирующий герпетический блефарит у взрослых, хронический конъюнктивит, поражения век эрозивно-язвенного характера, каналикулит, приводящий в исходе заболевания к заращению слезного канальца. Редко наблюдаемой формой ВПГ-обусловленных глазных поражений является эпителиальный точечный кератит, впервые описанный Fuchs E. в 1889 г. под названием «keratitis punctata superficialis».

Глубокие формы офтальмогерпеса

При офтальмогерпесе могут развиваться такие глубокие формы, как стромальный кератит, кератоиридоциклит (кератоувеит), иридоциклит (увеит), хориоидит, васкулит, ретинит и неврит, которые в отличие от ДГК не имеют характерных клинических признаков, поэтому их диагностика представляет наибольшие трудности для офтальмологов.

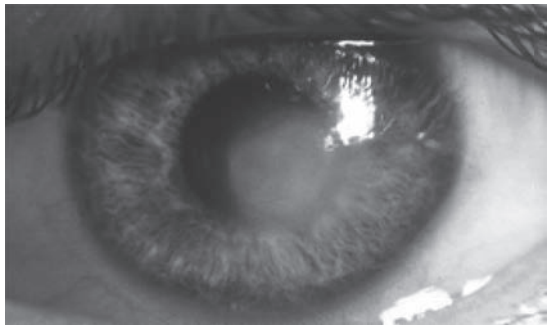
Стромальный ГК составляет примерно 2% от всех форм герпеса глаза, но на его долю приходится 20–48% рецидивов (Liesegang T.J., 1989; Whitcher J.P. et al., 1976; Farooq A.V., Shukla D., 2012). Он может протекать без изъязвления и с изъязвлением роговицы. Эти две формы имеют клинические и патогенетические отличия.

Стромальный ГК без изъязвления представляет собой иммуноопосредованное повреждение тканей, которое часто сопровождается отеком роговицы, вовлечением в воспаление влаги передней камеры и цилиарного тела (Wilhelmus K.R., 1987). В патогенезе иммунных стромальных кератитов до сих пор остается полностью не выясненной роль активной репродукции в клетках ВПГ или его остающихся антигенов, возможно, являющихся стимулом для развития хронического воспаления в роговице, а также при формировании Т-клеточных аутоиммунных реакций (Zhao Z.S. et al., 1998).

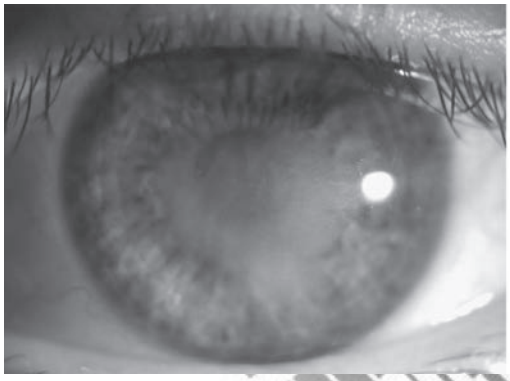
Среди глубоких форм офтальмогерпеса, по нашим данным, наиболее часто наблюдается стромальный ГК без изъязвления (рис. 6 а, б), имеющий очаговую (46,4%) или диффузную форму заболевания (53,6%). В первом случае чаще (83%) формируются один или несколько очаговых стромальных инфильтратов, как правило, округлой формы, в редких случаях они могут иметь форму треугольника или подковы. Однако в большинстве случаев (67%) инфильтрат локализован в оптической зоне на различной глубине, захватывает переднюю или среднюю треть стромы роговицы и не так часто достигает слоев, прилежащих к эндотелию (31%).

Диффузный кератит (рис. 7) характеризуется инфильтрацией и отеком всей стромы роговицы, утолщение которой бывает хорошо заметным при биомикроскопии. Диффузная форма стромального ГК без изъязвления в сочетании с увеитом встречается наиболее часто (более 60% случаев).

а



б



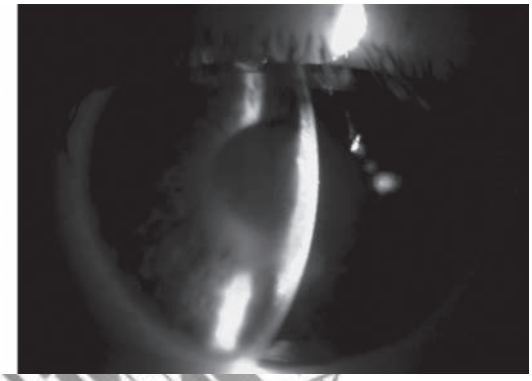


Рис. 6. Герпетический стромальный кератит без изъязвления. В оптической зоне виден одиночный инфильтрат: *а* – с четкими границами в глубоких слоях роговицы; *б* – с вовлечением десцеметовой оболочки на стадии рассасывания

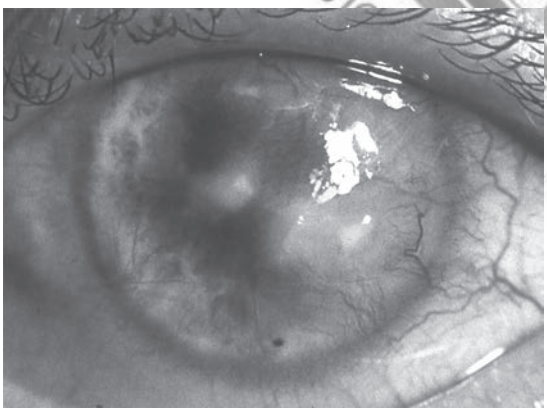


Рис. 7. Герпетический стромальный кератит без изъязвления с поражением сосудистой оболочки глаза. Видны несколько инфильтратов в строме и выраженная васкуляризация роговицы, зрачок неправильной формы, задние синехии

Реже находят один (31%) или несколько (1–6%) очаговых инфильтратов в глубоких слоях стромы, которые в последнем случае ограничиваются лишь эндотелием и прилегающей к нему областью стромы роговицы. Данная форма стромального ГК часто имеет хроническое, рецидивирующее течение. Воспалительный процесс нередко заканчивается рубцеванием, истончением, отложением липидов и неоваскуляризацией стромы, приводящими к тяжелой потере зрения (Giménez F., Suryawanshi A., Rouse B.T., 2013).

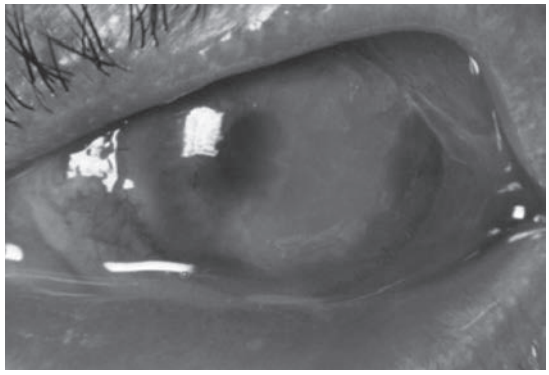


Рис. 8. Стромальный герпетический кератит с изъязвлением. Инфильтрация эпителия и стромы роговицы с изъязвлением, частичная васкуляризация по периферии

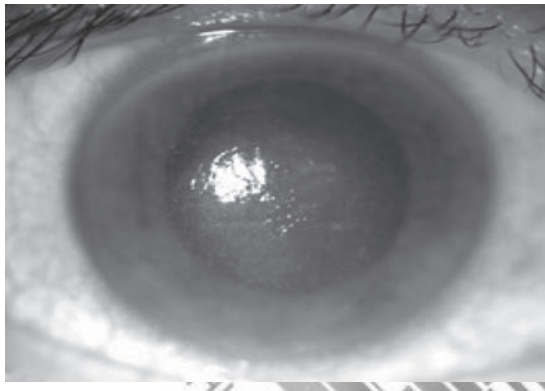


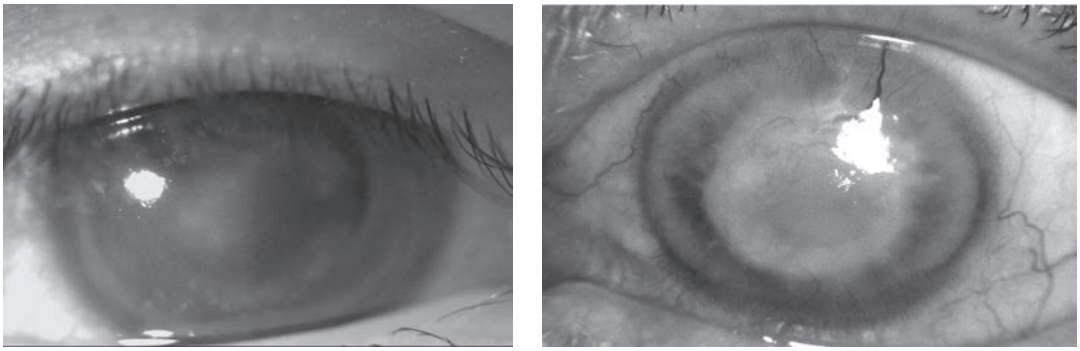
Рис. 9. Стромальный кератит, иридоциклит. Инфильтрат в глубоких слоях роговицы с поверхностным изъязвлением в оптической зоне, десцеметит. На передней сумке хрусталика остатки зрачковой пигментной каймы после разрыва передних синехий

Стромальный герпетический кератит с изъязвлением в основном развивается у пациентов с ослабленным иммунитетом. Эта форма часто возникает на фоне древовидного или ландкартообразного кератита (рис. 8). Нередко в процесс вовлекается радужная оболочка глазного яблока, часто наблюдается васкуляризация роговицы (рис. 9).

Клиническое течение дисковидного кератита почти у трети больных характеризуется присоединением иридоциклита. Как правило, биомикроскопически визуализируется один большой дисковидной формы инфильтрат серовато-белого цвета, хорошо контурированный, расположенный преимущественно в средних и редко – в поверхностных слоях стромы (рис. 10 а, б).

В наших исследованиях в подавляющем большинстве случаев (91%) инфильтрат занимает оптическую зону роговицы. Изъязвление инфильтрата происходит редко (7,8%). В ряде случаев (6,5%) атипичные его формы при дисковидном кератите имеют форму овала, кольца или его фрагмента. Часто наблюдают развитие дистрофического кератита в виде эпителиопатии, когда шероховатость роговицы диффузно прокрашивается флюоресцеином (23,4%), или буллезной кератопатии (10,4%). Одновременно с дисковидным кератитом в эпителии или задних слоях стромы иногда выявляются очаговые инфильтраты меньшего размера (3,9%).

Метод конфокальной микроскопии может быть успешным дополнением стандартного обследования пациентов со стромальным ГК, позволяя достаточно рано выявлять признаки глубокого воспалительного процесса в роговице (рис. 11).



а *б*

Рис. 10. Герпетический дисковидный кератит. Инфильтрат дисковидной формы: *а* – в строме роговицы одновременно видны очаги инфильтрации меньшего размера, на эндотелии роговицы крупные преципитаты; *б* – с васкуляризацией и неровным, фестончатым краем

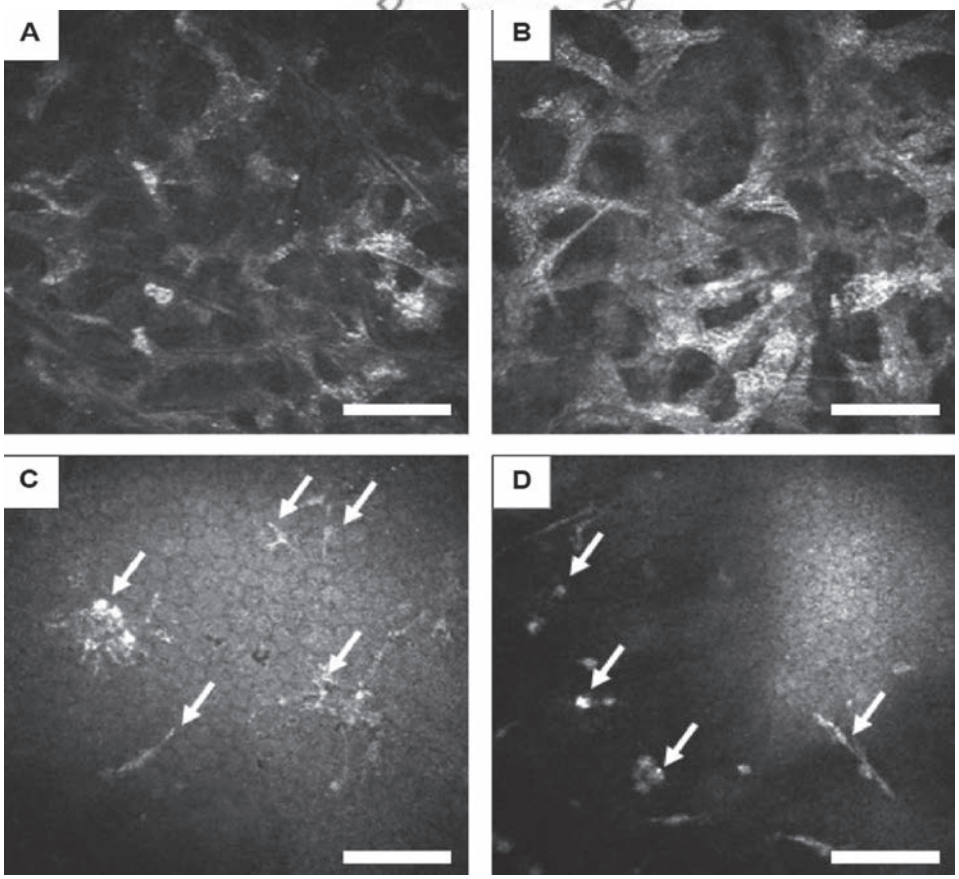


Рис. 11. Данные конфокальной микроскопии роговицы у пациентов со стромальным ГК: A, B – слои стромы с гиперрефлективными кератоцитами в форме сот, обуславливающие отек стромы; C, D – в эндотелии провоспалительные клетки (указаны стрелками). (https://www.dovepress.com/cr_data/article_fulltext/s92000/92517/img/OPTH-92517-F04.jpg)

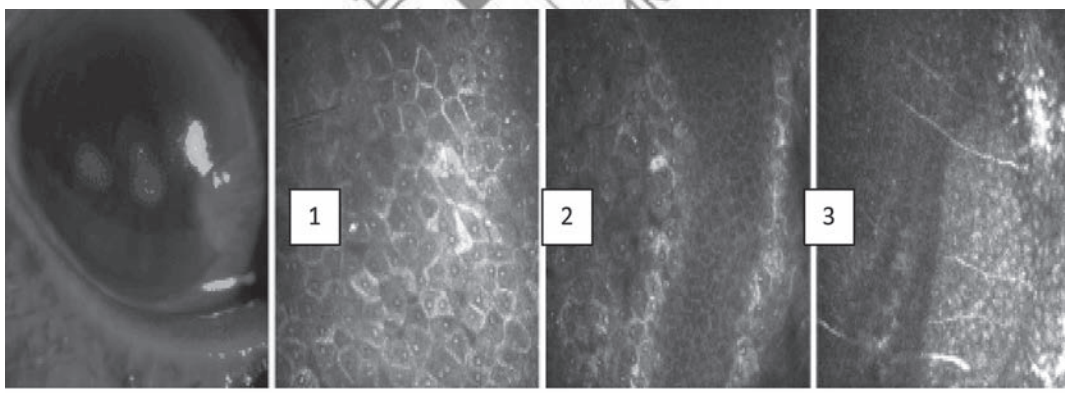
По результатам конфокальной микроскопии офтальмолог может назначать адекватное лечение в более ранние сроки, что значительно улучшает исход заболевания (Hillenaar T. et al., 2012).

В настоящее время данный метод как дополнение к биомикроскопии может быть использован не только для оценки морфологических изменений in vivo у пациентов с ГК, но и при его дифференциальной диагностике. В частности, при дендритных поражениях у пациентов с ГК выявляются гиперрефлективные эпителиальные клетки, искажение их формы и удлинение (рис. 12, 13). В большей части случаев гиперрефлективные депозиты отмечены на средней линии поражения, в строме роговицы эти клетки образуют узор в виде сот. В ряде случаев наблюдаются воспалительные клетки на уровне слоя эндотелиальных клеток (Hillenaar T. et al., 2012; Yokogawa H. et al., 2015).

С помощью статистического анализа результатов конфокальной микроскопии роговицы больных ГК было установлено, что потеря чувствительности роговицы зависит от глубины изменений в волокнах нервных сплетений, находящихся под базальной мембраной (Hamrah P. et al., 2009, 2012).

Стромальный герпетический кератит с изъязвлением, или некротический, является проявлением непосредственного размножения ВПГ в клетках стромы роговицы. Клинически заболевание характеризуется изъязвлением эпителия роговицы, с явлениями некроза и плотной инфильтрации ее стромы (рис. 14, 15). Данная форма ГК часто протекает с вовлечением в воспалительный процесс сосудистой оболочки.

Тяжелое течение воспаления может приводить к истончению роговицы, образованию десцетоцеле (рис. 16) и ее перфорации, что часто требует проведения незамедлительного хирургического вмешательства. Электронно-микроскопическое исследование образцов некротической ткани стромы роговицы позволяет обнаружить у данных пациентов вирионы в кератоцитах, что подтверждает клинический диагноз (D. Brik et al., 1993; Rowe A.M. et al., 2013; Holland E.J., Schwartz G.S., Neff K.D., 2011).



а *б*

Рис. 12. ВПГ-инфекция роговицы. *а* – роговица в свете щелевой лампы; *б* – конфокальная микроскопия: 1 – отек роговицы и потеря эндотелиальных клеток, 2 – нормальные и дегенеративные клетки роговицы, 3 – разрушенные субэпителиальные нервы. http://www.omicsonline.org/articles-images/2155-9570-3-230-g001.html

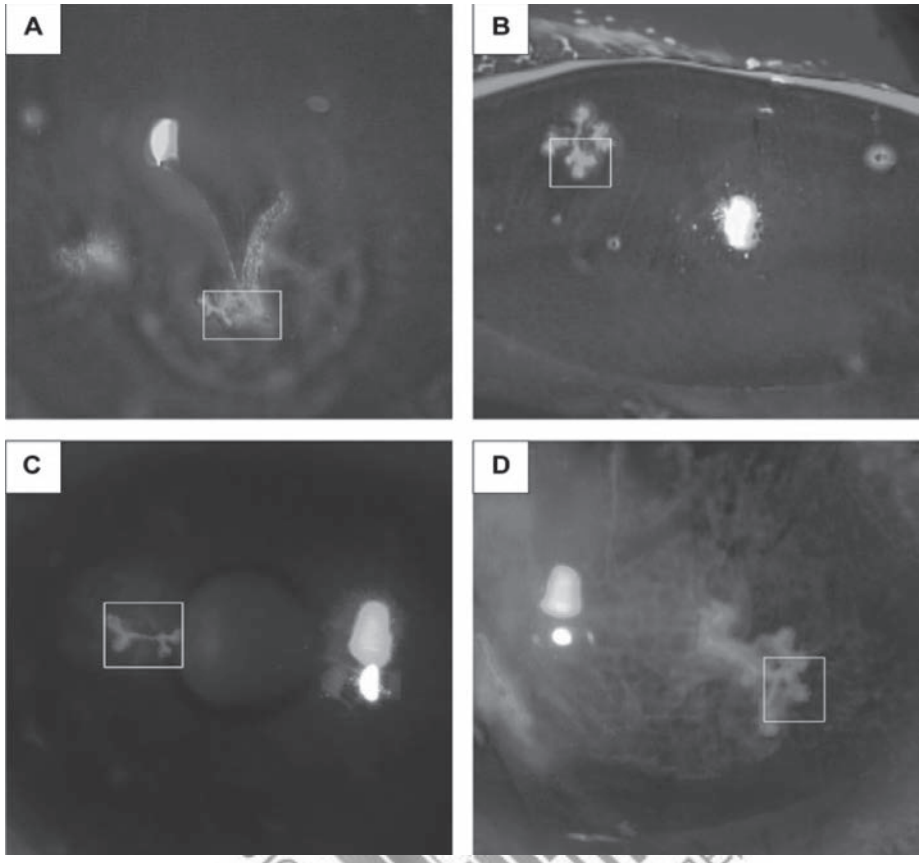


Рис. 13. Свечение антигена ВПГ в роговице при обследовании пациентов с ГК методом конфокальной микроскопии (A-D) (Yokogawa H. et al., 2015). http://www.omicsonline.org/articles-images/2155-9570-3-230-g001.html

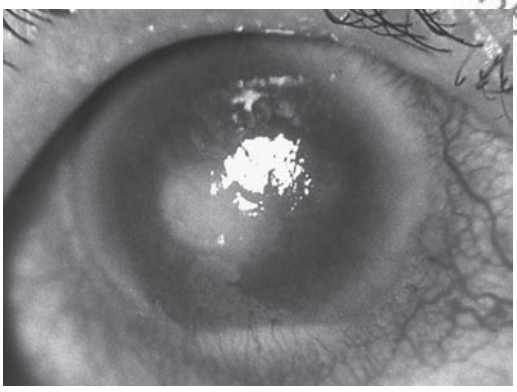


Рис. 14. Герпетический стромальный кератит с изъязвлением роговицы. Инфильтрат в глубоких слоях, периферическая васкуляризация роговицы, гипопион в передней камере

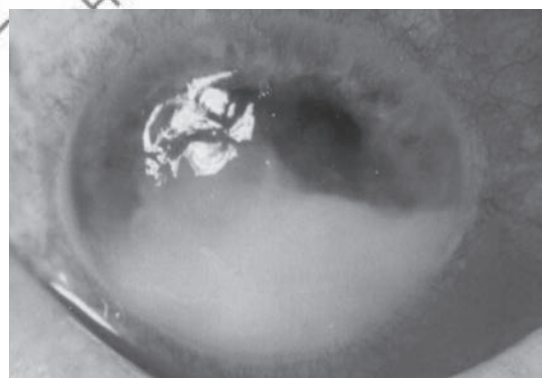


Рис. 15. Герпетический стромальный кератит с изъязвлением роговицы. Инфильтрат в глубоких слоях с изъязвлением, гипопион на ½ передней камеры, рубеоз радужки

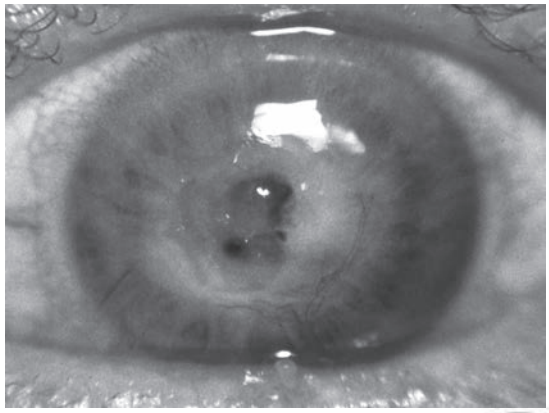


Рис. 16. Герпетический стромальный кератоувеит с изъязвлением. Глубокий инфильтрат в оптической зоне роговицы, осложненный десцеметоцеле, по периферии ее поверхностное изъязвление, частичная васкуляризация

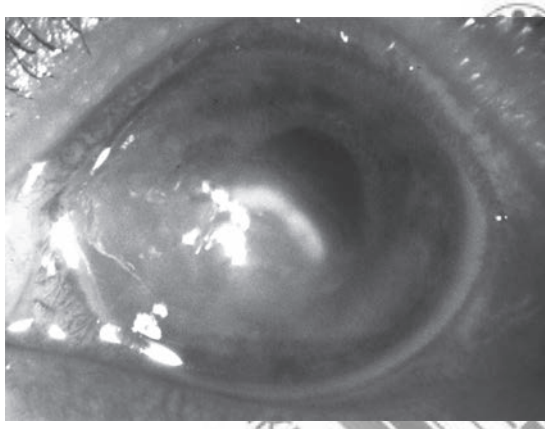


Рис. 17. Герпетический стромальный кератит с изъязвлением, осложненный увеитом. Поверхностное изъязвление на периферии роговицы в сочетании с инфильтрацией в оптической зоне, образование задних синехий

По наблюдениям ряда авторов, при **кератоувеитах** наиболее часто встречается глубокий кератит с изъязвлением (31–40%), атипичный и типичный без четких границ дисковидный кератит с иридоциклитом (23–26%). Несколько реже диагностируют глубокий диффузный кератит с иридоциклитом (19%), глубокий очаговый кератит с иридоциклитом (18%), атипичный (17%), буллезный (14%), а также герпетическую язву с гнойной инфильтрацией роговицы (12%) (Кацнельсон А.Б., Тарасова Л.Н., 1967; Каспаров А.А., 1972; Кацнельсон А.Б., Матвеева Д.Н., 1972).

По нашим данным практически одинаково часто у больных с герпетическим кератоувеитом (рис. 17) встречается ограниченный стромальный инфильтрат с изъязвлением роговицы (45%) и диффузная инфильтрация стромы всей роговицы (55%).

У больных при стромальном ГК с изъязвлением роговицы, как правило (92%), обнаруживают один участок изъязвления над областью ее отека и диффузной инфильтрации. Инфильтрат с изъязвлением может затрагивать оптическую зону или располагаться вне ее, чаще имеет неправильную форму, иногда – полумесяца, подковы, круга, полукруга, редко занимая большую часть роговицы и проминируя над ее поверхностью. Воспалительный процесс сопровождается явлениями отека и утолщения стромы.

Одной из тяжелых разновидностей глубоких форм офтальмогерпеса является **гипопион-кератит, или герпетическая язва с гнойной инфильтрацией** роговицы (рис. 18). Эта форма офтальмогерпеса сопровождается тяжелым поражением стромы

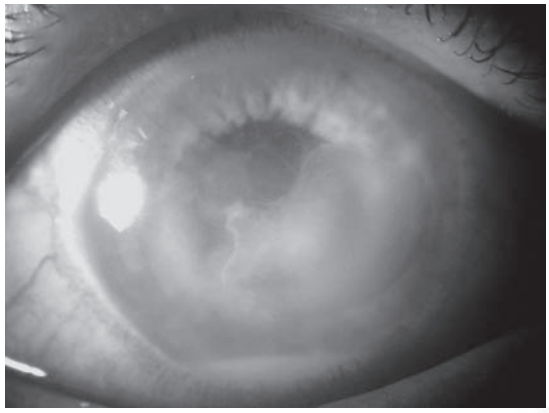
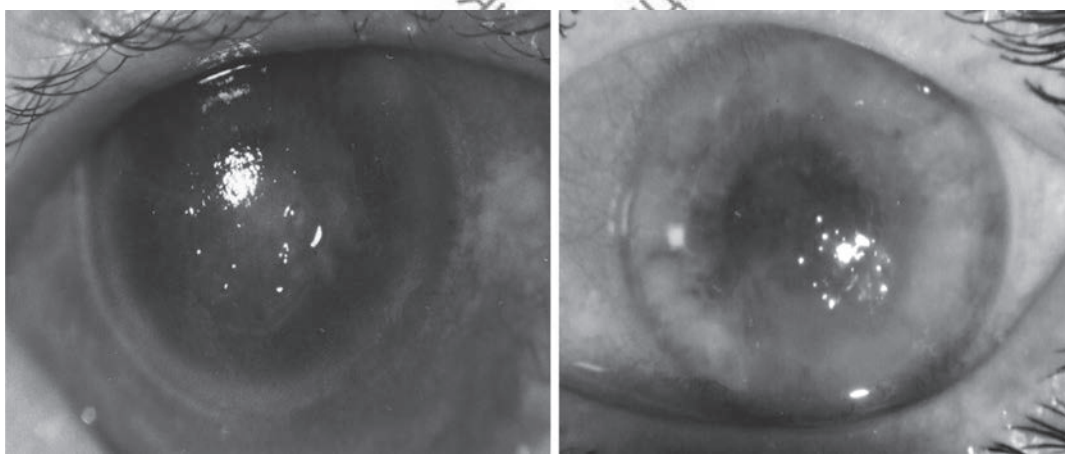


Рис. 18. Герпетическая стромальная язва, осложненная увеитом. На роговице виден полупрозрачный инфильтрат с язвенным дефектом, в передней камере – гипопион, рисунок радужки стушеван, умеренный лекарственный мидриаз

роговицы в виде различного по форме и величине изъязвления. Этиологическая диагностика у половины больных облегчается обнаружением при биомикроскопии древовидных фигур на фоне стромального инфильтрата с глубиной поражения стромы от 1/3 и более. Стромальная язва часто имеет форму «русла реки». В ряде случаев инфильтрат носит гнойный характер, иногда – с разрушением роговицы и десцеметоцеле.

Вялотекущий герпетический кератоувеит характеризуется легкой перикорнеальной инъекцией сосудов, выраженным отеком, шероховатостью эпителия роговицы, иногда буллезной кератопатией, нередко выявляются точечные эпителиальные инфильтраты, грубые складки десцеметовой оболочки, мелкие преципитаты, легкая стушеванность рисунка радужки с изменением ее цвета, нежные единичные задние синехии, полное отсутствие чувствительности роговицы и слабая реакция зрачка на свет.

Увеакератит (иридоциклит + эндотелиит роговицы), или задний герпес роговицы возникает, когда распространение воспалительного процесса происходит с увеального тракта на роговицу (рис. 19 а, б). В этой связи следует заметить, что кратковременный отек эндотелия роговицы наблюдается примерно у трети пациентов



а *б*

Рис. 19. Задний герпес роговицы (*а*, *б*). Смешанная инъекция сосудов глазного яблока, буллез эпителия роговицы, инфильтрат в глубоких слоях стромы

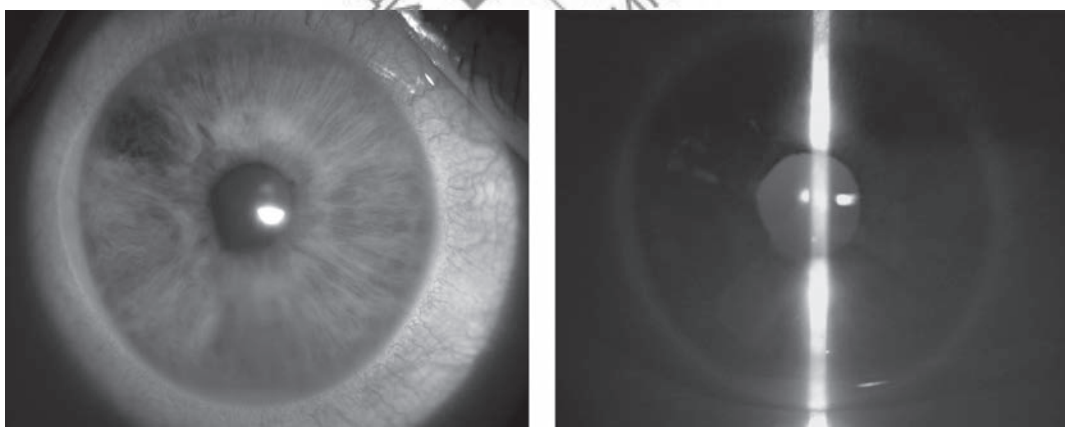
с герпетическим увеитом, реже (в 10% случаев) отмечается эндотелиит с десцеметитом (складки десцеметовой оболочки, отек и инфильтрация роговицы, прилегающей к передней камере и т.д.). Эндотелиальные изменения при герпетическом увеакератите преимущественно обнаруживают вокруг роговичных преципитатов, в половине случаев они сочетаются с транзиторным повышением внутриглазного давления. Число клеток эндотелия уменьшается при эндотелиите на 10–20%. Передние и задние синехии (1–4%), отек, гиперемию, изменение цвета радужки, вторичную гипертензию, помутнение хрусталика и стекловидного тела реже выявляют при увеитах с поражением роговицы, в отличие от изолированных его форм, однако чаще отмечают новообразованные сосуды в радужке.

Достаточно распространенным герпесвирусным поражением переднего отдела глаза человека является **изолированный герпетический иридоциклит (увеит)**, обычно имеющий рецидивирующее течение и часто сопровождающийся преходящим гипертензионным синдромом (рис. 20) (Каспаров А.А., 1972; Кацнельсон А.Б., Матвеева Д.Н., 1972). Следует заметить, что причиной переднего увеита может быть не только ВПГ, но и Herpes Zoster, вирус краснухи, ЦМВ, а их основными осложнениями – катаракта и глаукома (Кричевская Г.И. с соавт., 2000; De Visser L. et al., 2008; Chee S.P. et al., 2008; Wensing B. et al., 2011; Jap A., 2011; Jap A., Chee S.P., 2011; Копаенко А.И., 2012; Зайнутдинова Г.Х., 2012).

У молодых пациентов передний увеит часто протекает хронически, с развитием в дальнейшем ранней катаракты и диффузной атрофии радужки. При этом он может быть чаще связан с вирусом краснухи.

В то время как у больных в пожилом возрасте передний увеит чаще ассоциирован с ВПГ или Herpes Zoster, его течение острое, с развитием задних синехий, секторальной атрофии радужки, отека роговицы и ее инфильтрации (развитие кератита).

Следует отметить, что вероятность развития витриита и очагового хориоретинита наиболее высока при увеите, связанном с вирусом краснухи и Herpes Zoster (Wensing B. et al., 2011).



а *б*

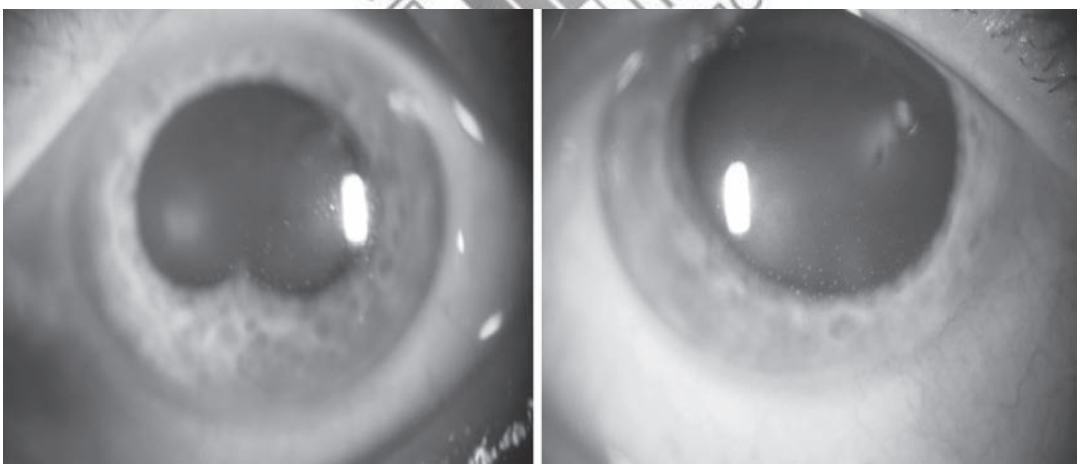
Рис. 20. Герпетический иридоциклит с гипертензионным синдромом: *а* – при прямом освещении видна смешанная инъекция конъюнктивы, в нижнем секторе роговицы – на эндотелии пылевидные преципитаты, отек; *б* – в затемненном поле видны участки секторальной атрофии радужной оболочки, рубеоз

По данным разных авторов, больные с герпетическим иридоциклитом составляют 17–25% (среди них около 5% – с циклитом) от общего числа всех больных с воспалением радужной оболочки глаза (Каспаров А.А., 1994; Мальханов В.Б. с соавт., 2003; Онищенко А.Л., 2004; Gaynor B.D., 2000; Zheng Y.Z., 2010; Копаенко А.И., 2012). Примерно в 20% случаев отмечают двусторонние поражения, из которых 10% случаев связаны с ранее перенесенным древовидным герпетическим кератитом (Сюняева С.И., 1974; Каспаров А.А., 1994). Особенностью переднего увеита в детском возрасте является атипичное развитие патологического процесса, часто хроническое рецидивирующее течение.

Частота встречаемости острых передних увеитов (ОПУ), обусловленных ВПГ, в различных регионах планеты различается и связана с расовой принадлежностью, климатическими условиями проживания и т.д. Герпетические иридоциклиты (увеиты), протекающие изолированно, т.е. без клинической симптоматики со стороны роговицы, представляют значительные трудности для диагностики (рис. 21, 22).

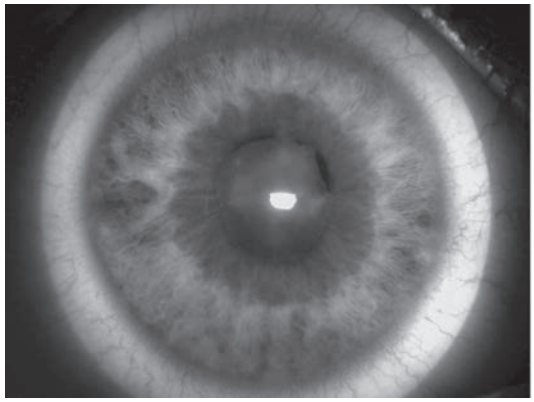
По данным Santos C. (2004), изолированный герпетический увеит (при отсутствии в анамнезе заболевания роговицы) протекает более тяжело по сравнению с увеитом после ранее перенесенного ГК, и чаще может приводить к развитию таких серьезных осложнений, как глаукома. Данная форма офтальмогерпеса чаще возникает у детей и лиц молодого возраста.

По данным ряда авторов, в половине случаев иридоциклиты рецидивируют (Краснов М.Л., Шульпина Н.Б., 1985). Как правило, его развитию предшествуют лихорадка, переохлаждение и появление герпетических высыпаний на коже (в основном лица) и слизистых оболочках. Кроме этого, часто иридоциклит в изолированной форме может возникать в глазу, на котором в прошлом был герпетический кератит (рис. 23, 24). При остро протекающей форме герпетического иридоциклита (увеита) в глазном яблоке возникают резкие боли, отмечают выраженную инъекцию сосудов смешанного характера, фибринозный выпот в переднюю камеру глаза.

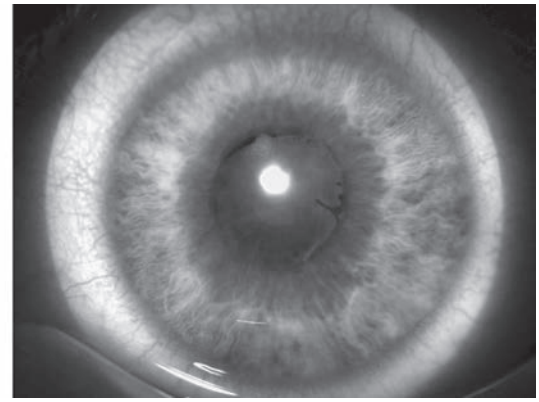


а *б*

Рис. 21. Острый изолированный передний увеит герпетической этиологии: *а* – на эндотелии роговицы мелкие преципитаты, частичный медикаментозный мидриаз, на передней сумке хрусталика остатки пигментной каймы зрачка после неполного разрыва синехий (на 18.30 часах задняя синехия); *б* – на передней сумке хрусталика отпечаток пигментной каймы зрачка после полного разрыва круговых синехий



OD



OS

Рис. 22. Рецидив хронического переднего увеита герпетической этиологии. OU – постгерпетическое помутнение в оптической зоне роговицы, в области зрачка фибринозная пленка, задние остроконечные синехии, частичная окклюзия зрачка

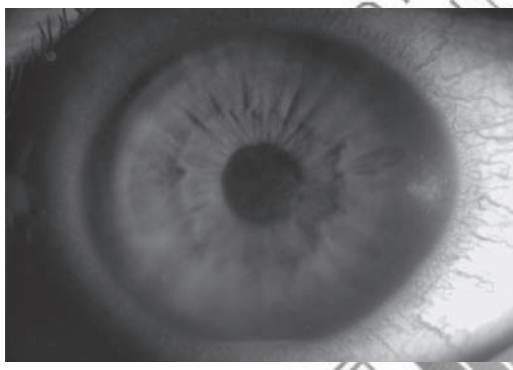


Рис. 23. Острый передний увеит герпетической этиологии. Выраженная перикорнеальная инъекция сосудов, в передней камере гипопион, запотелость эндотелия роговицы

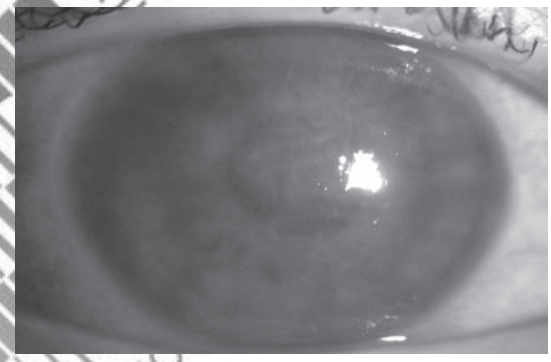


Рис. 24. Острый передний увеит герпетической этиологии. Инъекция сосудов глазного яблока смешанного характера. На роговице старое облачковидное помутнение, на эндотелии – мелкие преципитаты

Появление центрально расположенных крупных «сальных» преципитатов, фибринозных наложений на задней поверхности роговицы, гранулем (герпесвирусного генеза) в радужной оболочке с последующей секторальной атрофией ткани в местах их локализации, которая обесцвечивается и истончается, могут быть отнесены к характерным симптомам герпетического иридоциклита (рис. 25).

Серозные герпетические иридоциклиты могут сопровождаться выраженным отеком роговицы, десцеметитом и высыпанием на эндотелии центра роговицы макроскопических, до 1 мм в диаметре, бляшкообразных и крапчатых преципитатов (рис. 26).

При вялотекущей форме иридоциклита все перечисленные клинические симптомы бывают менее выраженными. В этом случае заболевание протекает без болей в глазу, со слабо выраженной перикорнеальной инъекцией, нередко с наличием сальных преципитатов, изменением цвета радужки, стушеванностью ее рисунка, очаговой атрофией, преимущественно мезодермального слоя в области гранулем, появлением гониосинехий, патологических изменений стекловидного тела и гипертензией (Попова З.С., 1977).

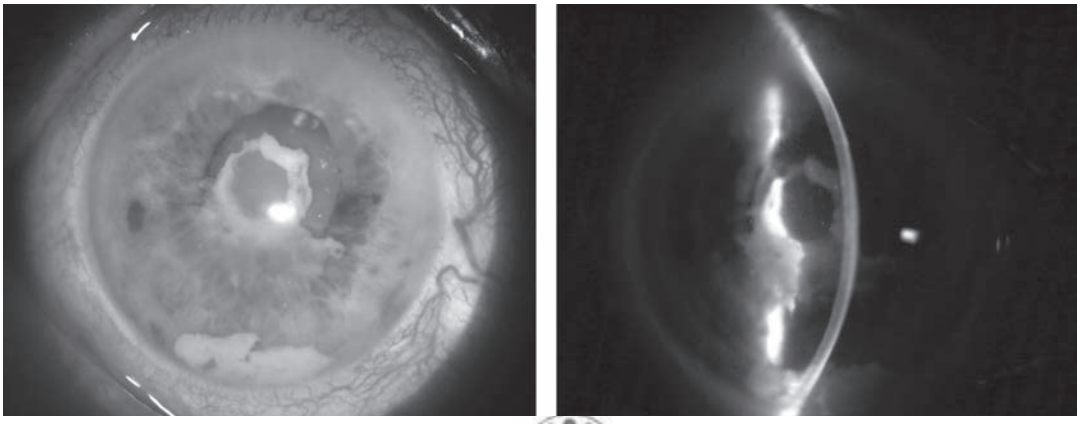


Рис. 25. Острый передний увеит герпетической этиологии. Смешанная инъекция сосудов глазного яблока, фибринозный экссудат в передней камере, зрачок неправильной формы, задние синехии

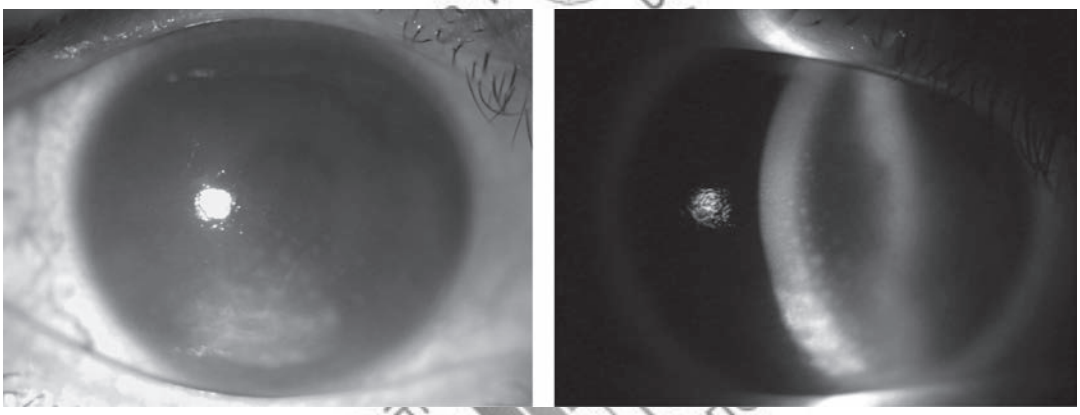


Рис. 26. Острый передний увеит герпетической этиологии, облачковидное помутнение роговицы. В нижнем секторе роговицы облачковидное помутнение роговицы после перенсенного ГК, на эндотелии видны крупные преципитаты

У 2% больных герпетическим увеитом могут возникать геморрагии в передней камере глаза (Сюняева С.И., 1974). В острой фазе увеального воспаления отмечаются такие осложнения, как транзиторная гипертензия, позже – вторичная глаукома и осложненная катаракта (рис. 27) (Кацнельсон А.Б., 1969; Santos C., 2004; Wensing B. et al., 2011; De-la-Torre A. et al., 2016).

Следует отметить, что вторичная глаукома наиболее часто может развиваться не только при герпетическом переднем увеите (20,3%), но и увеите Fuchs (23,3%), увеитах, ассоциированных с HLA-B27 (27,6%) и ювенильным идиопатическим артритом (23,1%) (Al-Rubaie K. et al., 2015).

При вовлечении в воспалительный процесс переднего отдела стекловидного тела, что происходит достаточно часто при увеитах герпесвирусной этиологии, биомикроскопически обнаруживают воспалительные клетки и белковые субстанции. На глазном дне выявляют кистовидный макулярный отек, формирующийся вследствие концентрации интраретинальной жидкости в наружном плексиформном и внутреннем ядерном слоях

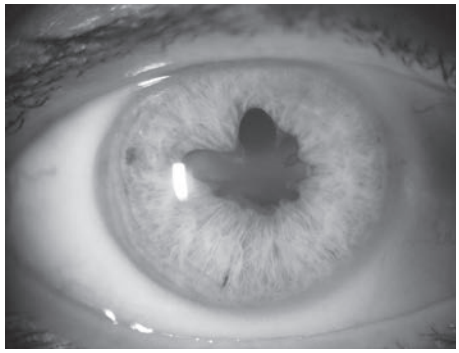


Рис. 27. Хронический передний увеит герпетической этиологии, вторичная глаукома. Осложненная катаракта, колобома радужки на 18.30 часах после лазерной иридэктомии, неполный лекарственный мидриаз, зрачок неправильной формы, задние синехии.

сетчатки, а также гиперемию и отек диска зрительного нерва (папиллит). В исходе воспалительного процесса в задних отделах сосудистого тракта могут наблюдаться отложения пигмента, глиальное перерождение сетчатки, образование неоваскулярных мембран и т.д.

Затяжное (более 2 месяцев) течение офтальмогерпеса может наблюдаться как при поверхностных, так и глубоких формах заболевания. Затяжное течение офтальмогерпеса установлено нами при его поверхностных формах в 48,5% случаев, глубоких – в 64,9%, при первой атаке заболевания – в 67,8%, его рецидиве заболевания – в 49,4% случаев. При затяжном воспалении также возрастает частота постгерпетического трофического кератита, как при поверхностных, так и глубоких формах хронического офтальмогерпеса (соответственно у 25,2% и 32,5% больных). Дистрофический кератит сопровождается эпителиопатией (приподнятость, «истыканность», неровность эпителиального покрова роговицы, ее утолщение) и буллезной кератопатией (образование пузырей). Образование пузырей эпителия роговицы можно связать в ряде случаев с одним из проявлений «заднего» герпеса роговицы (Каспаров А.А.,1972), изъязвления роговицы (у 29,4% и 28,7% больных) и длительно сохраняющейся ее инфильтрации (у 21,4% и 7,6% больных).

Такому течению заболевания могут способствовать токсико-аллергические реакции на лекарственные препараты, нерациональное применение кортикостероидов, осложнение бактериальной инфекцией.

Для ДГК с затяжным течением характерно непрерывно рецидивирующее течение (23,5%), увеличение до 28,6% числа случаев трофического кератита, в том числе эпителиопатии (23,8%) и буллезной кератопатии (4,8%), эрозии или изъязвления (35,7%), поражений стромы (50%), повышения ВГД (7,1%), токсико-аллергических реакций на лекарственные препараты (7,1%). Неблагоприятному течению также способствует проведение кортикостероидной терапии в начале воспаления (9,5%) (табл. 11).

Затяжное течение глубоких форм офтальмогерпеса, в отличие от поверхностных, часто сопровождается развитием бактериальной инфекции (табл. 12). Также при этих формах заболевания учащаются случаи выявления десцеметита.

При герпесвирусных поражениях увеального тракта глаза, особенно изолированных, при диагностике большое значение придается комплексному обследованию пациентов. О герпетической этиологии увеита могут свидетельствовать возникновение воспаления после гриппа, острой респираторной инфекции и других инфекционных заболеваний, наличие поражений роговицы в виде кератита или помутнения роговицы вследствие когда-то перенесенного острого процесса, появление болей по ходу ветвей тройничного нерва, а также герпетических высыпаний на коже век, лба, переносицы и лица. Так, при клиническом обследовании и наблюдении за больными ОПУ неустановленной этиологии постгерпетические помутнения на роговице нами выявлены в 6,9%

Таблица 11

Клиническая характеристика древовидного кератита с затяжным характером течения (n=237)

Клиническое течение	Срок заболевания (в днях)	Число наблюдений		Клиническая форма		Непрерывно рецидивирующее течение	Трофический кератит		Эрозия, язва роговицы	Поражение стромы	Десцеметит	Повышение ВГД	Аллергические проявления	Лечение кортикостероидами в остром периоде
				I атака	рецидив		эпителиопатия	кератопатия						
Благоприятное	До 30	абс	118	41	77	6	17	2	20	21	7	–	2	–
		%	49,8	34,7	65,3	5,1	14,4	16,9	16,9	17,8	5,9		1,7	–
Затяжное	30–60	абс	77	49	28	18	18	–	20,0	16	2	1	1	4
		%	32,5	63,6	36,4	23,4	23,4	–	26,0	20,0	2,6	1,3	1,3	5,2
	Более 60	абс	42	31	11	10	10	2	15	21	5	3	3	4
		%	17,7	73,8	26,2	23,8	23,8	4,8	35,7	50,0	11,9	7,1	7,1	9,5

Таблица 12

Клиническая характеристика глубоких форм офтальмогерпеса с острым и затяжным характером течения (n=438)

Характер течения	Срок болезни, в днях	Число наблюдений		Клиническая форма		Непрерывные рецидивы	Осложнение бакт. инфекцией	Трофический кератит		Изъязвление роговицы		Десцеметит	Повышение ВГД	Явления аллергии	Терапия кортикостеридами
				I атака	рецидив			эпителиопатия	булл. кератопатия	кератоувеит	кератит				
Острый	до 30	абс	152	46	106	–	11	16	4	12	28	17	–	3	2
		%	34,7	30,3	69,7	–	7,2	10,5	2,6	7,9	18,4	11,2	–	2,0	1,3
Затяжной	30–60	абс	154	74	80	2	12	31	14	18	14	46	3	6	5
		%	35,2	48,1	51,9	1,3	7,8	20,1	9,1	11,7	9,1	29,9	1,9	3,9	3,2
	более 60	абс	132	68	64	4	15	33	15	36	14	40	1	6	7
		%	30,1	51,5	48,5	3,0	11,4	25,0	11,4	27,3	10,6	30,3	0,8	4,5	5,3

случаев. Герпетические высыпания на коже век и переносицы до лечения или в процессе проводимой терапии обнаруживали в 30,0%, в носогубной области – в 17,2%, на губах – в 8,3%, на коже и слизистой носа – в 5,0% случаев (Зайнутдинова Г.Х., 2012).

После первого эпизода переднего увеита вероятность его рецидива повышается. Риск развития рецидива остается высоким в течение первых 2 лет. Поэтому именно в эти сроки требуется проведение динамического наблюдения за пациентами (Grunwald L., 2011).

Так как характер симптомов герпетического воспаления переднего отдела сосудистой оболочки глаза, как изолированного, так и в сочетании с ГК может существенно не различаться, мы представляем общую клиническую симптоматику поражений ВПГ увеального тракта у 264 обследованных нами больных (табл.13). Характерным при увеите герпетической этиологии является выявление серозного экссудата на эндотелии роговицы, в передней камере, на передней сумке хрусталика, по зрачковому краю радужки и на ее поверхности. Сочетание экссудата с гипопионом наблюдается в некоторых случаях герпетического кератоувеита. Фибринозный экссудат в области зрачка и на дне передней камеры редко выявляют при изолированном иридоциклите.

Повышение офтальмотонуса, в основном, наблюдается при древовидной язве с иридоциклитом. Задние остроконечные пигментные и плоскостные стромальные синехии выявляются как при переднем изолированном герпетическом увеите, так и сочетающемся с кератитом. Только при древовидной язве с иридоциклитом их образование не отмечено. При наличии задних синехий реакция зрачка на свет либо отсутствует, либо снижается, происходит его деформация и реже его полное зарощение. Рисунок радужной оболочки становится стушеванным, иногда происходит изменение ее цвета. Последний симптом наиболее редко наблюдается при кератоувеите с изъязвлением роговой оболочки и без него и практически не отмечается при древовидной язве, сочетающейся с иридоциклитом. Редко обнаруживается атрофия радужной оболочки, распыление по ее поверхности пигмента, образование гранулемы.

Таблица 13

Клинико-биомикроскопические особенности переднего герпетического изолированного увеита и сочетающегося с кератитом

Клинические симптомы	Частота встречаемости (%)
Диффузный отек эндотелия роговицы	100,0
Полиморфные, чаще сероватые и пигментированные	100,0
Влага передней камеры: помутнение	10,3
гипопион	7,9
Гипопион (при язве роговицы)	26,0
серозный экссудат	12,9
Синехии: передние	4,0
задние пигментные	42,7
задние плоскостные	9,3
деформация зрачка	12,6
полное его зарощение	5,9
Радужка: стушеванность рисунка	33,1
изменение цвета	7,6
новообразованные сосуды	13,2

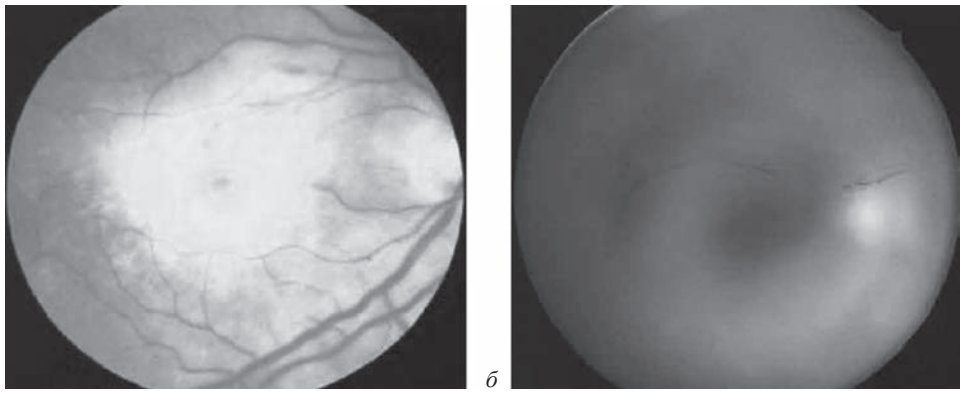
Новообразование сосудов в радужной оболочке отмечается чаще при древовидной язве с иридоциклитом.

Среди редко встречающихся вирусных заболеваний глаза следует отметить **увеаменингоэнцефалит**, первоначально выявленный в эксперименте (Кацнельсон А.Б., 1969), а в последующем описанный при синдроме верхушки орбиты герпетической этиологии. Клинически он сопровождается выраженным воспалительным процессом вокруг задних цилиарных нервов и артерий, что приводит к развитию очаговых некрозов радужки. Распространение герпетической инфекции происходит от гассерова узла к мозговым оболочкам. При этом явления менингоэнцефалита протекают легко и спонтанно исчезают (Kattah J.C., Kennerdell J.S., 1978).

Также редко наблюдается **окклюзионный артериит**, как и увеаменингоэнцефалит, который клинически протекает в виде окклюзии центральной артерии сетчатки или папиллита. Клинический случай, который проявляется резким снижением зрения, отеком диска зрительного нерва и ишемией сетчатки на фоне типичных герпетических высыпаний на коже в области глаза, был описан C. Rossazzaetal (1972). J. Scharfetal (1987) опубликован случай васкулита задних коротких цилиарных артерий с сужением верхней ветви центральной артерии сетчатки без изменения калибра вен, сопровождавшийся концентрическим сужением полей зрения и их выпадением (Rossazzaetal C., 1972; Scharfetal J., 1987).

Герпетический ретинит развивается после распространения ВПГ типа I через сосудистую оболочку глаза, что вызывает хориоретинальную экссудацию, кровоизлияния и серозную отслойку сетчатки.

Острый некроз сетчатки (ОНС), обусловленный вирусом ВПГ, редкая патология, но имеет весьма тяжелое течение с развитием некротизирующего ретинита, причиной которого у пациентов старше 15 лет в основном становится вирус типа 1, а в возрасте младше 15 лет – типа 2. Процесс начинается с характерных изменений в виде признаков переднего гранулематозного витреита и увеита. Позже обнаруживаются клинические признаки периферического периартериита, утолщение хориоидеи, визуализируются бело-желтого цвета мультифокальные инфильтраты на сетчатке, которые, сливаясь между собой, формируют зоны некроза сетчатки, может возникать отек диска зрительного нерва (рис. 28, 29). Длительное время сохраняется высокая острота зрения ввиду позднего поражения заднего полюса сетчатки (Deborah P.L., 2007).



а *б*

Рис. 28. Острый некроз сетчатки: *а* – поражение макулы, *б* – витреит. http://setchatkaglaza.ru/ostryy-nekroz-setchatki-glaza

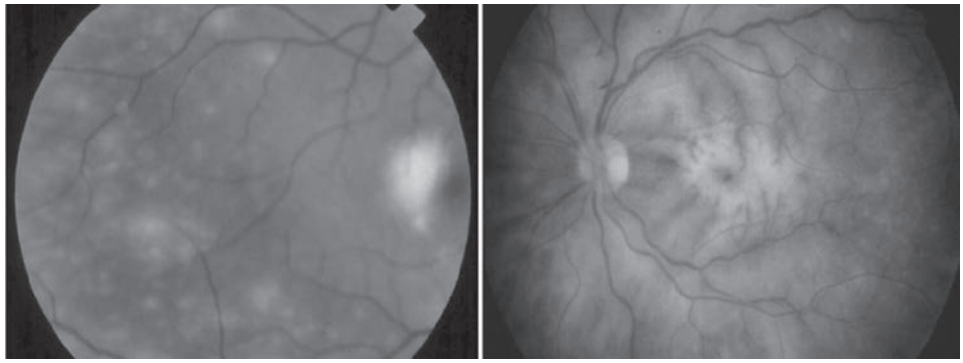


Рис. 29. Острый некроз сетчатки: видны мультифокальные инфильтраты. http://setchatkaglaza.ru/ostryy-nekroz-setchatki-glaza

Дифференциальная клиническая диагностика герпетических заболеваний глаз

Наиболее часто эпителиальную форму ГК приходится дифференцировать с другими инфекционными кератитами, причиной которых может являться, например, аденовирус, вирус ветряной оспы и Эпштейна-Барр, Acanthamoeba, Chlamydia, различные бактерии. Кроме того, причиной эпителиальных изъязвлений могут быть состояния после микротравм, рецидивирующая эрозия, кератопатии нейротрофического генеза, следствие инстилляций бета-блокаторов.

Стромальный ГК без изъязвления роговицы следует дифференцировать от интерстициального кератита другой этиологии, например, сифилитической, либо кератитами, вызванными вирусами ветряной оспы, Эпштейна-Барр, кори, паротита и т.д.

При стромальном ГК с изъязвлением проводят дифференциальную диагностику с бактериальными кератитами, а также обусловленными с грибками и Acanthamoeba, вирусом ветряной оспы, а также кератитами, развивающимися при химических повреждениях роговицы и аутоиммунных заболеваниях.

Кератоувеиты герпетической этиологии различают от кератоувеита другой вирусной этиологии, например, ЦМВ, бактериальной этиологии, а изолированные герпетические иридоциклиты – от синдрома Познера-Шлоссмана, первичной и вторичной глаукомы.

Нередко ВПГ-обусловленный кератит приходится дифференцировать с кератитом, вызванным вирусом Herpes zoster ophtalmicus – ветряной оспы (ВВО) или туберкулезным кератитом. Поражения глаз, вызванные ВВО, как установлено нами, встречаются в 50% случаев в форме конъюнктивита, кератита, иридоциклита, склерита, неврита и атрофии зрительного нерва и т.д., среди них наиболее часто (35–66%) отмечаются роговичные поражения. В отличие от кератита ВПГ, ассоциированный с вирусом Herpes zoster ophtalmicus (ГЗО), в основном, встречается у лиц старше 60 лет (46,9%) и чаще имеет тяжелое течение, крайне редко рецидивируя (Borkar D.S. et al., 2013). Глубокие формы заболевания несколько чаще протекают с гипертензией (до 75%). В клинической диагностике важное значение имеют наличие характерных жалоб: болезненность и невралгические боли в течение нескольких дней перед появлением кожных высыпаний.

Для Herpes zoster-инфекции оболочек глаза характерно развитие внутренней и наружной, реже полной, офтальмоплегии, птоза вследствие отека век, одностороннего экзофтальма, а также чаще нейроретинита, окклюзии центральной артерии сетчатки, реже – пареза и паралича мышц глаза, синдрома Горнера, паралича парасимпатической иннервации, дакриоаденита и др. (Puri L.R. et al., 2011; Othman K. et al., 2016).

При тяжелом течение ГЗО может наблюдаться изъязвление кожи век и роговицы, некроз переднего сегмента, гангрена век и сморщивание глазного яблока. Поражение вирусом Herpes zoster глазодвигательного, а также отводящего нервов, иннервирующих наружные глазные мышцы, приводит к полной офтальмоплегии, сочетающейся с острой нейропатией зрительного нерва и анестезией в области распространения ветвей глазничного нерва с сопутствующим легким и спонтанно исчезающим менингоэнцефалитом, что определяется как синдром верхушки орбиты (Arda H. et al., 2015; Lee C.Y. et al., 2015).

Роговица при Herpes zoster-инфекции вовлекается в процесс обычно спустя 4–7 дней после появления высыпаний на коже. Для изменений на роговице характерны точечные дефекты эпителия в виде пятнистых, линейных, звездчатых и, редко, древовидных элементов. В отличие от кератита, обусловленного ВПГ, ветвления участков пораженного эпителия не тонкие, носят прерывистый характер, повреждения чаще локализуются у лимба, чем в центре, интра- и субэпителиальная инфильтрация выражена меньше. Стромальный кератит протекает без изъязвления, инфильтрат имеет дисковидную форму.

Увеит, вызванный вирусом Herpes zoster, протекает в тяжелой форме, может сочетаться с эписклеритом, паралитическим кератитом и мидриазом. Характеризуется затяжным течением, в ряде случаев сопровождаясь повышением ВГД, отложением на эндотелии небольшого количества пигментированных мелких и средних преципитатов. После высыпаний на коже, спустя 2 месяца, может развиться ретробульбарный неврит, который чаще имеет благоприятное течение, а также центральная хориоретинопатия, ретинит.

При **туберкулезном кератите** чаще, чем при герпетическом, отмечаются боли (соответственно в 76% и 35% случаев), чувство инородного тела в глазу (46% и 12%), его покраснение (91% и 7%), снижение остроты зрения (83% и 19%), при осмотре также чаще обнаруживается блефароспазм (63% и 44%), слезотечение и светобоязнь (83% и 25%), смешанная инъекция конъюнктивы глазного яблока (98% и 55%).

Туберкулезный метастатический (гематогенный) глубокий кератит, в отличие от герпетического, представляет собой один или несколько глубоких инфильтратов, протекает вяло, торпидно, с прогрессирующим нарастанием симптомов воспаления. Диффузное помутнение стромы с глубокой или поверхностной ее васкуляризацией характеризуется присоединением иридоциклита с отложениями крупных преципитатов на эндотелии роговицы (так называемые «странствующие» или «блуждающие туберкулы», содержащие микобактерии туберкулеза). У лимба в эндотелии, десцеметовой оболочке, в глубоких слоях стромы одновременно появляется перифокальное воспаление в виде инфильтрации роговицы с развитием в последующем глубокой васкуляризации (Елисеева В.И. и др., 2004; Хокканен В.М., 2010). Характерно также появление инфильтратов в виде отдельных, не сливающихся между собой интенсивных желтовато-серых помутнений, развитие на эндотелии глубокой

васкуляризации в виде свободно ветвящихся сосудов. При глубоких формах туберкулезного кератита инфильтраты в строме роговицы склонны к слиянию и прорастанию глубокими и поверхностными сосудами, в процесс всегда вовлечена радужка (М.М. Золотарева, 1957).

Фликтенулезный (скрофулезный) кератит характеризуется появлением на роговице (преимущественно в лимбальной зоне) единичной или множественных полупрозрачных фликтен с поверхностными врастающими в нее сосудами (Тарасова Л.Н., Панова И.Е., 2001). *Фликтенулезный паннус* отличается интенсивной васкуляризацией роговицы в виде сегмента с любого участка лимба или по всей ее окружности. Сливающиеся, разной формы и величины инфильтраты делают роговицу диффузно мутной, и выступающие над ее уровнем сосуды придают ей «ржавый» вид (Должич Г.И., 2000).

Для диагностики заболеваний, оценки тяжести и динамики патологического процесса, прогнозирования его течения в медицине успешно применяются математические методы. Нами использован вероятностный метод диагностики кератитов и увеитов на основе независимых клинических признаков и применения формулы Байеса:

$$P(D_i/K) = \frac{P(D_i) \times P(K/D_i)}{P(K)}, \quad (1)$$

где P (Di) – вероятность заболевания (частота встречаемости) с диагнозом Di среди данной группы заболевания; P (K/Di) – вероятность появления комплекса признаков К при диагнозе Di; P(K) – вероятность того, что у больного имеется данный комплекс признаков К.

Для реализации этого метода необходимо знать частоту встречаемости изучаемого заболевания в этиологической структуре этой патологии и основных клинических симптомов. Вычисляют вероятности диагнозов в том случае, когда у больного появляется четыре, в нашем случае, из 19 признаков ($К_1$, $К_2$, $К_3$ … и $К_{19}$), изучаемых кератитов Herpes Zoster, Herpes simplex и туберкулезной этиологии (соответственно заболевания D_1, D_2 и D_3). С помощью диагностической таблицы 14 и формул находят вероятность одного из них.

При наличии у больного симптомов $К_4$, $К_7$, $К_{11}$ и $К_{13}$ (табл. 14) повышается вероятность развития кератита Herpes Zoster этиологии (0,968); $К_1$, $К_7$, $К_{11}$ и $К_{14}$ – туберкулезной (0,987) (табл. 15).

Кроме того, формула Байеса используется нами и с целью дифференциации герпетических увеитов от увеитов токсоплазмозной этиологии. При этом $К_1$, $К_2$, $К_3$ ... $К_{15}$ обозначены как признаки заболевания, а D_1 и D_2 – диагнозы переднего увеита соответственно герпетической и токсоплазмозной этиологии (табл. 16).

Вероятность каждого из двух диагнозов определена вышеописанным способом. Например, при наличии у больного симптомов увеита $К_7$, $К_{10}$, $К_{11}$ и $К_{13}$ наиболее высока вероятность токсоплазмозного увеита (0,95), т.к. вероятность увеита герпетической этиологии значительно ниже (0,01). Если у больного имеются симптомы $К_3$, $К_4$, $К_6$ и $К_9$ – наиболее вероятен (0,96) диагноз увеита герпетической этиологии (табл. 16, 17).

Таблица 14

Параметры вероятностей признаков, используемых при дифференциальной диагностике кератитов с применением формулы Байеса

Вероятность (P) признака (K)	Симптом	Этиология кератита		
		Herpes zoster	Herpes simplex	туберку-лезный
(K_1/D_i)	Инфильтрат в строме роговицы с отеком	0,37	0,49	0,76
$P(K_2/D_i)$	с васкуляризацией		0,27	0,33
$P(K_3/D_i)$	с изъязвлением	0,04	0,30	0,01
$P(K_4/D_i)$	сочетается с увеитом	0,82	0,27	0,24
$P(K_5/D_i)$	Расположение инфильтрата роговицы			
$P(K_6/D_i)$	центральное	0,34	0,61	0,35
$P(K_7/D_i)$	парацентральное	0,66	0,05	0,63
$P(K_8/D_i)$	по всей поверхности	–	0,34	0,02
$P(K_9/D_i)$	Осложнение бактериальной инфекцией	0,03	0,35	0,23
$P(K_{10}/D_i)$	Вторичная глаукома	0,03	0,06	0,02
$P(K_{11}/D_i)$	Течение одностороннее	1,0	0,98	0,65
$P(K_{12}/D_i)$	двустороннее	–	0,02	0,35
$P(K_{13}/D_i)$	Пол: мужчины	0,53	0,73	0,43
$P(K_{14}/D_i)$	женщины	0,47	0,27	0,57
$P(K_{15}/D_i)$	Возраст до 30 лет	0,09	0,17	0,30
$P(K_{16}/D_i)$	31–40 лет	0,09	0,16	0,22
$P(K_{17}/D_i)$	41–50 лет	0,09	0,27	0,19
$P(K_{18}/D_i)$	51–60 лет	0,25	0,27	0,19
$P(K_{19}/D_i)$	более 60 лет	0,47	0,13	0,11
Частота встречаемости P(Di) кератита		0,01	0,5	0,07

Таблица 15

Примеры реализации метода математической диагностики

Признаки	Вероятность кератита		
	Herpes zoster	Herpes simplex	туберкулезной этиологии
$K_4 – K_7 – K_{11} – K_{13}$	0,968	0,291	0,530
$K_1 – K_6 – K_{11} – K_{13}$	0,512	0,991	0,573
$K_1 – K_7 – K_{11} – K_{14}$	0,544	0,473	0,987

РЕПОЗИТОРИЙ БАШКИРСКОЙ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯНЫ

Таблица 16

Параметры вероятностей признаков, используемых при диагностике переднего увеита с применением формулы Байеса

Вероятность (Р) признака (К)	Симптом	Увеит	
		герпетический	токсоплаз-мозный
Р ($К_1$/Di)	Перикорнеальная инъекция глазного яблока	0,52	0,20
Р ($К_2$/Di)	Отек стромы роговицы	0,49	0,20
Р ($К_3$/Di)	Изменения эндотелия роговицы	0,30	0,30
Р ($К_4$/Di)	Помутнение роговицы	0,26	0,15
Р ($К_5$/Di)	Помутнение влаги передней камеры	0,35	0,12
Р ($К_6$/Di)	Серозный экссудат в передней камере	0,29	0,10
Р ($К_7$/Di)	Гипопион в передней камере	0,08	0,10
Р ($К_8$/Di)	Преципитаты на эндотелии роговицы	0,94	0,30
Р ($К_9$/Di)	Задние синехии пигментные	0,61	0,25
Р ($К_{10}$/Di)	плоскостные стромальные	0,02	0,30
Р($К_{11}$/Di)	Заращение и сращение зрачка	0,01	0,15
Р ($К_{12}$/Di)	Радужка: отек, стушеванность рисунка	0,59	0,10
Р ($К_{13}$/Di)	новообразование сосудов	0,08	0,10
Р ($К_{14}$/Di)	Помутнение стекловидного тела	0,33	0,40
Р ($К_{15}$/Di)	Отек макулы и парамакулярной области	0,25	0,35
Частота встречаемости Р (Di) диагноза		0,05	0,01

Таблица 17

Примеры реализации метода математической диагностики

Признаки	Вероятность увеита	
	герпетического	токсоплазмозного
$К_7 – К_{10} – К_{11} – К_{13}$	0,01	0,95
$К_3 – К_4 – К_6 – К_9$	0,96	0,01

$$P(D_1/K) = \frac{0,3 \times 0,26 \times 0,29 \times 0,61}{0,05\times0,3\times0,26\times0,29\times0,6 + 0,05\times0,05\times0,11\times0,14\times0,6 + 0,01\times0,3\times0,15\times0,1\times0,25} = 0,96$$

$$P(D_2/K) = \frac{0,01\times0,3\times0,15\times0,1\times0,25}{0,05\times0,3\times0,26\times0,29\times0,6 + 0,05\times0,05\times0,11\times0,14\times0,6 + 0,01\times0,3\times0,15\times0,1\times0,25} = 0,01$$

Следовательно, применение математических методов с целью дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний глаз расширяет возможности клинической диагностики офтальмогерпеса.

Таким образом, диагностика офтальмогерпеса в практической деятельности врача-офтальмолога в первую очередь основана на персонализированном подходе, включающем изучение клинических симптомов заболевания в комплексе с данными анамнеза и сопуствующей соматической патологии.

Литература

1. *Алимбарова Л.М., Гараев М.М.* Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. – М., 2004. – С. 8–25.

2. *Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Зайнутдинова Г.Х., Матюхина Е.Н.* Анализ динамики некоторых воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза в Республике Башкортостан // Клиническая офтальмология. – 2016. – № 1. – С. 34–39.

3. *Бикбов М.М., Мальханов В.Б., Бабушкин А.Э.* Конъюнктивиты: дифференциальная диагностика и лечение. – М.: Апрель, 2015. – 107 с.

4. *Викулов Г.Х.* Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – Т. 3. – С. 35–40.

5. *Глинских Н.П.* Герпесвирусы человека // Неизвестная эпидемия: герпес. – Смоленск, 1997. – С. 6–19.

6. *Дегтяренко Т.В., Гайдамака Т.Б., Драгомирецкая Е.И.* Особенности иммунологической реактивности организма у больных с различным течением рецидивирующего герпетического кератита // Офтальмологический журнал. – 2000. – № 5. – С. 30–35.

7. *Елисеева В.И., Шевнина Т.В., Шаповалова Т.В., Яловик Т.А., Качан Т.В.* Туберкулезные заболевания глаз: патогенез, клиника, лечение // Медицинские новости. – 2004. – № 5. – С. 51–55.

8. *Ершов Ф.И., Касьянова Н.В., Полонский В.О.* Возможна ли рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ // CONSILIUM MEDICUM, «Инфекции и антимикробная терапия». – 2003. – Т. 5, № 6. – С. 66–59.

9. *Зайнутдинова Г.Х., Артамонова О.В., Мальханов В.Б.* Поражения глаз вирусом опоясывающего лишая // Акт. пробл. офтальм.: сб. науч. тр. – Уфа, 1996. – С. 151–154.

10. *Зайнутдинова Г.Х.* Иммуно-гормональные нарушения при острых передних увеитах, значение для прогноза и терапии: автореферат дисс. … докт. мед. наук. – Уфа, 2012. – 47 с.

11. *Золотарева М.М.* Глазные болезни. – М.: Госиздат., 1957. – 211 с.

12. Информационный бюллетень ВОЗ. – 2016. – № 400.

13. *Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В.* Герпесвирусные инфекции человека. 2-е изд. – СПб: СпецЛит, 2013. – 670 с.

14. *Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М.* Современная терапия герпесвирусных инфекций: руководство для врачей. – СПб.: РМАПО, 2004. – 168 с.

15. *Казаченко М.В.* Клинико-иммунологические особенности и лечение глубоких форм офтальмогерпеса: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1983. – 25 с.

16. *Каспаров А.А.* Клиническая характеристика герпетических кератоиридоциклитов // Вестн. офтальм. – 1972. – № 2.– С. 73–77.

17. *Каспаров А.А.* Клинические особенности диагностики, этиотропное и патогенетическое лечение герпетической болезни глаз: автореф. дисс. … докт. мед. наук. – М., 1972. – 40 с.

18. *Каспаров А.А., Муравьева Т.В., Кричевская Г.И., Виноградова В.Л.* Клинические особенности поверхностных герпетических поражений переднего отдела глаза // Офтальмологический журнал. – 1972. – № 8.– С. 608–611.

19. *Каспаров А.Л.* Клиническая характеристика герпетических кератоиридоциклитов // Вестник офтальм. – 1972. – № 4. – С. 73–77.

20. *Каспаров А.А., Попова З.С.* Принципы терапии вирусных изолированных иридоциклитов // Вирусные заболевания глаз. – М., 1978. – С. 155–157.

21. *Каспаров А.А.* Офтальмогерпес. – М.: Медицина, 1994. – 224 с.

22. *Каспаров А.А.* Лечение герпес-вирусного кератита // Герпес. – 2006. – № 1. – С. 13–19.

23. *Катаргина Л.А.* Этиологическая диагностика и возрастные клинико-иммунологические особенности герпетических кератитов у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1976. – 21 с.

24. *Кацнельсон А.Б., Тарасова Л.Н.* К патогенезу герпетических глубоких кератитов и увеакератитов // Вестник офтальм. – 1967. – № 2. – С. 51–55.

25. *Кацнельсон А.Б.* Герпетические заболевания глаз. – М.: Медицина, 1969. – 104 с.

26. *Кацнельсон А.Б., Матвеева Д.Н.* К этиологической диагностике герпетического иридоциклита и васкулитов сетчатки // Вестник офтальм. – 1972. – № 3. – С. 3–6.

27. *Копаенко А.И.* Эффективность применения ингибиторов провоспалительных цитокинов в комплексном лечении передних эндогенных увеитов, ассоциированных со спондилоартритами // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2012. – Вып. 2. – Т. 110. – С. 127–135.

28. *Краснов М.Л., Шульпина Н.Б.* Терапевтическая офтальмология. – М.: Медицина, 1985. – 577 с.

29. *Кричевская Г.И., Анджелов В.О., Катаргина Л.А., Майчук Ю.Ф.* Диагностика и значение оппортунистических герпес-вирусных инфекций в этиопатогенезе различных заболеваний глаз // Вестн. РАМН. – 2003. – № 5. – С. 21–23.

30. *Кричевская Г.И., Танковский В.Э., Давыдова Г.А.* Особенности цитокинового статуса при генерализованных увеитах, ассоциированных с хроническими инфекциями // Бюллетень СО РА. – 2014. – Т. 34, № 3. – С. 119–123.

31. *Лобзин Ю.В., Финогеев Ю.П., Новицкий С.Н.* Лечение инфекционных больных: учебное пособие. – М., 2003. – 46 с.

32. *Майчук Ю.Ф.* Вирусные заболевания глаз. – М.: Медицина, 1981. – 272 с.

33. *Майчук Ю.Ф., Казаченко М.А.* Ацикловир и ацикловир в сочетании с интерфероном в лечении офтальмогерпеса // Офтальмологический журнал. – 1988. – № 7. – С. 402–405.

34. *Майчук Ю.Ф.* Герпесвирусные заболевания глаз. Неизвестная эпидемия: герпес. – Смоленск: Фармаграфикс, 1997. – С. 62–74.

35. *Майчук Ю.Ф.* Герпетические кератиты // Российский медицинский журнал. – 1998. – № 6. – С. 3–6.

36. *Майчук Ю.Ф.* Успехи и проблемы фармакотерапии инфекционных и аллергических заболеваний глаз // Русский офтальмологический журнал. – 2000. – № 1. – С. 13–15.

37. *Майчук Ю.Ф.* Фармакотерапия воспалительных заболеваний глаз вчера, сегодня, завтра // Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз. – М., 2001. – С. 7–17.

38. *Майчук Ю.Ф.* Селективная противовирусная и иммуномодулирующая терапия при герпетических кератитах // Клинич. медицина. – 2001. – Т. 79, № 9. – С. 70–71.

39. *Мальханов В.Б., Грипасъ И.А.* Вирусемия при офтальмогерпесе: тез. докл. науч. конф. – Чебоксары, 1976. – С. 74–75.

40. *Мальханов В.Б.* Офтальмогерпес: клиника, диагностика, лечение. – Уфа: Гилем, 1994. – 104 с.

41. *Мальханов В.Б.* Офтальмогерпес хронического течения: автореф. дисс. … докт. мед. наук. – Самара, 1997. – 48 с.

42. *Мальханов В.Б., Кудоярова Э.Г., Бабушкин А.Э.* Изучение динамики некоторых воспалительных заболеваний глаз в Республике Башкортостан // Проблемы офтальмологии: итоги и перспективы развития. – № 2. – М., 2001. – С. 223–228.

43. *Мальханов В.Б, Шевчук Н.Е., Марванова З.Р.* Количественная характеристика субпопуляций лимфоцитов крови при офтальмогерпесе // Вопросы вирусологии. – 2003. – № 3. – С. 38–41.

44. *Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е.* Роль герпетических инфекций при передних эндогенных увеитах и оптимизация серологической диагностики // Российский офтальмологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 46–50.

45. Национальное руководство по глаукоме (путеводитель) для поликлинических врачей / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Щуко. – Изд. 1. – М., 2008. – 135 с.

46. *Онищенко А.Л., Савиных В.И.* Этиологическая структура эндогенных увеитов // Бюлл. Вост.-Сиб. Науч. центра СО РАМН. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 114–117.

47. *Попова З.С.* Клинико-морфологическое изучение герпетической болезни глаз: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1977. – 20 с.

48. *Сюняева С.И.* Некоторые клинико-морфологические особенности и лечение герпетических заболеваний глаз: автореферат дисс. … канд. мед наук. – Уфа, 1974. – 21 с.

49. *Тарасова Л.Н., Панова И.Е.* Туберкулезные поражения глаз: патогенез, новые пути повышения эффективности диагностики и лечения. – Челябинск: Челябинский Дом печати, 2001. – 136 с.

50. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение герпетических заболеваний глаз» / Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». – М., 2014. – С. 21.

51. *Хокканен В.М.* Туберкулез глаз: этиология, патогенез, клиническая картина: учебное пособие. – СПб, 2010. – 24 с.

52. *Храмова Н.С., Казмирчук В.Е.* Офтальмогерпес: взгляд клинического иммунолога // «Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология». – 2007. – № 10.

53. *Хрянин А.А., Корниенко М.В., Титенко А.В.* Эпидемиологические особенности герпесвирусной инфекции: многолетние тенденции // Медицина и образование Сибири. – 2015. – № 3. – С. 24–26.

54. *Al-Rubaie K., Al-Dhahri H., Al-Fawaz A. et al.* Incidence and Risk Factors for Developing Glaucoma Among Patients with Uveitis in a University-based Tertiary Referral Center in Riyadh, Saudi Arabia // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2015. – Vol. 15. – P. 1–8.

55. *Arda H., Mirza E., Gumus K., Oner A., Karakucuk S., Sırakaya E.* Orbital apex syndrome in herpes zoster ophthalmicus // Case Rep. Ophthalmol. Med. – 2015. – Vol. 15. – P. 33. doi: 10.1155/2012/854503.

56. *Borderie V.M., Meritet J.F., Bourcier T. et al.* Culture-proven herpetic keratitis after penetrating keratoplasty in patients with no previas history of herpes diseases // Cornea. – 2004. – No 2. – P. 118–124.

57. *Borkar D.S., Tham V.M., Esterberg E. et al.* Incidence of herpes zoster ophthalmicus: results from the pacific ocular inflammation study // Ophthalmology. – 2013. – Vol. 120, No 3. – P. 451–456. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.007.

58. *Brik D., Dunkel E., Pavan-Langston D.* Persistent herpes simplex virus in the corneal stroma despite topical and systemic antiviral therapy // Arch. Ophthalmol. – 1993. – Vol. 111. – P. 522.

59. *De-la-Torre A., Valdes-Camacho J., Foster C.S.* Bilateral Herpes Simplex Uveitis: Review of the Literature and Own Reports // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2016. – Vol. 22. – P. 1–6.

60. *Deborah P.L.* Manual of Ocular Diagnosis and Therapy. Publisher: Lippincott Williams&Wilkins. – Edition: 6 th Edition. ISBN: 978-0-7817-6512-1, 0-7817-6512-9. – 2007. – P. 528.

61. *Deschenes J., Murray P.I., Rao N.A., Nussenblatt R.B.* International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis // Ocul Immunol Inflamm. – 2008. – Vol. 16, No 1. – P. 1–2. doi: 10.1080/09273940801899822.

62. *De Visser L., Braakenburg A., Rothova A., de Boer J.H.* Rubella virus-associated uveitis: clinical manifestations and visual prognosis. // Am J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 146, No 2. – P. 292–297. doi: 10.1016/j.ajo.

63. *Dhaliwal D.K., Romanowski E.G., Yates K.A. et al.* Valacyclovir inhibition of recovery of ocular herpes simplex virus type 1 after experimental reactivation by laser in situ keratomileusis // J Cataract Refract Surg. – 2001. – Vol. 27, No 8. – P. 1288–1293.

64. *Chee S.P., Jap A.* Presumed fuchs heterochromic iridocyclitis and Posner-Schlossman syndrome: comparison of cytomegalovirus-positive and negative eyes // Am. J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 146, No 6. – P. 883–9.e1. doi: 10.1016/j.ajo.

65. *Gaynor B.D. Margolis T.P., Cunningham E.T.* Advances in diagnosis and management of herpetic uveitis // Int. Ophthalmol. Clin. – 2000. – Vol. 40, No 2. – P. 85–109.

66. *Garcia D.D., Farjo Q., Musch D.C. et al.* Effect of prophylactic oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis // Cornea. – 2007. – Vol. 26. – P. 930–934.

67. *Giménez F., Suryawanshi A., Rouse B.T.* Pathogenesis of herpes stromal keratitis – a focus on corneal neovascularization. Prog Retin Eye Res. – 2013. – Vol. 33. – P. 1–9.

68. *Grunwald L., Newcomb C.W., Daniel E. et al.* Risk of relaps ein primary acute anterior uveitis. Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118. – P. 1911–1915.

69. *Gupta V., Dada T., Vajpayee R.B. et al.* Polymicrobial keratitis after laser in situ keratomileusis // J Refract Surg. – 2001. – Vol. 17, No 2. – P. 147–148.

70. *Farooq A.V., Shukla D.* Herpes Simplex Epithelial and Stromal Keratitis: An Epidemiologic Update // Surv. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 57, No 5. – P. 448–462.

71. *Hamrah P., Pavan-Langston D., Dana R.* Herpes simplex keratitis and dendritic cells at the crossroads: lessons from the past and a view into the future // Int. Ophthalmol. Clin. – 2009. – Vol. 49, No 1. – P. 53–62. doi: 10.1097/IIO.0b013e3181924dd8.

72. *Hamrah P., Sahin A., Dastjerdi M.H. et al.* Cellular changes of the corneal epithelium and stroma in herpes simplex keratitis: an in vivo confocal microscopy study // Ophthalmology. – 2012. – Vol. 119, No 9. – P. 1791–1797. doi: 10.1016/j.ophtha.

73. *Hillenaar T., van Cleynenbreugel H., Verjans G.M., Wubbels R.J., Remeijer L.* Monitoring the inflammatory process in herpetic stromal keratitis: the role of in vivo confocal microscopy // Ophthalmology. – 2012. – Vol. 119, No 6. – P. 1102–1110.

74. *Hsiao C.H., Yeung L., Yeh L.K. et al.* Pediatric herpes simplex virus keratitis // Cornea. – 2009. – Vol. 28, No 3. – P. 249–253. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181839aee.

75. *Holland E.J., Schwartz G.S., Neff K.D.* Herpes Simplex Keratitis. Cornea-Fundamentals, diagnosis and Managament. In: Jay H Krachmer, M.J. Mannis, E.J. Holland, editors. Chapter 79. This chapter describes in detail the clinical presentation patterns and management of all the HSV anterior segment diseases. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2011.

76. *Jabbur N.S., O'Brien T.P.* Recurrence of keratitis after excimer laser keratectomy // J Cataract Refract Surg. – 2003. – Vol. 29, No 1. – P. 198–201.

77. *Jain V., Pineda R.* Reactivated herpetic keratitis following laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. – 2009. Vol. 35, No 5. – P. 946–948. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.11.065.

78. *Jap A., Chee S.P.* Viral anterior uveitis // Current opinion in ophthalmology. – 2011. – Vol. 22, No 6. – P. 438–483.

79. *Kamburoglu G., Ertan A.* Peripheral herpes simplex keratitis following LASIK // J. Refract Surg. – 2007. – Vol. 23, No 8. – P. 742–743.

80. *Kattah 1.C., Kennerdell J.S.* Orbital Apex Syndrome Secondary to Herpes zoster ophthalmicus // Amer. J. Ophthal. – 1978. – Vol. 85, No 3. – P. 378 – 382.

81. *Kaufman H.E.* Does everyone have herpes? // Cornea. – 2004. – Vol. 23, No 2. – P. 111–112.

82. *Kaufman H.E., Azcuy A.M., Varnell E.D. et al.* HSV-1 DNA in tears and saliva of normal adults // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2005. – Vol. 46, No 1. – P. 241–247.

83. *Kothari M.T., Mehta B.K., Asher N.S., Kothari K.J.* Recurrence of bilateral herpes simplex virus keratitis following bimatoprost use // Indian J Ophthalmol. – 2006. – Vol. 54, № 1. – P. 47–48.

84. *Kroll D.M., Schuman J.S.* Reactivation of herpes simplex virus keratitis after initiating bimatoprost treatment for glaucoma // Am. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 133, № 3. – P. 401–403.

85. *Labetoulle M., Auquier P., Conrad H. et al.* Incidence of herpes simplex virus keratitis in France // Ophthalmology. – 2005. – Vol. 112. – P. 888–895.

86. *Lee C.Y., Chin T.H., Lee S.S.-J., Chen Y.-S.* Orbital apex syndrome: an unusual complication of herpes zoster ophthalmicus // Published online. – 2015. doi: 10.1186/s12879-015-0760-z.

87. *Liesegang T.J.* Herpes zoster ophthalmicus // Int. Ophthalm. Clin. – 1985. – Vol. 25, No 1. – P. 77– 96.

88. *Liesegang T.J.* Epidemiology of ocular herpes simplex // Arch. Ophthalmol. – 1989. – Vol. 107. – P. 1160–1165.

89. *Liesegang T.J.* Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance // Cornea. – 2001. – Vol. 20. – P. 1–13.

90. *Liesegang T.J.* Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis // Cornea. – 1999. – Vol. 18, No 2. – P. 127–143.

91. *Liu S., Pavan-Langston D., Colby K.A.* Pediatric herpes simplex of the anterior segment: characteristics, treatment, and outcomes // Ophthalmology. – 2012. – Vol. 119. – P. 2003–2008.

92. *Lepisto A.J., Frank G.M., Hendricks R.L.* How herpes simplex virus type 1 rescinds corneal privilege // Chem Immunol Allergy. – 2007. – Vol. 92. – P. 203–212.

93. *Looker K.J., Garnett G.P., Schmid G.P.* Anestimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus 2 infection // Bull World Health Organ. – 2008. – Vol. 86, No 10. – P. 805–812.

94. *Martínez M.J., Vogel M., Stoppel J. et al.* Herpetic keratitis: clinical-virological correlation // Rev Med Chil. – 1997. – Vol. 125, No 6. – P. 659–664.

95. *Mikloska Z., Bosnjak L., Cunningham A.L.* Immature monocyte-derived dendritic cells are productively infectedwith herpes simplex virus type 1 // J. Virol. – 2001. – Vol. 75. – P. 5958–5964.

96. *Miyajima S., Sano Y., Sotozono C. et al.* Herpes simplex keratitis after ophthalmic surgery // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. – 2003. – Vol. 107, No 9. – P. 538–542.

97. *Othman K., Evelyn-Tai L.M., Raja-Azmi M.N. et al.* Concurrent hyphema and orbital apex syndrome following herpes zoster ophthalmicus in a middle aged lady // Int. J. Surg. Case Rep. – 2016. – Vol. 21, № 30. – P. 197–200. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.12.010.

98. *Rabenau H.F., Buxbaum S., Preiser W., Weber B., Doerr H.W.* Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and type 2 in the Frankfurt am Main area, Germany // Med. Microbiol. Immunol. – 2002. – Vol. 190. – P. 153–160.

99. *Perry H.D., Doshi S.J., Donnenfeld E.D. et al.* Herpes simplex reactivation following laser in situ keratomileusis and subsequent corneal perforation // CLAO J. – 2002. – Vol. 28, No 2. – P. 69–71.

100. *Puri L.R., Shrestha G.B., Shah D.N., Chaudhary M., Thakur A.* Ocular manifestations in herpes zoster ophthalmicus // Nepal. J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 3, No 2. – P. 165–171. doi: http://dx.doi.org/10.3126/nepjoph.v3i2.5271.

101. *Reisr A., Reinhard T., Voiculescu A., Mayer K., Sundmacher R.* Highly active antiviral and immunosuppressive combination therapy with acyclovir and mycophenolate mofetil following keratoplasty in patients with herpetic eye disease // Klin. Monbl. Augenheilkd. – 2001. – Vol. 218, No 3. – P. 183–186.

102. *Reijo A., Antti V., Jukka M.* Endothelial cell loss in herpes zoster keratouveitis // Brit. J. Ophthalmol. – 1983. – Vol. 67, No 11. – P. 751–754.

103. *Revere K., Davidson S.L.* Update on management of herpes keratitis in children // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 24. – P. 343–347.

104. *Robert P.Y., Liekfeld A., Ranger-Rogez S. et al.* Antiviral therapy adjustment in corneal recipients using antibody testing in the aqueous humor // J. Fr. Ophtalmol. – 2003. – Vol. 26, No 4. – P. 350–354.

105. *Rossazza C., Jezegabel C., Moser M., Larmande A.M.* Ophthalmic zoster and vascular pseudo-papillitis // Rev. Otoneuroophtalmol. – 1972. – Vol. 44, No 3. – P. 267–269.

106. *Rowe A.M., St. Leger A.J., Jeon S. et al.* Herpes keratitis // Prog. Retin. Eye Res. – 2013. – Vol. 32. – P. 88–101.

107. *Santos C.* Herpes simplex uveitis //Bol. Asoc. Med. P. R. – 2004. – Vol. 96, No 2. – P. 71–74, 77–83.

108. *Sharma A., Shimeld C.* In vivo immunofluorescence to diagnose herpes simplex virus keratitis in mice // Br J Ophthalmol. – 1997. – Vol. 81, No 9. – P. 785–788.

109. *Taylor A.W., Kaplan H.J.* Ocular immune privilege in the year 2010: ocular immune privilege and uveitis // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2010. – Vol. 18, No 6. – P. 488–492.

110. *Tabery H.* Herpes simplex virus epithelial keratitis. – Springer, 2009

111. *Uchida Y., Kameyama K., Kaneko M., Inoue S., Yohda Y., Handa S.* (Study on Herpes zoster Keratitis) // Acta Soc. ophthal. jap. – 1974. – Vol. 78, № 10. – P. 1073–1078.

112. *Young R.C., Hodge D.O., Liesegang T.J., Baratz K.H.* Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976–2007: the effect of oral antiviral prophylaxis // Arch. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 128. – P. 1178–1183.

113. *Valdes-Camacho J., Foster C.S.* Bilateral Herpes Simplex Uveitis: Review of the Literature and Own Reports // Ocul Immunol Inflamm. – 2016. – Vol. 22. – P. 1–6.

114. *Wang J.W., Wang D.X., Wang R.J. et al.* Herpes simplex virus 1 inhibits apoptosis through a caspase-3-dependent pathway in primary cultures of cortical neuronal cells of fetal mice // Acta Virol. – 2005. – Vol. 49, No 1. – P. 45–49.

115. *Wensing B.I., Relvas L.M., Caspers L.E. et al.* Comparison of rubella virus- and herpes virus-associated anterior uveitis: clinical manifestations and visual prognosis // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118, No 10. – P. 1905–1910. doi: 10.1016/j.ophtha.

116. *Wilhelmus K.R. et al.* Prognostic indicators of herpetic keratitis: analysis of a five-year observation period after corneal ulceration // Arch. Ophthalmol. – 1981. – Vol. 99. – P. 1578–1582.

117. *Wilhelmus K.R.* Diagnosis and management of herpes simplex stromal keratitis // Cornea. – 1987. – Vol. 6. – P. 286–291.

118. *Whitcher J.P. et al.* Herpes simplex keratitis in a developing country. Arch Ophthalmol. – 1976. – Vol. 94. – P. 587–592.

119. *Zhao Z.S. et al.* Molecular mimicry by herpes simplex virus-type 1: autoimmune disease after viral infection // Science. – 1998. – Vol. 279. – P. 1344–1347.

120. *Yokogawa H., Kobayashi A., Mori N., Sugiyama K.* Mapping of dendritic lesions in patients with herpes simplex keratitis using in vivo confocal microscopy // Clin. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 24, No 9. – P. 1771–1777.

121. *Zheng X.* Reactivation and donor-host transmission of herpes simplex virus after corneal transplantation // Cornea. – 2002. – Vol. 21, No 7. – P. 90–93.

122. *Zheng Y.Z., Shi J.C.* The diagnosis and treatment analysis of anterior uveitis // Zhonghua Yan Ke Za Zhi. – 2010. – Vol. 46, No 1. – P. 25–28.

Глава 2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ГЛАЗ

Лабораторная диагностика является необходимой при любом инфекционном заболевании для проведения правильной этиотропной терапии и исключения неоправданного применения различных медикаментозных средств.

До недавнего времени герпесвирусные инфекции, из-за ограниченных возможностей лабораторной диагностики, оставались недостаточно изученными. Современные методы диагностики (ИФА, ПЦР и др.) качественно изменили ситуацию и позволяют не только обнаружить инфекционный агент практически в любом биологическом материале в самые короткие сроки, но и оценить эффективность проводимой терапии (Баринский И.Ф., Шубладзе А.К. с соавт., 1986; Семенова Т.Б., 2000; Анджелов В.О., Кричевская Г.И., 2005). Однако диагностика активной герпетической инфекции осложняется широким ее распространением и бессимптомным вирусоносительством.

Этиологическая диагностика герпетических поражений глаза зависит не столько от чувствительности и специфичности выбранной методики, сколько от правильного их сочетания и персонализированного подхода. Кроме того, в офтальмологической практике возможность проведения лабораторного исследования зависима от возможности получения клинического материала. Наиболее легким, неинвазивным и безопасным для пациента является исследование слезной жидкости, биоматериала из конъюнктивы и роговицы. В то же время, инвазивный метод взятия образцов влаги передней камеры и стекловидного тела не во всех случаях является оправданным.

При любом выбранном подходе к вирусной диагностике одним из важнейших факторов является клиническая стадия заболевания в момент отбора материала, качество исследуемого материала, среда для его взятия и транспортировка. Так, например, для прямого анализа образца или для изоляции вируса герпеса исследуемый материал должен быть получен в достаточном объеме в самом начале заболевания, когда возбудитель еще репродуцируется в относительно больших количествах и пока не связан антителами. Также важен выбор материала в соответствии с предполагаемой клинической формой заболевания, то есть того материала, в котором исходя из патогенеза инфекции вероятность присутствия вируса наибольшая.

В лабораторной диагностике вирусных инфекций имеются три основных подхода:

1) непосредственное исследование материала на наличие вирусного антигена или нуклеиновых кислот;

2) изоляция и идентификация вируса из клинического материала;

3) серологическая диагностика, основанная на установлении значимого прироста вирусных антител в течение болезни.

Прямые методы – методы, которые позволяют обнаружить вирус, вирусный антиген или вирусную нуклеиновую кислоту непосредственно в клиническом материале и являются наиболее быстрыми (2–24 ч.). Однако из-за ряда особенностей возбудителей, ограничений по использованию прямых методов (возможность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов) необходимо

проводить подтверждение результатов непрямыми методами (Носик Н.Н., Стаханова В.М., 2000).

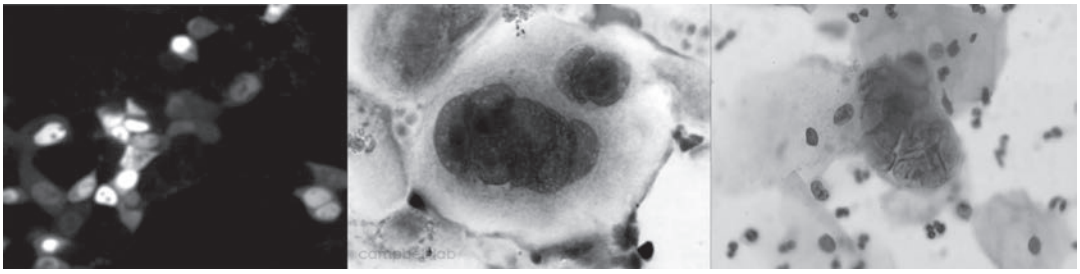
Цитологический метод диагностики офтальмогерпеса может быть использован в комплексе диагностических приемов для выяснения этиологии острых вирусных конъюнктивитов и герпетического кератита, однако имеет лишь вспомогательное значение.

Цитологическим методом нами были изучены соскобы с конъюнктивы 168 больных офтальмогерпесом, среди них 100 пациентов были с кератитом, 24 – с увеитом, 44 – с кератоувеитом. При изучении препаратов внимание обращали на три основных признака: характерный для герпеса «комплекс» патологических изменений клетки (набухание и вакуолизация ядра, уплотнение ядерной мембраны, образование «пустых» ядер, конгломерация и маргинация хроматина), а также на наличие внутриядерных включений и многоядерных клеток (рис. 30). Данный комплекс цитологических изменений и многоядерных клеток выявляется при кератите и кератоувеите, тогда как при изолированном иридоциклите – не обнаруживается.

По результатам сравнительных исследований диагностической ценности двух методов окраски препаратов соскобов с конъюнктивы установлено, что характерные ядра, в том числе и включения, чаще обнаруживают при окраске гематоксилин–эозином (27%), чем по Романовскому–Гимзе (7%).

Изоляция вируса – один из самых старых и трудоемких методов диагностики, или так называемый «золотой стандарт». Для выделения вирусов используют культуры клеток, лабораторных животных, эмбрионы кур. Процесс длительный, иногда требующий проведения нескольких пассажей, прежде чем вирус будет обнаружен и идентифицирован с помощью одного или нескольких современных методов, например, иммуноферментного анализа или полимеразной цепной реакции (рис. 31).

Условием успешного результата является взятие клинического материала в наиболее ранние сроки. В 90% случаев древовидного кератита вирус выделяется в течение первой недели заболевания, преимущественно (70%) – в первые 4 дня болезни (Nordenfelt L., Nordenfelt E., 1977). При герпетических поражениях глаз в большинстве случаев обнаруживают ВПГ типа 1, причем частота изоляции данного вируса, по данным разных авторов, варьирует от 6% до 34% случаев (Зайцева Н.С. с соавт., 1975).



а *б*

Рис. 30. Цитологическое исследование соскоба с конъюнктивы: *а* – свечение герпетического антигена; *б* – многоядерные клетки

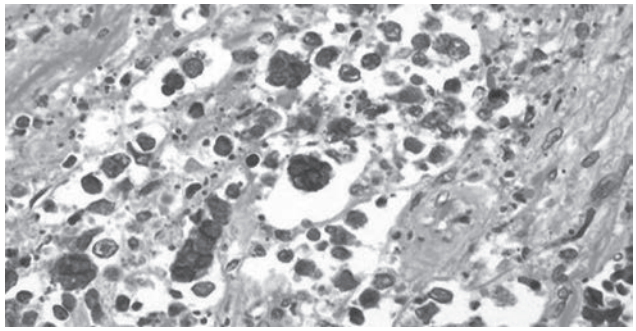


Рис. 31. Обнаружение ВПГ в культуре клеток

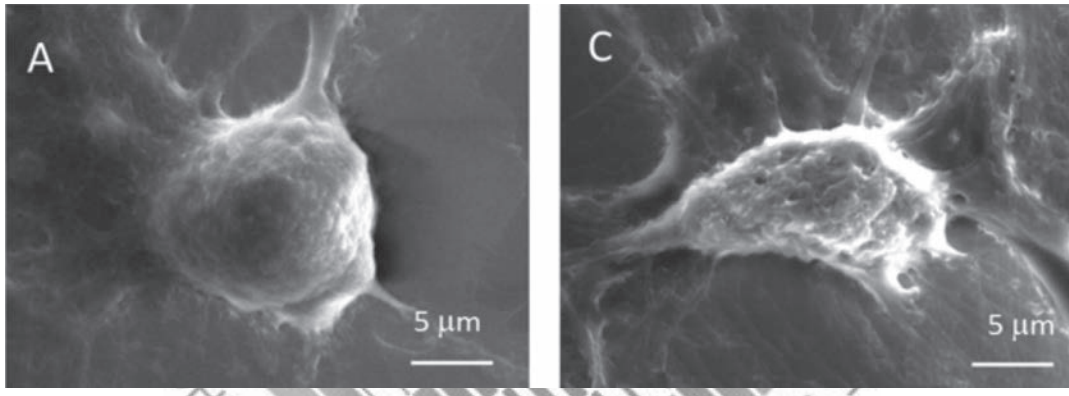


Рис. 32. Электронная микроскопия клеток, зараженных ВПГ (http://www.mdpi.com/1999-4915/7/10/2890/htm)

Альтернативой выделению вирусов являются методы *иммунофлюоресцентного и электронномикроскопического изучения клеточных культур*, зараженных материалом от больного, позволяющие выявить возбудителя в исследуемом образце в течение нескольких часов (рис. 32).

Серологическая диагностика – методика, основанная на реакции антиген – антитело, используется для выявления как тех, так и других, и определяет этиологию инфекции даже при отрицательных результатах выделения вируса. Успех серологической диагностики зависит от чувствительности и специфичности реакции, соблюдения временных условий взятия крови, учитывающих синтез организмом определенных антител в разные сроки болезни. Так, в большинстве случаев используют парные сыворотки крови, взятые с интервалом в 2–3 недели, то есть в начале заболевания и в период реконвалесценции. Реакция считается положительной при нарастании титра антител не менее чем в 4 раза.

В 70–80-х годах XX века для диагностики инфекционных заболеваний, в т.ч. и офтальмогерпеса, активно применяли реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА). По некоторым данным, РПГА со слезной жидкостью больных позволяет в 68% случаев выявлять антитела к вирусу герпеса при поверхностных и глубоких формах заболевания, однако и в слезной жидкости здорового парного глаза антитела

Рис. 33. Метод прямой флуоресценции – ВПГ-инфицированная клетка эпителия (http://virology-online.com/viruses/HSV5.htm)

выявляются также достаточно часто – у более трети пациентов (Кричевская Г.М., Басова Н.Н., 1977). Исследование 129 образцов сыворотки методом РПГА позволило нам выявлять противогерпетические антитела в 88% случаев, сероконверсию – в 48% парных сывороток.

Реакция непрямой и прямой иммунофлюоресценции (РИФ) – метод, основанный на использовании антител, связанных с красителем (например, флюоресцеин изотиоцианата), широко применяется для быстрой диагностики вирусных антигенов в материале больных. Преимущество непрямого варианта РИФ состоит в потребности лишь в одном виде меченых антител. Недостатками метода является необходимость наличия большого набора конъюгированных специфических сывороток ко многим вирусам. Прямой вариант РИФ успешно применим для детекции вируса лишь в случае содержания в клиническом материале достаточно большого числа инфицированных клеток и незначительной контаминации микроорганизмами, которые могут давать неспецифическое свечение (рис. 33).

Метод *иммуноферментного анализа* (ИФА) сходен с РИФ, но основывается на мечении антител ферментами, в частности, с этой целью использовалась пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза, b-галактозидаза и b-лактамаза. Меченые антитела связываются с антигеном, и такой комплекс обнаруживается при добавлении субстрата для фермента, с которым конъюгированы антитела. ИФА может применяться как в прямом, так и непрямом варианте. Наибольшее распространение имеет метод твердофазного ИФА, который может быть использован для определения, как антигена, так и антител (АТ).

Метод ИФА применяется для диагностики герпетических поражений хориоидеи, сетчатой оболочки и зрительного нерва (Белкина И.В., 1986). Однако интерпретация результатов может затрудняться персистенцией вирусов герпеса в организме человека и высокой частотой серопозитивных лиц среди взрослого населения. К тому же, определение АТ класса иммуноглобулинов (Ig) G и M к вирусам может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты (Обрядина А.П. с соавт., 2007; Мальцев Д.В., 2010). В частности, при ВПГ- и ЦМВ-инфекциях отмечается длительная (до 6 месяцев) персистенция Ig M в крови, либо отсутствие его синтеза при иммунодефицитах (Анджелов В.О. и др., 2003). Кроме того, результаты обнаружения специфических иммуноглобулинов к ВПГ могут быть ложноположительными

в случае наличия у больных ревматоидного фактора (Ongkosuwito J., 1998; Vander Lelij A. et al., 2000). Поэтому специфические IgG к герпесвирусам ряд авторов рассматривает лишь как маркеры персистентной инфекции, а ее активацией считают появление Ig M, Ig G и Ig A к предранним неструктурным белкам этих вирусов, которые выявляются в сыворотке крови более чем у 80% больных древовидным герпетическим кератитом, 40% – иридоциклитом и 30% – увеитом и хориоретинитом неясного генеза (Анджелов В.О. и др., 2003; Климашевская С.В. с соавт., 2005). Определение низкоавидного Ig G к ВПГ может быть наиболее специфичным маркером, как правило, только у детей с первичной герпесвирусной инфекцией.

С целью прогноза рецидива ГК предлагается в динамике заболевания методом ИФА определять уровень секреторного иммуноглобулина в слезной жидкости и оценивать его значение в корреляции с уровнем сывороточных антител к ВПГ (Huang F.F. et al., 2013).

Количественный метод, основанный на определении 4-кратного нарастания титров Ig M и/или Ig G антител (сероконверсия) в парных сыворотках, слезной жидкости и влаге передней камеры глаза пациента, по данным ряда исследований, обладает лишь 30% эффективностью (Обрядина А.П. с соавт., 2007). Поэтому диагностическое значение может иметь количественное определение методом ИФА в одном образце сыворотки крови антител класса Ig G к ВПГ в высоком титре, равном 1:3200 (Климашевская С.В. с соавт., 2005; Мальчиков И.А., 2007; Green L.K., Pavan-Langston D., 2006).

Изучение величины титров Ig M и Ig G к ВПГ, проведенное нами в острой стадии ДГК (1-я атака) (Мальханов В.Б. с соавт., 2009), позволило установить их диагностически значимый уровень (табл. 18). Максимальная концентрация Ig M (1:800) в крови выявляется на 6-е сутки заболевания, тогда как Ig G (1:12800) – только на 20-е сутки. Аналогичный показатель величины титра Ig G (1:12800), определяющий активность герпесвирусной инфекции у беременных, был предложен ранее М.Т. Луценко (2008). Следовательно, определенные нами титры АТ к ВПГ (Ig M – 1:800 и Ig G – 1:12800) могут служить диагностическими критериями установления герпетической этиологии воспалительного процесса, в том числе и острого переднего увеита, клиническая диагностика которого всегда остается затруднительной.

Широкое распространение в последние годы имеют *молекулярные методы.* Первоначально классическим методом выявления вирусного генома считался высокоспецифичный метод гибридизации нуклеиновых кислот, но в настоящее время широко используется выделение геномов вируса с помощью *полимеразной цепной*

Таблица 18

Средние величины уровней Ig M и Ig G в сыворотке крови больных древовидным герпетическим кератитом (острая стадия)

Класс антител	N	День болезни						
		6	7	10	14	20	22	27
Ig M	8	1:800	1:200	1:200	1:100	1:100	1:100	1:100
Ig G	8	1:400	1:800	1:3200	1:6400	1:12800	1:12800	1:6400

Примечание: n – число наблюдений

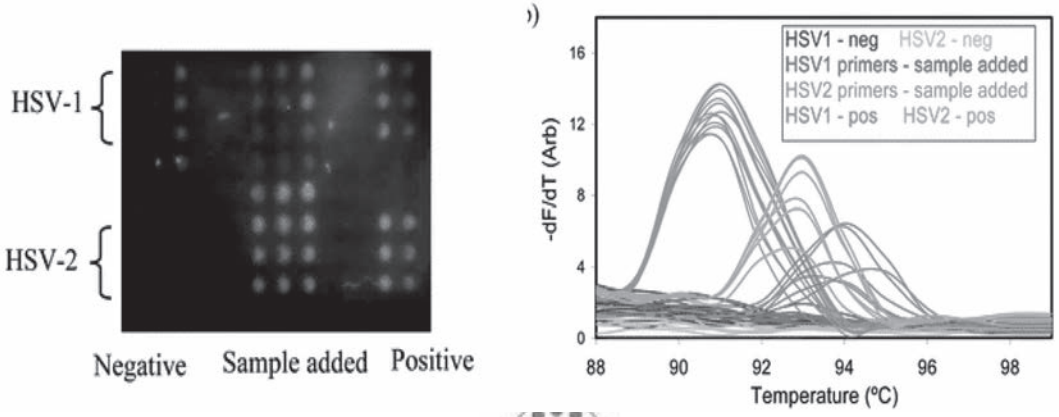


Рис. 34. ПЦР-диагностика герпесвирусной инфекции http://www.jaymedelrosario.com/hsv-by-pcr

реакции (ПЦР). Метод *молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот* основан на гибридизации комплементарных нитей ДНК или РНК с образованием двунитевых структур и выявлении их с помощью метки. Для этой цели используются специальные ДНК- или РНК-зонды, меченные изотопом (32P) или биотином, обнаруживающие комплементарные нити ДНК или РНК.

ПЦР основана на принципе естественной репликации ДНК – многократном повторении циклов синтеза (амплификации) вирусспецифической последовательности ДНК с помощью термостабильной Taq ДНК-полимеразы и двух специфических затравок (праймеров). Каждый цикл состоит из трех стадий с различным температурным режимом. Метод высокоспецифичен и очень чувствителен, позволяет обнаружить даже несколько копий вирусной ДНК в исследуемом материале. Метод ПЦР еще с конца 90-х годов XX века широко применяется для диагностики и мониторинга вирусных инфекций, включая герпетические (рис. 34).

Появление ПЦР в реальном времени (Real-Time PCR) позволило быстро определять количество молекул ДНК вирусного генетического материала, а также эффективнее контролировать реактивацию некоторых вирусных инфекций уже на ранних стадиях или даже в доклиническую фазу (Subhan S. et al., 2004; Kaye S., Choudhary A., 2006; Aliabadi N. et al., 2015).

Рядом авторов было предложено с помощью этого метода проводить дифференциальную диагностику герпетических инфекций путем исследования антигенов ВПГ, ЦМВ и Herpes Zoster (Sugita S. et al., 2008; Kakimaru-Hasegawa A. et al., 2008; Pleyer U., Winterhalter S., 2010; Schaftenaar E. et al., 2015).

Известно, что антиген ВПГ значительно чаще выявляется методами ПЦР и иммунофлуоресцентного исследования в соскобах с конъюнктивы и роговицы и несколько реже – в слезной жидкости. Согласно данным ряда авторов, ПЦР-диагностика герпетической инфекции в образцах конъюнктивы обладает чувствительностью 77,8%, специфичностью – 92,1% (Barrado L. et al., 2014). Исследование слезы при ГК можно проводить в случае невозможности взятия материала с роговицы (Satpathy G. et al., 2011).

Результаты многоцентрового, проспективного, рандомизированного, простого слепого и контролируемого клинического исследования показывают, что с помощью метода Real-Time ПЦР есть возможность уточнить этиологию предполагаемого стромального ГК с изъязвлением роговицы еще до начала лечения и значительно ускорить принятие решения по этиологически ориентированной терапии. При этом следует также учитывать, что на ранних стадиях заболевания наиболее эффективно исследование соскобов с эпителия роговицы, чем слезной жидкости (46,4% против 13,3%), так как в последней копии ДНК ВПГ становятся обнаруживаемыми позже, когда репликация вируса в эпителиальных соскобах достигает достаточно высокой концентрации. Так, в данном исследовании ДНК ВПГ не определялся в слезной жидкости при концентрации вируса в соскобах с эпителия роговицы ниже 10^5 копий/мл и только при концентрации выше 10^5 копий/мл выявлялся в слезной жидкости 80% пациентов. Причем клинические проявления кератита до лечения прямо коррелировали с концентрацией ВПГ в соскобах с эпителия роговицы ($p = 0{,}844$, $p < 0{,}0001$) (Ma J.-X. et al., 2016).

В последние годы публикуется множество сообщений, положительно оценивающих эффективность ПЦР в режиме реального времени для исследования образцов глазных жидкостей (влаги передней камеры, стекловидного тела) при этиологической диагностике офтальмогерпеса, особенно увеита (Westeneng A.C. et al., 2007; Sugita S. et al., 2008; Trivedi D. et al., 2011; Schaftenaar E. et al., 2015; Pleyer U., Chee S.-P., 2015; Schaftenaar E. et al., 2015; de-la-Torre A. et al., 2016). При этом лучшим материалом для молекулярной диагностики инфекционного увеита считается в первую очередь стекловидное тело, а только затем влага передней камеры (Santos F.F. et al., 2011). Необходимость в исследовании внутриглазной жидкости методом ПЦР может возникать также в случае локализации воспалительного процесса в заднем отделе глазного яблока, когда установить диагноз только на основании клинических данных невозможно вследствие непрозрачности оптических сред или окклюзии зрачка синехиями (Matos K. et al., 2007; Tran T.H.C. et al., 2003). Так, исследование глазной жидкости методом ПЦР показывает, что наиболее частыми причинами заднего увеита инфекционной этиологии в популяции с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции являются ЦМВ (47%), ВВО (11%) и токсоплазмоз (10%) (Scheepers M.A. et al., 2013).

Существует также другое мнение о том, что применение данного метода с взятием внутриглазных жидкостей в ежедневной практике офтальмолога не оправдано, вследствие инвазивности взятия исследуемого материала и вероятности его контаминации (Мальцев Д.В., 2010; Балашов Д.Н., 2011; Santos F.F. et al., 2011; Wensing B. et al., 2011).

По данным Чернаковой Г.М. (2015), несмотря на значительный клинический полиморфизм офтальмогерпеса, исследование биологических секретов методом ПЦР позволяет установить этиологию поражения глаз и начать активную противовирусную терапию в 80% случаев (Чернакова Г.М., 2015).

В последние годы для ранней диагностики офтальмогерпеса появился более специфичный и чувствительный метод модифицированной ПЦР, представляющий собой комбинацию ПЦР в режиме реального времени с ОТ-ПЦР (обратная транскрипция), который позволяет быстро обнаружить даже низкие концентрации вируса (Jazeron J.F. et al., 2012).

Тем не менее, результаты лабораторных данных ни в коем случае нельзя трактовать без учета клинической картины, например, острого герпетического переднего увеита, которая была и остается важнейшим критерием ранней диагностики (Храменко Н.И. с соавт., 2005).

Таким образом, при невозможности установления клинического диагноза применяют современные методы лабораторного исследования, такие как количественная полимеразная цепная реакция и иммуноферментный анализ. На современном этапе ПЦР является наиболее точным из всех существующих методик лабораторной диагностики вирусных заболеваний глаз.

Возможности лабораторного уточнения герпетической этиологии при воспалительных заболеваниях глаз, неподдающихся клинической диагностике, расширились с появлением количественного метода ПЦР, что важно для раннего назначения этиотропной терапии и получения более высоких визуальных результатов. Однако наиболее оптимальным для установления этиологического диагноза при инфекционных заболеваниях глаза является сочетание тестов ПЦР и ИФА.

Литература

1. *Анджелов В.О., Катаргина Л.А., Кричевская Г.И. и др.* Диагностика и значение оппортунистических герпесвирусных инфекций в этиопатогенезе различных заболеваний глаз // Вестн. РАМН. – 2003. – № 5. – С. 21–23.

2. *Балашов Д.Н.* Факторы риска и контроль вирусных инфекций после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: автореф. дисс. … докт. мед. наук. – М., 2011. – 42 с.

3. *Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н.* Герпес: этиология, диагностика, лечение. – М.: Медицина, 1986. – 272 с.

4. *Белкина И.В.* Диагностическая ценность определения вирусемии при герпетических заболеваниях глаз // Мед. реф. журнал. – 1986. – Т. VIII. – № 6. – С. 21–24.

5. *Зайцева Н.С., Майчук Ю.Ф., Каспаров А.А. и др.* Герпетическая болезнь: методические рекомендации. – М., 1975. – 23 с.

6. *Климашевская С.В., Гладышева М.В., Пузырев В.Ф. и др.* Иммуноферментная диагностика герпесвирусной инфекции. Новые возможности // Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний. – 2005. – №1. – С. 4–6.

7. *Кричевская Г.И., Анджелов В.О., Катаргина Л.А. и др.* Реактивация персистентных герпесвирусных инфекций как фактор патогенеза эндогенных увеитов у детей // Вестник офтальмологии. – 2005. – Т. 121, № 2. – С. 22–24.

8. *Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Сергеева О.А., Шевчук Н.Е.* Применение иммуноферментного анализа при серологической диагностике герпетических увеитов // Актуальные проблемы офтальмологии: сб. науч. тр. – Уфа, 2009. – С. 621–623.

9. *Мальцев Д.В.* Современные методы диагностики герпесвирусных инфекций человека и принципы интерпретации их результатов // Клин. иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010. – № 1. – С. 23–32.

10. *Мальчиков И.А.* Значение вирусных инфекций в патологии, связанной с нарушениями противоинфекционной защиты, и методы их выявления: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Екатеринбург, 2007. – 47 с.

11. *Носик Н.Н., Стаханова В.М.* Лабораторная диагностика вирусных инфекций // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – Т. 2, № 2. – 2000. – С. 70–78.

12. *Обрядина А.П., Копнина Е.О.* Авидность антител в динамике инфекционных заболеваний // Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний. – 2007. – № 4. – С. 21–28.

13. *Семенова Т. Б.* Простой герпес: клиника, диагностика, лечение, профилактика (клинико-лабораторное исследование): автореф дис. … д-ра мед. наук. – М., 2000.

14. *Храменко Н.И., Пономарчук В.С., Гайдамака Т.Б.* Современные методы диагностики офтальмогерпеса // Офтальмологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 59–65.

15. *Чернакова Г.М.* Офтальмогерпес – новое в диагностике, клинике и терапии // Сб. тез. X съезда офтальмологов России. – М., 2015.

16. *Ali-abadi N., Jamalidoust M., Asaei S. et al.* Diagnosing of herpes simplex virus infections in suspected patients using real-time PCR // J. Microbiol. – 2015. – Vol. 8, No 2. – P. 16727.

17. *Barrado L., Suarez M.J., Pérez-Blázquez E. et al.* Could polymerase chain reaction tests on conjunctival swabs be useful to diagnose herpetic keratitis? // Enferm Infecc Microbiol Clin. – 2014. – Vol. 32, No 1. – P. 28–30.

18. *de-la-Torre A., Valdes-Camacho J., Foster C.S.* Bilateral Herpes Simplex Uveitis: Review of the Literature and Own Reports // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2016. – Vol. 22. – P. 1–6.

19. *Huang F.F., Wang Z.J., Zhang C.R.* Tear HSV-specific secretory Ig A as a potential indicator for recurrent stromal herpes simplex keratitis: a preliminary study // Cornea. – 2013. – Vol. 32, No 7. – P. 987–991.

20. *Green L.K., Pavan-Langston D.* Herpes simplex ocular inflammatory disease // Int. Ophthalmol. Clin. – 2006. – Vol. 46. – P. 27–37.

21. *Kakimaru-Hasegawa A., Kuo C.H., Komatsu N., Komatsu K., Miyazaki D., Inoue Y.* Clinical application of real-time polymerase chain reaction for diagnosis of herpetic diseases of the anterior segment of the eye // Jpn. J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 52, No 1. – P. 24–31.

22. *Kaye S., Choudhary A.* Herpes simplex keratitis // Prog. Retin. Eye Res. – 2006. – Vol. 25, No 4. – P. 355–380.doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.05.001.

23. *Kennedy D.P., Clement Ch., Arceneaux R.L. et al.* Ocular HSV-1: Is the Cornea a Reservoir for Viral Latency or a Fast Pit Stop? // Cornea. – 2011. – Vol. 30, No 3. – P. 251–259. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181ef241d.

24. *Kobayashi S., Shji K., Ishizu M.* Electron Microscopic Demonstration of Viral Particles in Herpetic Keratitis // Jpn. J. Ophtalmol. – 1972. – Vol. 16, No 4. – P. 247–253.

25. *Ma J.-X. , Wang L.-N., Zhou R.-X. et al.* Real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of necrotizing herpes stromal keratitis // Int. J. Ophthalmol. – 2016. – Vol. 9, No 5. – P. 682–686. doi: 10.18240/ijo.

26. *Matos K., Muccioli C., Belfort Jr.R., Rizzo L.V.* Correlation between clinical diagnosis and PCR analysis of serum, aqueous, and vitreoussamplesin patients with inflammatory eye disease // Arquivos Brasileirosde Oftalmologia. – 2007. – Vol. 70, No 1. – P. 109–114.

27. *Nordenfelt L., Nordenfelt E.* Ocular Herpee Simplex Infection, A Clinical Evaluation of Virus Isolation and Studies on Iododeoxyuridine Resistance // Acta Ophthal. – 1977. – Vol. 55, No 6. – P. 921–926.

28. *Ongkosuwito J. et al.* Increased presence of Epstein-Barr virus DNA in ocular fluid samples from HIV negative immunocompromised patients with uveitis // Br. J. Ophthalmol. – 1998. – Vol. 82, No 3. – P. 245–251.

29. *Pleyer U., Chee S.-P.* Current aspects on the management of viral uveitis in immunocompetent individuals // Clin. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 9. – P. 1017–1028. doi: 10.2147/OPTH.S60394.

30. *Pleyer U., Winterhalter S.* Diagnostic and therapeutic aspects of herpes virus associated uveitis // Klin. Monbl. Augenheilkd. – 2010. – Vol. 227. – P. 407–412.

31. *Santos F.F., Commodaro A.G., Souza A.V. et al.* Real-time PCR in infectious uveitis as an alternative diagnosis // Arq. Bras. Oftalmol. – 2011. – Vol. 74, No 4. – P. 258–261.

32. *Satpathy G., Mishra A.K., Tandon R. et al.* Evaluation of tear samples for Herpes Simplex Virus 1 (HSV) detection in suspected cases of viral keratitis using PCR assay and conventional laboratory diagnostic tools // Br. J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 95, No 3. – P. 415–418.

33. *Schaftenaar E., Lecuona K.A., Baarsma G.S. et al*. Anterior chamber paracentesis to improve diagnosis and treatment of infectious uveitis in South Africa // SAMJ. S. Afr. med. j. – 2015. – Vol. 105, No 8. http://dx.doi.org/10.7196/SAMJNEW.7816.

34. *Scheepers M.A., Lecuona K.A., Rogers G. et al.* Analysis of Intraocular Fluid Specimens in the Diagnosis of Infectious Posterior Uveitis // The Scientific World Journal. – 2013. – Vol. 545149. – P. 8. doi.org/10.1155/2013/545149.

35. *Subhan S., Jose R.J., Duggirala A., Hari R., Krishna P., Reddy S., Sharma S.* Diagnosis of herpes simplex virus-1 keratitis: comparison of Giemsa stain, immunofluorescence assay and polymerase chain reaction // Current Eye Res. – 2004. – Vol. 29, No 2–3. – P. 209–213.

36. *Sugita S., Shimizu N., Watanabe K. et al.* Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect human herpes virus genome in ocular fluids of patients with uveitis // British Journal of Ophthalmology. – 2008. – Vol. 92, No 7. – P. 928–932.

37. *Tran T.H.C., Rozenberg F., Cassoux N. et al*. Polymerase chain reaction analysis of aqueous humour samples in necrotising retinitis // British Journal of Ophthalmology. – 2003. – Vol. 87, No 1. – P. 79–83.

38. *Trivedi D., Denniston A.K., Murray P.I.* Safety profile of anterior chamber paracentesis performed at the slit lamp // Clin Experiment Ophthalmol. – 2011. – Vol. 39, No 8. – P. 725–728. http://dx.doi.org/10.1111/j.1442–9071.2011.02565.

39. *Van der Lelij A., Ooijman F.M., Kijlstra A., Rothova A.* Anterior uveitis with sectoral iris atrophy in the absence of keratitis: a distinct clinical entity among herpetic eye diseases // Ophthalmology. – 2000. – Vol. 107, No 6. – P. 1164–1170.

40. *Van Gelder R.N.* CME review: polymerase chain reaction diagnostics for posterior segment disease // Retina. – 2003. – Vol. 23, No 4. – P. 445–452.

41. *Westeneng A.C., Rothova A., de Boer J.H., de Groot-Mijnes J.D.* Infectious uveitis in immunocompromised patients and the diagnostic value of polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient in aqueous analysis // Am. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 144, No 5. – P. 781–785.

42. *Wensing, B., de Groot-Mijnes J.D., Rothova A.* Necrotizing and nonnecrotizing variants of herpetic uveitis with posterior segment involvement // Arch Ophthalmol. – 2011. – Vol. 129, No 4. – P. 403–408.

Глава 3. АНТИГЕНЫ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ I КЛАССА (HLA) ПРИ ОФТАЛЬМОГЕРПЕСЕ

Проблема определения генетических признаков восприимчивости к заболеваниям является одной из ведущих в современной иммунологии и иммуногенетике. Усилия исследователей, осуществляющих поиски в этом направлении, увенчались успехом, прежде всего, благодаря открытию генов, так называемого «иммунного ответа» и тканевой совместимости.

По современным представлениям система генов тканевой совместимости человека (HLA – Human Leucocyte Antigens) играет важную роль в регуляции иммунного ответа, эмбриогенеза, уровня стероидных гормонов, а также в межклеточных взаимодействиях, противовирусном и противоопухолевом иммунитете, синтезе компонентов комплемента. Иммунный ответ организма генетически детерминирован и контролируется генами главного комплекса гистосовместимости – MHC (Major histocompatibility complex), называемых HLA. Система HLA, регулируя иммунный ответ, осуществляет такие важнейшие физиологические функции, как взаимодействие всех иммунокомпетентных клеток организма, распознавание своих и чужеродных, в том числе измененных собственных клеток, запуск и реализация иммунного ответа, и, в целом, обеспечивает выживание человека как вида в условиях экзогенной и эндогенной агрессии (Ярилин А.А., 2010; Dupont B., Kettering S., 2000).

Главный комплекс гистосовместимости человека расположен на коротком плече 6-й хромосомы (рис. 35). Систему HLA и антигены, синтез которых ею кодируется, подразделяют на классы, из которых основными являются два: антигены I класса (HLA–A, HLA–B, HLA–C) и антигены II класса (HLA–D). Антигены I класса представлены на поверхности всех ядросодержащих клеток, т.е. они содержатся практически на всех клетках и тканях организма. Антигены II класса в норме определяются только на иммунных, так называемых антигенпрезентирующих клетках, функцию которых выполняют макрофаги, моноциты, дендритные клетки, клетки Лангерганса, В-лимфоциты, активированные Т-клетки. Экспрессия антигенов II класса на клетках, не имеющих их в обычных условиях, служит основой развития иммунопатологии. Во II класс HLA также входят гены иммунной резистентности (Ir), регулирующие силу антигенов (Бондаренко А.Л. и др., 2002).

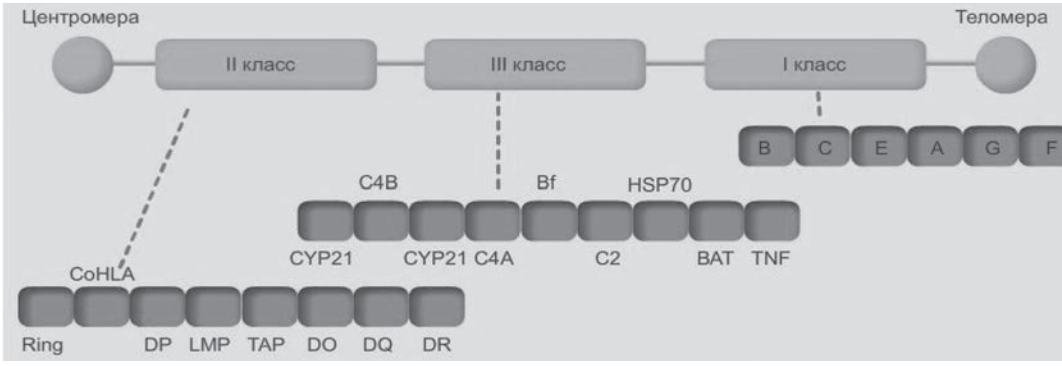


Рис. 35. Схема расположения генов HLA на 6-й хромосоме человека. http://zodorov.ru/immunogenetika-i-reprodukciya-cheloveka.html?page=2

Предрасположенность к развитию отдельных заболеваний связана с определенным индивидуальным набором антигенов гистосовместимости, обуславливающих интенсивность, специфичность и высоту иммунного ответа (Маянский Н.А. и др., 2006; Супотницкий М.В., 2010). Своевременное обнаружение характерного для того или иного заболевания набора HLA антигенов позволяет до появления клинических признаков включить данных пациентов в группу риска для динамического наблюдения и проведения ранней диагностики. Наряду с антигенами, положительно ассоциированными с болезнью, существуют и антигены, ассоциированные отрицательно. Ген, крайне редко встречающийся в выборке больных с определенной патологией, рассматривается как ген-протектор (Зарецкая Ю.М., 1983).

На сегодняшний день в риске развития различных заболеваний наиболее выраженную роль играет носительство антигена I класса (HLA) B27 (Yanoff M., 2004; Chen L., 2005; Chang J.H., 2005; Wing O.D., 2007).

Проведено изучение взаимосвязи некоторых заболеваний глаз с носительством антигенов HLA-комплекса, а также определена роль системы гистосовместимости при пересадке тканей глаза (Кальметьева Л.Р. с соавт., 2010; Birinci A. et al., 2002). Так, определены наиболее часто встречающиеся ассоциации антигенов гистосовместимости и сцепленные гаплотипы при кератоконусе (Севостьянов Е.Н. с соавт., 2005), тяжелой миопической болезни (Пучковская Н.А. и др., 1995), передних (Катаргина Л.А., Архипова Л.Т., 2004; Chen L., Gordon L.K., 2005) и периферических увеитах (Тарасова Л.Н., Дроздова Е.А., 2000; Feltkamp T.E., 1990), серпингинозном хориоидите (перипапиллярной географической хориопатии) (Erkkila H., 1982), аутоиммунной бирдшот-хориоретинопатии (Oh K.T. et al., 2002; Levinson R.D. et al., 2004), смешанном типе туберкулезного диссеминированного и периферического хориоретинита (очаговых изменениях в сочетании с диффузной воспалительной реакцией увеального тракта) (Тарасова Л.Н., Дроздова Е.А., 2000), вторичной хориоретинальной дистрофии и субретинальной неоваскулярной мембране после перенесенного туберкулезного увеита (Тарасова Л.Н., Панова И.Е., 2001), хориоретинитах ЦМВ этиологии (Ишбердина Л.Ш., 2005).

У больных офтальмогерпесом, по сравнению с практически здоровыми лицами, было установлено статистически значимое увеличение частоты выявления антигена HLA-A3 (Volker-Dieben H.J. et al., 1981), при рецидиве герпетического стромального кератита – HLA-B5 (Jensen K.B., Nissen S.H., 1984; Elner V.M. et al., 1992).

При изучении, в наших исследованиях, частоты набора антигенов HLA I класса у больных с ГК (табл. 19), проживающих в Республике Башкортостан (основная этническая группа населения: славяне, представители башкирской и татарской национальности), нами была установлена связь высокого относительного и атрибутивного (или этиологического) риска возникновения герпетического кератита с антигеном HLA-B44 ($p<0,05$).

Высокая частота относительного риска возникновения герпетического кератоиридоциклита имеется у носителей HLA-A28, B13, B51 и B53 ($p<0,01–0,05$) (табл. 20). Но наиболее значимыми маркерами (этиологическая фракция), сцепленными с кератоиридоциклитом, являются HLA-B13, B51, причем последний – наиболее высокий (RR=81,43).

ОПУ, по данным проведенных исследований в разных популяциях, имеют высокую ассоциацию с такими антигенами гистосовместимости I класса, как HLA–B27,

Таблица 19

Антигены I класса HLA у больных с кератитами герпесвирусной этиологии

HLA	Частота антигенов у больных, n_1=26		Частота антигенов у здоровых, n_2=573		χ^2	P	RR	EF
	n	AX, %	n	AX, %				
A3	9	34,62	148	25,83	0,59	>0,05		
B7	4	15,39	133	23,21	0,48	>0,05		
B13	5	19,23	64	11,17	0,90	>0,05		
B44	5	19,23	9	1,57	26,69	<0,001	14,92	0,18

Примечание: n – абс. количество больных. Достоверно относительно контроля при χ^2 >3,84, p<0,05; χ^2 >5,02, p<0,02, при χ^2 >6,63, P<0,01. χ^2 – критерий Пирсона, RR – относительный риск возникновения заболевания, EF-показатель этиологической фракции при RR>1. Ax – частота встречаемости антигена в процентах от общего числа обследованных лиц

Таблица 20

Антигены гистосовместимости I класса HLA у больных герпесвирусным кератоиридоциклитом

HLA	Частота антигенов у больных, n_1=20		Частота антигенов у здоровых, n_2=573		$\chi 2$	P	RR	EF
	n	AX, %	n	AX, %				
A28	4	20	26	4,54	6,67	<0,01	5,26	0,16
B13	6	30	64	11,17	4,90	<0,05	3,41	0,21
B51	6	30	3	0,52	93,49	<0,001	81,43	0,3
B53	4	20	5	0,87	35,38	<0,001	28,40	0,19

Примечание: n – абсолютное количество больных. Достоверно относительно контроля при χ^2 >3,84, p<0,05; χ^2 >5,02, p<0,02, при χ^2 >6,63, P<0,01.χ^2 – критерий Пирсона, RR – относительный риск возникновения заболевания, EF-показатель этиологической фракции при RR>1. AX – частота встречаемости антигена в процентах от общего числа обследованных лиц

частота встречаемости которого варьирует от 19% до 82%, составляя в среднем 50% (Huhtinen M. et al., 2000; Pathanapitoon K. et al., 2002; Chang J.H. et al., 2005). Однако возможное участие других антигенов HLA в развитии увеитов герпетической этиологии остается недостаточно изученным.

Анализ ассоциативной связи между носительством антигенов HLA I класса и риском развития заднего герпесвирусного увеита (хориоретинита), проведенный нами в сравнении с группой практически здоровых лиц, позволяет установить наибольшее значение антигенов HLA-A29 (RR=17,5), B44 (RR=23,5), B51 (RR=35,9) и B53(RR=33,4), тогда как антигенам HLA-A3 (RR=0,37) и A9 (RR=0,17) отводится протекторная роль (p<0,01–0,05) (Ишбердина Л.Ш. с соавт., 2010).

Как показали наши исследования, наибольший риск (RR) возникновения герпетического острого переднего увеита связан с носительством антигенов HLA-A26 (RR=33,8), HLA-A30 (RR=33,8), HLA-B44 (RR=19,2), HLA-49 (RR=8,7), HLA-B51 (RR=14,4) и HLA–B53 (RR=9,1). Наличие антигена HLA-B35 отмечается значительно реже, по сравнению со здоровыми лицами (p<0,01–0,02), что дает возможность считать его протектором развития переднего увеита герпетической этиологии.

Повышение риска развития офтальмогерпеса у больных, проживающих в РБ, обусловлено наличием при герпетическом кератите – HLA-B44, переднем увеите –

HLA-A26, A30, B44, B49, B51 и B53, кератоиридоциклите – HLA-B13, B51, B53, заднем герпесвирусном увеите – HLA-A29, B44, B49, B51, B53 и гаплотипа HLA-A1- B49 (табл. 21).

В отличие от герпетических увеитов, у больных ОПУ, ассоциированного с ревматоидным артритом, установлено увеличение специфичностей HLA-антигенов:

Таблица 21

Сходства и различия в распределении антигенов HLA I класса в фенотипе больных с герпесвирусным поражением переднего и заднего отделов глаза

HLA	Клиническая форма офтальмогерпеса			
	кератит	передний увеит	кератоиридоциклит	задний увеит
A26		+	+	
A28				
A29				+
A30		+		
B5				
B13			+	
B27				
B44	+	+	+	+
B49		+		+
B51		+	+	+
B53		+	+	+

локуса A-HLA-A23 (RR=13,4), HLA-A25 (RR=99,3), HLA-A26 (RR=51,8), HLA-A30 (RR=31,4), HLA-A32 (RR=9,4), HLA-A36 (RR=9,3); и локуса B-HLA-B22 (RR=13,1), HLA-B27 (RR=16,3), HLA-B39 (RR=41,3), HLA-B47 (RR=13,4), HLA-B51 (RR=26,8) и HLA-B52 (RR=13,4) ($p<0,01$). Протекторную роль выполняют HLA-B12 (RR=0,1; PF=0,1) и HLA-B35 (RR=0,9; PF=0,1).

Таким образом, риск развития ОПУ, ассоциированного с герпетической инфекцией, повышается при наличии у больного антигенов HLA-A26, A30, B44, B49, B51, B53, тогда как ассоциированного с ревматоидным артритом – HLA-A25, B27, B51.

Таблица 22

Частота определения антигена HLA-B27 при остром переднем увеите различной этиологии

Группы пациентов с передним увеитом	Число пациентов, тестированных на наличие антигена B27, абс	Число пациентов серопозитивных (+) по HLA-B27	
		абс	%
Герпетический	42	5	11,9
При анкилозирующем спондилоартрите	44	24	54,5
При ревматоидном артрите	45	30	66,7
При реактивном артрите и болезни Рейтера	17	14	82,4
В целом	148	73	49,3

Таблица 23

Частота некоторых клинических признаков у B27-позитивных и B27-негативных пациентов при остром переднем увеите (%)

Клинические признаки увеита	Увеит при системной герпетической инфекции		Увеит при системном ревматическом процессе	
	HLA-B27 (+) n=30	HLA-B27 (-) n=15	HLA-B27 (+) n=54	HLA-B27 (-) n=22
Одностороннее поражение	100	86,7	75,9	72,7
Задние синехии	23,3	66,7 *	98,1*	68,2
Гипопион	3,3	6,7	22,2	13,6
Катаракта	13,3	33,3*	7,4	27,3 *
Гипертензия (ВГД>21мм рт. ст.)	26,7	46,7*	11,1	9,0
Вторичная глаукома	6,7	6,7	13,0	9,0
Отек макулы (кистоидный или диффузный)	10,0	13,3	1,9	4,5 *

Примечание: * – различие между B27+ и B27- больными статистически значимо ($p<0,05$)

Носительство антигена B27 может осложнять течение различных заболеваний. Это послужило обоснованием для определения антигенов ВПГ в биоматериале с конъюнктивы век и уровня специфических АТ в сыворотке крови больных с ОПУ различной этиологии.

У пациентов с ОПУ нами установлено наличие антигена HLA-B27 в 49,3% случаев (табл. 22). Причем его связь с ОПУ, ассоциированным с реактивным артритом (болезнью Рейтера), ревматоидным и анкилозирующим артритом, оказывается наиболее сильной. При герпетическом увеите частота его определения была невысокой.

У B27-негативных пациентов с герпетическим ОПУ чаще ($p<0,05$), по сравнению с B27-позитивными, встречаются неблагоприятные исходы и более тяжелое течение заболевания с развитием осложнений: задние синехии – в 2,9 раза, катаракта – в 2,5 раза, гипертензия – в 1,7 раза (табл. 23).

Таким образом, данные, полученные нами при исследовании иммуногенетической предрасположенности к офтальмогерпесу и его протекции в популяции (русские, татары и башкиры), проживающей в Республике Башкортостан, представляют значительный практический интерес, так как позволяют проводить генетическое прогнозирование развития различных клинических форм герпеса глаза, и, следовательно – своевременную этиологическую диагностику и адекватную терапию.

Литература

1. *Бондаренко А.Л., Барамзина С.В.* Роль HLA-фенотипа в формировании хронической HCV-инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 3. – С. 40–42 .

2. *Бондаренко А.Л.* HLA и болезни. – Киров, 1999. – 194 с.

3. *Зарецкая Ю.М.* Клиническая иммуногенетика. – М.: Медицина, 1983. – С.133–146.

4. *Ишбердина Л.Ш.* Клинико-иммунологические аспекты течения и лечение хориоретинитов: автореф. дисс. … канд. мед. наук. – Уфа, 2005. – 27 с.

6. *Ишбердина Л.Ш., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х.* Сравнительная характеристика антигенов HLA I класса при герпесвирусном поражении глаз // Офтальмология. – 2010. – № 6. – С. 28–31.

7. *Кальметьева Л.Р., Ахметшин Р.З., Макарова Г.У. и др.* Диагностическое HLA-типирование в педиатрической практике. – М.: ОМЕГА-Л, 2010. – 100 с.

8. *Катаргина Л.А., Архипова Л.Т.* Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. – Тверь: Триада, 2004. – 100 с.

9. *Ишбердина Л.Ш., Мальханов В.Б.* Иммуногенетические критерии развития увеита в популяции Республики Башкортостан // Вестник офтальмологии. – 2009. – No 3. – С. 9–12.

10. *Маянский Н.А., Маянский А.Н.* Номенклатура и функции главного комплекса гистосовместимости человека // Иммунология. – 2006. – No 1. – С. 43–46.

11. *Пучковская Н.А., Бушуева Н.Н., Игнатов Р.К.* Антигены HLA-системы у больных с разными формами миопии // Актуальные проблемы детской офтальмологии: сб. науч. тр. – СПб., 1995. – С. 134–135.

12. *Севостьянов Е.Н., Горскова Е.Н., Экгардт В.Ф.* Кератоконус (этиология, патогенез, медикаментозное лечение). – Челябинск, 2005. – 33 с.

13. *Супотницкий М.В.* Микроорганизмы, токсины и эпидемии. – М., 2010. – 376 с.

14. *Тарасова Л.Н., Дроздова Е.А.* Клинические особенности HLA-B27 положительных и отрицательных увеитов // Вестн. офтальмол. – 2000. – No 3. – С. 25–27.

15. *Ярилин А.А.* Иммунология. – М., 2010. – 752 с.

16. *Chang J.H., Mc Cluskey P.J., Wakefield D.* Acute anterior uveitis and HLA-B27 // Surv. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 50, No 4. – P. 364–388.

17. *Chen L., Gordon L.K.* Immune mechanisms in uveitis. In: Pleyer U., Mondino B., Eds. Uveitis and Immunological Disorders (Essentials in Ophthalmology) // Berlin: Springer-Verlag Heidelberg, 2005. – P. 109–121.

18. *Dupont B., Kettering S.* Natural killer cell receptors with ligand specificity for HLA class I molecules // 14th European Histocompatibility Conference, Montpellier. – 2000. – P. 33.

19. *Elner V.M., Dutt S., Pavilack M.A. et al.* Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and HLA-DR antigens in herpes keratitis // Ophthalmology. – 1992. – Vol. 99, No 9. – P. 1400–1407.

20. *Erkkila H., Laatikainen L., Jokinen E.* Immunological studies on serpiginous choroiditis // Graefes Arch. Ophthalmol. – 1982. – Vol. 219, No 3. – P. 131–134.

21. *Feltkamp T.E.* HLA and uveitis // Int Ophthalmol. – 1990. – Vol.14, No 5–6. – P. 27–33.

22. *Huhtinen M.* HLA-B27 typing in the categorisation of uveitis in a HLA-B27 rich population / M. Huhtinen, A.Karma // Br. J. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 84, No 4. – P. 413–416.

23. *Jensen K.B., Nissen S.H., Svejgaard A. et al.* Recurrent herpetic keratitis and HLA antigens // Acta Ophthalmol (Copenh). – 1984. – Vol. 62, No 1. – P. 61–68.

24. *Levinson R.D., Rajalingam R., Park M.S. et al.* Human leukocyte antigen A29 subtypes associated with birdshot retinochoroidopathy // Am. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 138, No 4. – P. 631–634.

25. *Oh K.T., Christmas N.J., Folk J.C.* Birdshot retinochoroiditis: long term follow-up of a chronically progressive disease // Am. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol.133, No 5. – P. 622–629.

26. *Pathanapitoon K., Suksomboon S., Kunavisarut P. et al.* HLA-B27-associated acute anterior uveitis in the University Referral Centre in North Thailand: clinical presentation and visual prognosis // Br. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 90, No 12. – P. 1448–1450.

27. *Wing J.O.D.* Uveitis: Modern Therapeutic Strategies // Br. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 91, No 2. – P. 180–184.

28. *Yanoff M., Duker J.S.* General approach to the uveitis patient and treatment strategies // Ophthalmology, 2nd ed. – St. Louis: Mosby, 2004. – P. 1115–1120.

ЧАСТЬ II. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

Глава 1. ПАТОМОРФОГЕНЕЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ГЛАЗ

1.1. Герпетическая инфекция органных культур тканей глаз

Современные медико-биологические исследования заболеваний человека невозможно представить без применения экспериментального моделирования изучаемой патологии. В качестве моделей герпесвирусной инфекции используют культуры клеток различных типов, органные культуры и животных.

Использование животных для моделирования герпесвируеной инфекции, протекающей в целостном организме, имеет свои недостатки и определенные ограничения. Тогда как при моделировании герпетической инфекции in vitro (клеточная и органная культуры) возможно изучение практически всех аспектов жизненного цикла ВПГ, механизмов его распространения, патогенности и взаимодействия с тканями организма хозяина вне воздействия системных его реакций.

Применение клеточных культур имеет ряд преимуществ: возможность легкой стандартизации и проведения постоянного мониторинга исследуемого материала. Оно обеспечило основу для понимания ключевых особенностей взаимодействия между ВПГ и клеткой хозяина-человека (Bartenschlager R., Lohmann V., 2001).

In vitro модели латентного состояния и реактивации ВПГ-1 основаны на применении в качестве культуры клеток В-лимфоцитов, фибробластов человека, клеток мышиной нейробластомы, а также первичных нейронов крысы (Поздняков В.И., Хромов Г.Л., 1975; Слепова О.С., Катаргина А.А., 1977; Тарасова Л.Н., 1968; Тахчиди Х.П., 1983). Для моделирования латентного состояния вируса клетки, содержащие ВПГ-1, помещают в неестественные условия (например, экстремальные температуры культивирования) или добавляют в культуральную среду агенты, предотвращающие репликацию вируса и синтез вирусных белков (Boyd J.E., Sommerville R.G., 1974; Braley A.F., 1952). В качестве агента может выступать ацикловир (Слепова О.С., Катаргина А.А., 1977) или фактор роста нервов (Chiarini A. et al., 1981; Colin H.B., Abelson M.B., 1976; Drew W.L., Eason M., 1979).

Основные проблемы моделирования инфекции, обусловленной ВПГ типа 1, связаны не только с вопросами латенции вируса и его реактивации, но и некоторых особых состояний, возникающих в процессе конкретного заболевания, например, герпетического кератита. В этой связи моделирование герпетического кератита проводится in vitro путем заражения монослойного эпителия роговицы вирусом ВПГ типа 1.

Данный подход мало репрезентативен в отношении воспроизведения уникальных физиологических реакций, возникающих при взаимодействии зараженных и незараженных вирусом клеток, различных по морфологии и функциональным особенностям. Решением проблемы является использование модели, основанной на органотипической культуре интактной ткани глаза, в частности, роговицы, инфицируемой вирусом герпеса. Этот тип культур сохраняет структуру ткани органа и физиологию оригинальной ткани, что особенно важно, также для выделения и пассирования вирусов, которые не репродуцируются в недифференцированных тканевых культурах.

Использование подобной модели (органной культуры) позволяет делать достоверные заключения относительно механизмов возникновения заболевания и персистенции вируса (Alekseev O. et al., 2012) и изучать различные аспекты патогенеза офтальмогерпеса.

Органная культура (organ culture) – асептическое культивирование полностью живого зачатка органа, целого органа или его частей вне организма на подходящей питательной среде in vitro с поддержанием условий нормального функционирования.

Методом органных культур (ОК) нами было проведено изучение взаимодействия ВПГ с тканями роговицы и сосудистой оболочек глаза плода человека, взрослого кролика (весом 2,3±0,2 кг, породы Шиншилла), зачатками глаз эмбрионов крысы.

Ткани зачатков глаз крысят получали путем их энуклеации у 14–16-дневных эмбрионов, в последующем проводили их культивирование и инфицирование ВПГ в пенициллиновых флаконах с питательной средой по известной методике.

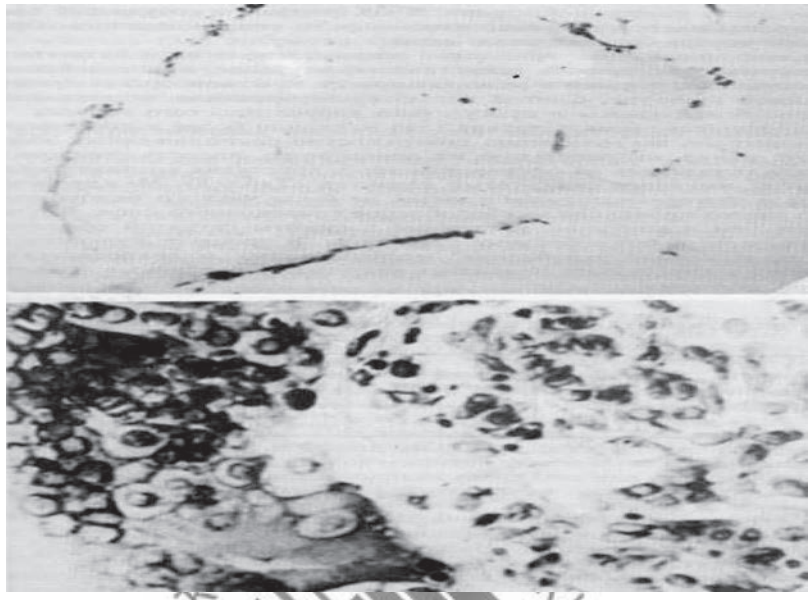
Структура ткани и жизнеспособность клеток сохраняется в сроки наблюдения до 15 дней, что позволило в эти сроки исследовать морфологические и вирусологические аспекты течения герпетической инфекции.

Вирусологические исследования установили, что накопление ВПГ имело место, как в тканях плода человека, так и кролика. В ОК роговицы плода человека вирус активно размножался в течение 7 суток, титр тканевой фракции составил 4,0 Lg $ТЦД_{50/0,1\ мл}$, затем инфекционные титры падали. В эксплантатах радужной и хориоидальной оболочек накопление вируса не превышало 1,0 Lg $ТЦД_{50/0,1\ мл}$. Добавление гипериммунной к ВПГ сыворотки в питательную среду данных оболочек глаза предотвращало размножение вируса (рис. 36).

В тканях глаза кролика инфекционные титры ВПГ варьировали в пределах 2,0–3,5 Lg ТЦД50/0,1мл, в зачатках глаз эмбриона крысы ВПГ обнаруживали нерегулярно. Большинство тканей при размножении вируса герпеса разрушалось, в основном, на 7–9-е сутки эксперимента. Следует отметить, что в тканях роговицы гибель эксплантатов происходила в более ранние сроки – на 3–5-е сутки, в сосудистой оболочке глаза кролика – существенно позже (9–11-е сутки), а в радужной оболочке глаза кролика разрушение ткани не происходило, отмечалось формирование персистентной герпетической инфекции.

Спектр поражаемых вирусом клеток, выявляемый морфологически и методом иммунофлюоресценции (ИФ), отличался в различных культурах: наиболее широкий он был в ОК, приготовленных из тканей плода человека. Характерным для эксплантатов роговицы человека являлось образование многоядерных клеток в эпителии.

Изучение взаимодействия ВПГ с развивающимся зачатком органа зрения крыс в органной культуре позволило получить определенные сведения об этиологии и патогенезе врожденных заболеваний или *офтальмоэмбриопатии герпетической*



а

б

Рис. 36. Герпетическая инфекция органных культур роговой (*а*) и радужной (*б*) оболочек плода человека: *а* – разрушение эксплантата роговицы, *б* – внутриядерные включения, маргинация хроматина и разрушение цитоплазмы («баллотирующая дегенерация»)

этиологии. В инфицированных зачатках глаз находили более выраженную, чем в контроле, вакуолизацию поверхностно расположенных волокон хрусталика, неправильную их ориентацию, полость стекловидного тела оставалась несформированной, хрусталик контактировал с сетчаткой, имеющей складчатый характер (табл. 24). Между биполярным и фоторецепторным слоями не было четкого разграничения, частично происходило обособление ганглиозного слоя. В процессе культивирования происходило углубление дегенеративных и некротических изменений в хрусталике, появились некрозы на различных уровнях сетчатки. На 15–17-е дни инфекции в ОК

Таблица 24

Экспериментальное изучение офтальмоэмбриопатий герпетической этиологии

Экспериментальная модель	Число исследованных глаз	Изменения волокон хрусталика		Нарушение дифференцировки стекловидного тела и сетчатки		Типичные и нетипичные колобомы сетчатки и сосудистой оболочки	
		абс	%	абс	%	абс	%
Новорожденные крысята							
опыт	106	16	15	28	26	6	6
контроль	42	2	5	4	10	не обнаружено	
Органные культуры							
опыт	102	20	20	42	43	9	9
контроль	40	3	8	7	18	2	5

сетчатки имелись складки и розеткообразные структуры, формировались типичные и атипичные колобомы сосудистой и сетчатой оболочек.

При введении вируса герпеса беременным крысам в переднюю камеру обоих глаз среди новорожденных крысят наблюдали повышение количества резорбций.

У родившихся крысят, как и в опытах с органными культурами, признаками герпетических офтальмоэмбриопатий являлись деформация хрусталика, изменения его волокон (нарушение ориентации, вакуольная дегенерация и некроз), отставание формирования полости стекловидного тела, нарушение дифференцировки сетчатой оболочки (обнаружение складчатости, розеткообразных структур, отсутствие дифференцировки между слоями), появление типичных и атипичных колобом (рис. 37, 38).

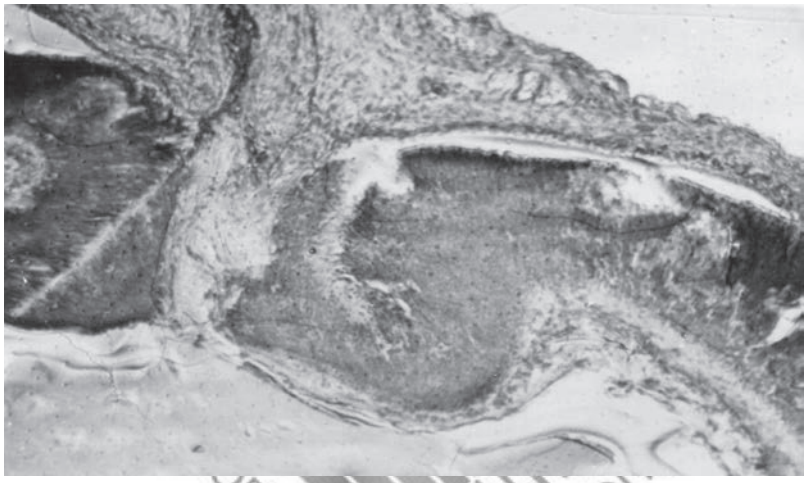


Рис. 37. Врожденный экспериментальный офтальмогерпес. Образование колобомы и выход недифференцированной сетчатой оболочки на уровне зрительного нерва в глазу новорожденного крысенка

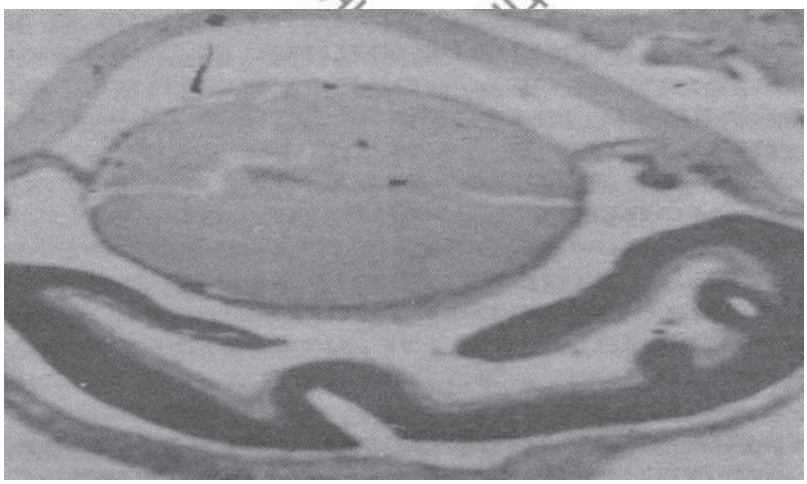


Рис. 38. Экспериментальный врожденный офтальмогерпес новорожденного крысенка. Образование розеткообразных структур в сетчатой оболочке

В эксперименте отмечали типичные и атипичные аномалии развития в виде выпадения сетчатой оболочки по линии зародышевой щели или в любой другой отстающей от глазной щели области глазного яблока. У контрольных животных подобных изменений не обнаружено.

Таким образом, органные культуры тканей глаза плода человека и кролика обладали различной степенью чувствительности к вирусу простого герпеса. Взаимодействие вируса герпеса с органными культурами из тканей глаза приводило, как правило, к разрушению ткани, реже – к формированию хронической инфекции, а в зачатках глаз эмбриона крысы – к аномалиям развития. Полученные факты подтверждают многообразие клинических проявлений герпетической инфекции глаз, ее роль во врожденной патологии.

1.2. Герпетическая инфекция глаз лабораторных животных

Экспериментальный герпетический кератит кроликов

Чувствительность многих лабораторных животных к ВПГ человека открыла благоприятные возможности для интенсивного экспериментального исследования патогенеза различных клинических форм офтальмогерпеса.

Большая часть исследований была направлена на изучение клинико-морфологических аспектов при экспериментальном герпетическом кератите (ЭГК) кроликов. Морская свинка была использована для моделирования ЭГК лишь в единичных работах (Шевчук Н.Е., 2002).

Впервые экспериментальная модель герпетического древовидного кератита была получена W. Gmter (1912–1925 гг.) внесением содержимого из герпетической язвы человеческой роговицы в скарифицированную рану роговицы кролика. Развивается ЭГК: сначала наблюдают поражение эпителия в виде инфильтрации полинуклеарами, который переходит в интерстициальный кератит, характеризующийся отеком, инфильтрацией плазматическими клетками, лимфоцитами, другими лейкоцитами, деструктивными изменениями десцеметовой оболочки и эндотелия различной степени (Бикбулатов Р.М., 1970; Тарасова Л.Н., 1968).

ЭГК мог протекать по типу острого эпителиального с вовлечением передних отделов стромы, либо как поражение глубоких слоев стромы и переднего отдела сосудистого тракта (Бикбулатов Р.М. с соавт., 1976). Экспериментально доказано участие инфицированных ВПГ клеток эпителия роговицы в прорастании новообразованных кровеносных сосудов в ее глубокие слои (Wuest T.R., Cerr D.J.J., 2010). При заражении роговицы кроликов вирусом герпеса развивающийся древовидный кератит в последующем может превращаться в географический, стромальный инфильтрат, который подвергается некрозу в центральной зоне.

По нашим данным, полученным при клинико-биомикроскопических исследованиях роговицы зараженных кроликов, уже на третьи сутки опыта у подавляющего большинства животных обнаруживается развитие ЭГК, представленного точечными, звездчатыми и древовидными окрашивающимися флюоресцеином очагами. К седьмым суткам патологический процесс достигает максимального развития

и характеризуется многочисленными участками звездчатых и древовидных дефектов эпителия, разбросанных по всей роговице.

Морфологическое исследование тканей глаза при ЭГК кроликов показало изменение эпителия в оптической зоне роговицы на всем протяжении, участки его атрофии чередуются с очагами пролиферации в виде небольших врастаний в строму. На некоторых участках роговицы эпителий может отсутствовать полностью, боуменова оболочка не прослеживается. В прилегающих к очагу участках эпителий находится в состоянии характерной для герпеса «баллонирующей» дегенерации (вакуолизация ядер, маргинация хроматина). Под эпителием строма отечна, инфильтрирована единичными лимфоцитами и нейтрофилами, плазматическими клетками, число кератоцитов увеличено, параллельность хода ее пластин нарушена, волокна набухшие или разволокнены. Эндотелий на десцеметовой оболочке имеет участки лизиса. В периферических отделах роговицы, прилегающих к лимбальной зоне, отмечены аналогичные изменения. Выявлено новообразование единичных сосудов. Зона лимба также изменена: под эпителием просматриваются новообразованные сосуды с набухшими, разволокненными аргирофильными мембранами, периваскулярным отеком, отечным лизированным или слущенным в просвет эндотелием (рис. 39, 40).

Итак, при заражении роговой оболочки кролика ВПГ отмечается развитие преимущественно древовидного кератита (96%), который в 17% переходит в глубокий стромальный кератит, в 12% случаев сочетается с увеитом. Морфологические исследования обнаруживают воспалительные изменения во всех отделах роговой оболочки.

Экспериментальный герпетический кератоувеит. Для экспериментального изучения глубоких форм герпеса глаза моделируется экспериментальный герпетический кератоувеит путем введения ВПГ в переднюю камеру или стекловидное тело глаза кролика, при этом поражаются его оболочки в следующих вариантах: фибринозный иридоциклит, иридоциклит с гипопионом, иридоциклит с кровоизлиянием в переднюю камеру и радужную оболочку, увеакератит с диффузным глубоким

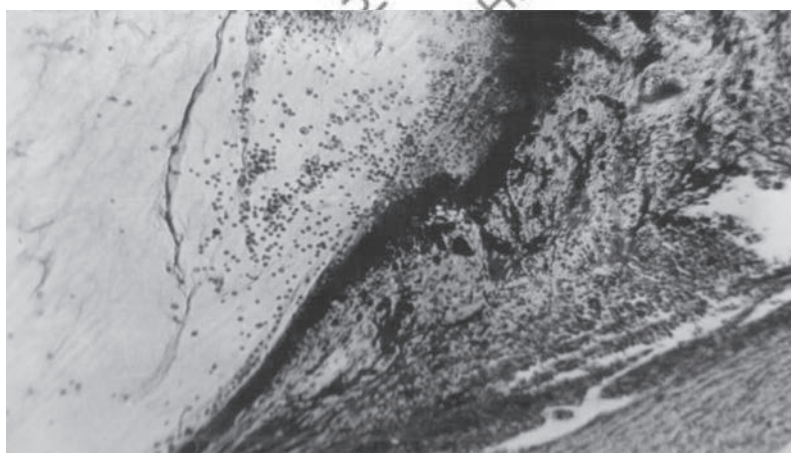


Рис. 39. Экспериментальный офтальмогерпес кролика. Лимфоплазмоклеточная инфильтрация стекловидного тела и структур угла передней камеры

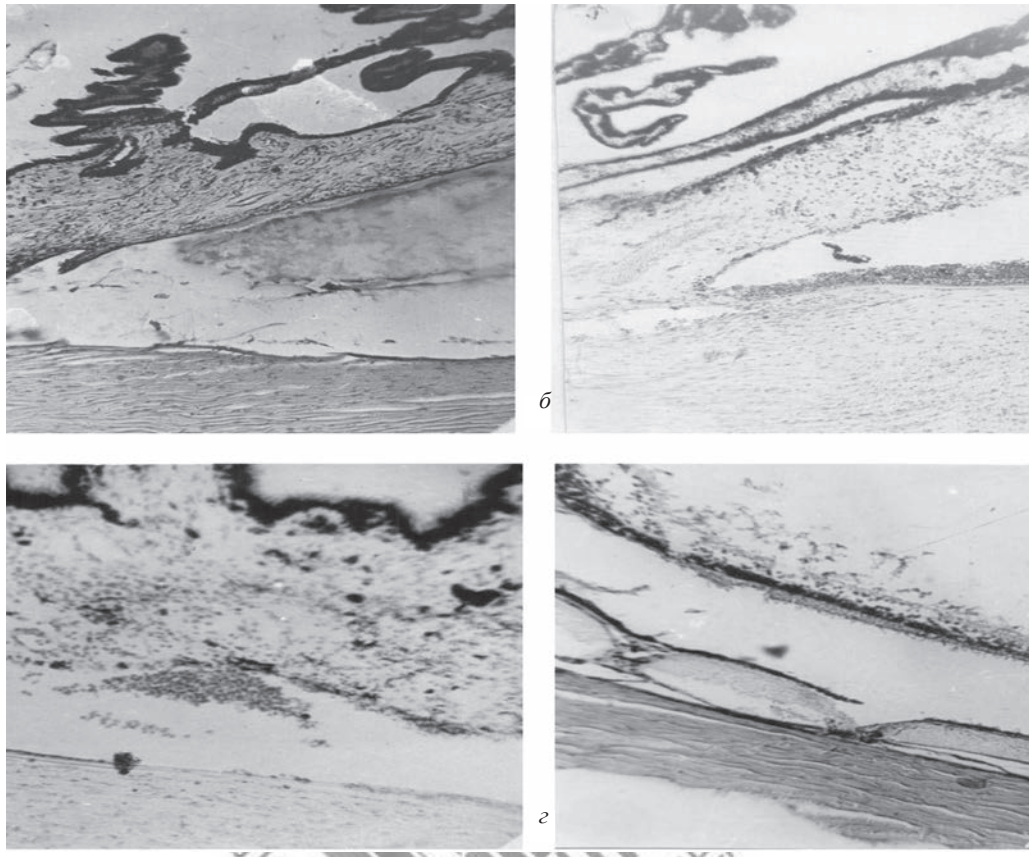


Рис. 40. Экспериментальный офтальмогерпес кролика. Лимфоплазмоцитарный инфильтрат в передней камере (*а*), на заднем эпителии роговицы (*б*), передней поверхности радужной оболочки (*в*), декомплексация сетчатой оболочки, расширение калибра, стаз в кровеносных сосудах хориоидеи при хориоретините (*г*).

поражением роговицы, дисковидный кератит, панувеит, неврит зрительного нерва (Тарасова Л.Н., 1968).

Введенный в переднюю камеру (ПК) глаза кролика ВПГ вызывает инфильтрацию трабекулярной ткани угла ПК с образованием передних синехий, повреждением эндотелия и формированием ретрокорнеальной мембраны (Попова З.С., 1977).

Клинико-биомикроскопические исследования глаза кроликов, инфицированных введением ВПГ в переднюю камеру, свидетельствуют об изменениях в роговице (инфильтрация и отек) и радужке (гиперемия, отек, стушеванность рисунка, изменение цвета, инфильтрация, появление экссудата в передней камере, образование задних пигментных синехий) уже на 3-и сутки заболевания.

Поражение конъюнктивы глазного яблока проявляется отеком, утолщением эпителия, инфильтрацией его полинуклеарами, наличием дегенеративных изменений ядер и цитоплазмы клеток различной степени, вплоть до некроза и лизиса некоторых из них. В подэпителиальной ткани отмечали отек, полнокровие, инфильтрацию

полинуклеарами и в меньшей степени лимфоцитами. В отдельных случаях имеются участки кровоизлияний и образование микроабсцессов.

Морфологическое изучение тканей глаза кроликов выявляет наличие диффузной или очаговой лимфолейкоцитарной инфильтрации в эпителии и строме роговицы в зоне лимба. Сосудистые нарушения в этой зоне проявляются в виде резко выраженного полнокровия, стазов, иногда кровоизлияний, набухания и слущивания эндотелия в просвет сосудов. Скопление лейкоцитов образовывает микроабсцессы стромы.

Поражаются все слои роговицы. Наблюдается уплощение и истончение эпителия, инфильтрация его полинуклеарами и лимфоцитами, очаговый лизис дегенеративно измененных клеток, появление участков некроза, в единичных случаях полный некроз эпителия. При менее выраженных явлениях деструкции одновременно обнаруживается пролиферация эпителия в строму в виде сосочков. Строма роговицы выглядит отечной, инфильтрированной полинуклеарами, единичными лимфоцитами, на отдельных участках происходит нарушение параллельности хода, набухание, распад пластин стромы и десцеметовой оболочки, частичный лизис и вакуолизация эпителия. Между пластинами стромы возможно наличие новообразованных сосудов, лимфоцитов, плазматических клеток, появление гигантских клеток. В ряде случаев имеет место распад эпителия, поверхностных и глубоких слоев стромы с образованием язвы роговицы. Отмечают набухание и отек десцеметовой оболочки. Эндотелий на больших участках лизирован или представлен в виде единичных клеток с вакуолизированной цитоплазмой, пикноморфным или резко увеличенным в размерах набухшим, округленным ядром.

На эндотелиальной поверхности наблюдают ограниченные экссудаты и преципитаты, образованные лимфоцитами, плазматическими клетками, единичными полинуклеарами и пигментными макрофагами. Обнаруживают фибрин, деструктивные изменения заднего отдела роговицы и радужки способствуют образованию передних синехий, расположенных ближе к зоне угла передней камеры. В передней камере экссудат, образованный фибрином, нейтрофилами, лимфоцитами, плазматическими клетками, эритроцитами, пигментными макрофагами (рис. 41а), который может заполнять ее полностью.

В переднем пограничном слое радужной оболочки наблюдается диффузный отек коллагеновых фибрилл, участки фибринозного пропитывания волокон, сосудистый слой радужки инфильтрирован лимфоцитами, плазматическими клетками и нейтрофилами, расположенными вокруг сосудов, или непосредственно в ткани в виде очагов, более выраженную в отделах, прилегающих к пигментному эпителию. В окружении инфильтрата появляются пигментные макрофаги. Пигментный эпителий претерпевает двоякое изменение: пролиферацию клеток с нарушением стратификации и образованием бородавчатых разрастаний на задней поверхности радужки, или депигментацию с распылением пигмента в виде зерен.

В сосудах отмечается разрушение аргирофильных мембран и их отторжение вместе с эндотелием в их просвет. Пигментный эпителий отростков цилиарного тела депигментирован, подвергается некрозу и распаду. Соединительная ткань диффузно инфильтрирована мононуклеарами. Между отростками имеется выпот фибрина с небольшим количеством форменных элементов крови. В ряде случаев лимфоцитарная инфильтрация между отростками цилиарного тела распространяется и на передние отделы структур угла передней камеры и стекловидного тела (рис. 41 б, в).

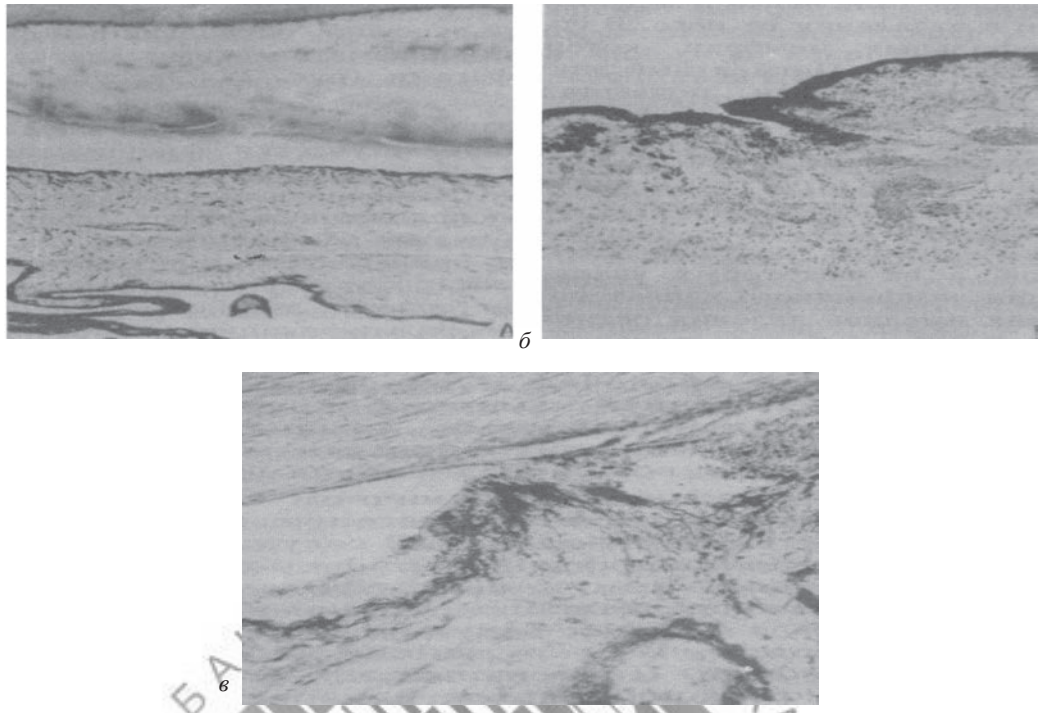
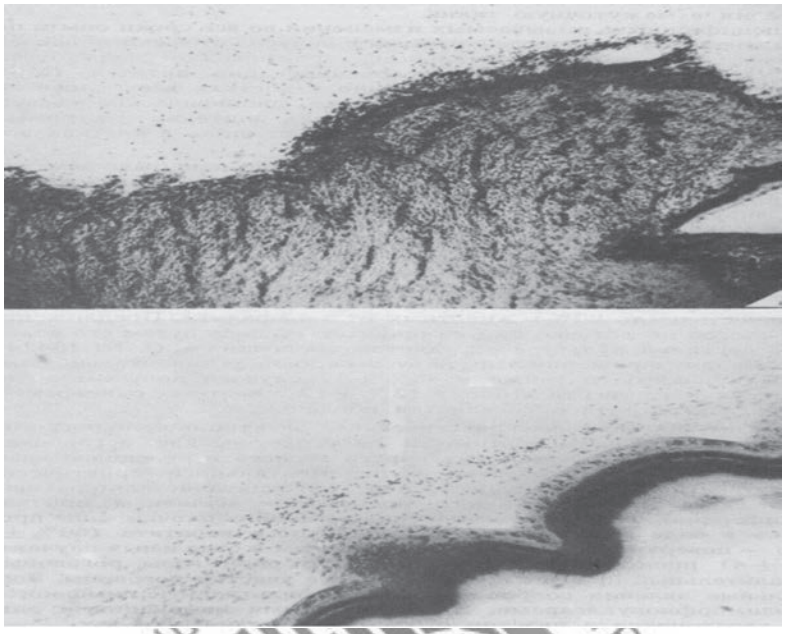


Рис. 41. Экспериментальный герпетический кератоувеит кролика: *а* – экссудат в передней камере; *б* – экссудат на поверхности радужной оболочки; *в* – диффузная полиморфно-клеточная инфильтрация, отек стромы, полнокровие сосудов радужной оболочки

Хориоидит характеризуется полнокровием сосудов, отеком стромы, появлением периваскулярной, а на некоторых участках хориоидеи, и диффузной инфильтрации лимфоидного характера на ее протяжении. В редких случаях имеются явления ретинита (рис. 42 а, б).

При электронно-микроскопическом изучении сосудистой оболочки глаза обнаруживается значительное расширение просвета капилляров и вен, он может быть полностью закрыт вследствие утолщения эндотелия и базального слоя. В эндотелии отмечается выраженный лимфодиапедез и периваскулярная инфильтрация, разобщенные клеточные связи и появление мелких пор и дефектов, истончение цитоплазмы эндотелиальных клеток капилляров, вакуолизация и очаговый некроз, либо дегенерация эндотелия в целом. Резко возрастает количество бухтообразных углублений и цитоплазматических отростков на поверхности эндотелия. Набухшие ядра эндотелиальных клеток выступают в просвет капилляра и часто полностью его перекрывают. Отмечают агрегацию и краевое стояние форменных элементов крови, все этапы миграции элементов белой крови через дефекты эндотелия в межуточную ткань.

Специфичность вызываемых изменений во все сроки опыта подтверждена иммунофлюоресцентными и вирусологическими исследованиями. При экспериментальном герпетическом кератоувеите (ЭГКУ) кролика свечение антигена ВПГ выявляют методом флюоресцирующих антител (МФА) в клетках всех слоев эпителия



а

б

Рис. 42. Экспериментальный офтальмогерпес кролика. Диффузный воспалительный инфильтрат зрительного нерва (*а*) и преретинальных отделов стекловидного тела (*б*)

роговицы, эндотелии сосудов радужной оболочки, в клетках эпителия цилиарного тела. В клетках ткани сетчатки специфического свечения не обнаруживается.

Вирусологические исследования в динамике инфекции позволяют выявить наличие вируса во влаге передней камеры. Из тканей роговицы и сосудистой оболочки его выделяют только путем предварительного их культивирования в органной культуре. Из ткани сетчатки кролика при ЭГКУ вирус герпеса изолировать не удается.

Таким образом, морфологические, электронно-микроскопические, иммунофлюоресцентные и вирусологические исследования глаз кроликов после введения вируса герпеса в переднюю камеру свидетельствуют о развитии экспериментального герпетического кератоувеита с преимущественно экссудативно-альтеративным компонентом воспалительного процесса и наличием признаков пролиферации. При этом воспаление роговицы чаще проявляется в виде тяжелого интерстициального кератита (60%), реже поверхностного (18%), в отдельных случаях – с образованием глубокой язвы роговицы. В воспалительный процесс вовлекаются все участки роговицы. Поражение увеального тракта протекает, в основном, как передний увеит: воспалительные изменения в радужной оболочке наблюдают чаще (72–87%), чем в хориоидее (6–13%). Иридоциклит сочетается с глубоким кератитом центральных отделов роговицы или паралимбальной зоны.

Экспериментальный изолированный герпетический увеит. Изолированное поражение сосудистой оболочки глаза развивается только при введении ВПГ в вену или в стекловидное тело животного. Тогда как при заражении кроликов-альбиносов путем введения ВПГ в переднюю камеру глаза развивается тяжелый фибринозно-геморрагический увеит, сопровождающийся интенсивным отеком роговицы

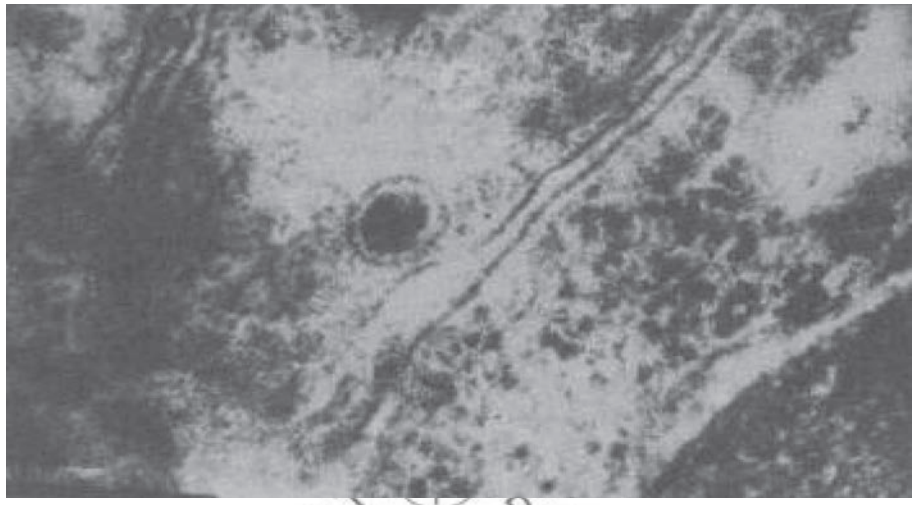


Рис. 43. Экспериментальный офтальмогерпес кролика. Обнаружение вирионов вируса простого герпеса в сосудистой оболочке глаза

и развитием осложненной катаракты. В этой связи предлагалось получать экспериментальную модель изолированного увеита введением ВПГ в вену (Sery T.W., Foster L., 1977). Но значительная летальность (до 90%) животных от энцефалита и невозможность в ряде случаев достижения изолированного воспаления сосудистой оболочки способствовали разработке нами способа подготовки ВПГ путем его адаптации к органной культуре сосудистой оболочки (А.С. № 1342499). Это позволяет при заражении этим вирусом кроликов значительно сократить летальность, а также в 88%±12 случаев получить модель изолированного увеита (рис. 43). Лишь у 12% ±12 животных одновременно поражаются роговая и сосудистая оболочки глаза.

Экспериментальные модели герпетического поражения заднего сегмента глаза. Для воспроизведения экспериментальных моделей герпетического поражения заднего сегмента глаза применяют внутримозговое введение вируса новорожденным крысам и мышам, после чего наблюдают развитие двустороннего переднего увеита с диффузным отеком и некрозом сетчатки, хронические ретинальные поражения, отличающиеся инфильтрацией воспалительными клетками, рубцеванием, метаплазией и дистрофией пораженной ретинальной ткани, а также переднюю и заднюю кортикальную катаракту (Percy D. et al., 1980; Pieffer R.L. et al., 1983).

Нами была создана модель острого некроза сетчатки (ОНС) герпетической этиологии при заражении белых беспородных половозрелых мышей путем введения в стекловидное тело 0,01 мл клеточной суспензии, содержащей ВПГ. Эта модель была наиболее приближена к данному заболеванию у человека и имела высокую частоту воспроизведения (94–100%). При этом, несмотря на максимальную степень тяжести морфологических изменений сетчатой оболочки, гибели животных от энцефалита не наблюдается.

При гистологическом исследовании энуклеированных глаз наблюдают развитие преимущественно витреита и некротического хориоретинита. Так, в стекловидном

теле преретинально находят инфильтрат. В сетчатке отмечают дезорганизацию слоев, выраженные деструктивные изменения, отек в наружном и внутреннем ядерных слоях, очаговые инфильтраты из лимфоцитарных элементов и нейтрофильных лейкоцитов, расположенных периваскулярно, многочисленные мелкие очаговые кровоизлияния во внутреннем ядерном слое. На отдельных участках наблюдают некроз клеточных элементов сетчатки во внутреннем ядерном и ганглиозном слоях.

Экспериментальные модели хронического офтальмогерпеса. Одна из проблем герпетической инфекции состоит в развитии рецидива заболевания. Проблемы рецидивирующих герпетических поражений человека рассматриваются, в основном, в аспекте определения места латенции ВПГ.

Большая часть исследователей связывает появление ВПГ в тканях глаза с латентной инфекцией чувствительного ганглия тройничного нерва, откуда вирус при рецидивирующих поражениях роговицы распространяется на периферию по первой ветви тройничного нерва. Выдвинуто предположение и о возможности локализации ВПГ в строме роговицы, во внутриглазных тканях, слезных и слюнных железах.

Лишь единичные работы посвящены экспериментальному изучению хронических форм офтальмогерпеса, которые воспроизводятся после заражения кроликов в конъюнктивальную полость или в переднюю камеру глаза. При этом рецидивы кератоконъюнктивита возникают спонтанно, либо после 4-дневного курса дексаметазона. Иридоциклит характеризуется вялым течением, склонностью к образованию задних синехий и развитием осложненной катаракты, причем морфологически преобладают воспалительные реакции пролиферативного типа (Попова З.С., 1977).

Герпетический кератоувеит с хроническим затяжным течением был получен нами лишь в опытах на белых крысах (рис. 44).

Клинико-биомикроскопические исследования у крыс после введения вируса в переднюю камеру глаза выявляют изменения в роговице и радужке, достигающие максимального развития на 12–15-е сутки исследования. Морфологические исследования свидетельствуют о развитии герпетического кератоувеита. Поражение роговой оболочки характеризуется развитием стромального кератита без поражения

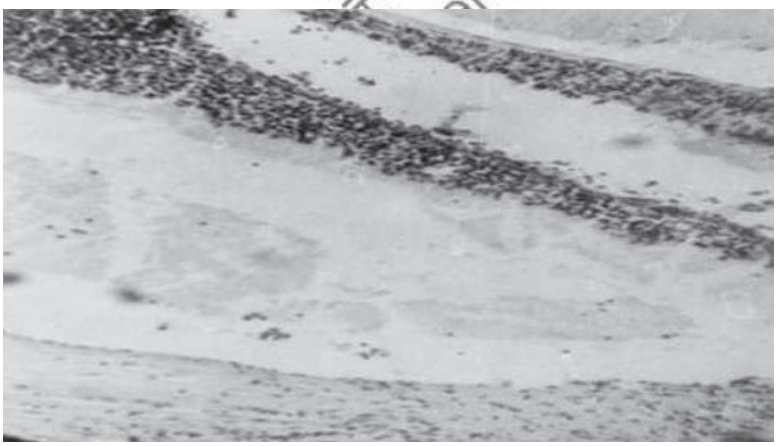


Рис. 44. Экспериментальный герпетический кератоувеит крысы. Диффузная лимфоплацентарная инфильтрация в строме роговой оболочки, экссудат в передней камере

эпителия и эндотелия. Хроническое течение ЭГКУ у крыс наблюдают после их инфицирования в течение 2–5 месяцев, что морфологически характеризуется отеком и инфильтрацией лимфоцитами роговицы и радужки, выявлением в сетчатке периваскулита и экссудата в преретинальной зоне. Кроме того, отмечают развитие задних синехий, увеальной катаракты.

Проведенные вирусологические исследования подтверждают специфичность вызываемых морфологических изменений. В острый период заболевания (3–28-е дни) ВПГ обнаруживают во всех оболочках глаза и влаге передней камеры, начиная с 13-го дня и в ганглии тройничного нерва. В межрецидивном периоде (216–253-е дни) ВПГ выявляют лишь в хориоидее и ганглии тройничного нерва.

Экспериментальные офтальмогерпес-бактериальные инфекции. Нередко причиной длительного течения офтальмогерпеса является его осложнение бактериальной инфекцией. Для изучения условий моделирования этих смешанных инфекций сначала воспроизводят на кроликах герпетический кератит, затем вводят в строму роговицы соответствующий микроб в чувствительной для животного дозе (А.С. № 1784227, № 1691879).

При заражении роговицы только ВПГ воспалительный процесс морфологически протекает как указано выше. Инфицирование роговицы культурой золотистого стафилококка или синегнойной палочки морфологически сходно между собой, приводит к развитию тяжелого гнойного воспалительного процесса во всех оболочках глазного яблока. Развивается стромальный гнойный кератит, наблюдается лизис эпителия роговицы, инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами всех ее слоев. Некроз пластин стромы приводит к изъязвлению роговицы, на эндотелиальной ее поверхности наблюдают гнойный экссудат, распространяющийся на угол передней камеры. В радужной оболочке и цилиарном теле отмечается диффузная полиморфно-клеточная инфильтрация, отек стромы, полнокровие сосудов. От цилиарных отростков по ходу цинновых связок гнойный инфильтрат в ряде случаев распространяется в ретрохрусталиковую зону и передние отделы стекловидного тела.

При бактериальных инфекциях, в отличие от моногерпетической, клинико-биомикроскопические и морфологические исследования нередко обнаруживают изъязвления роговицы, эндофтальмиты. При стафилококковой инфекции полиморфные гнойные инфильтраты белого цвета находят в строме роговицы. При синегнойной инфекции в передней камере обнаруживают инфильтраты серо-желтого цвета с зоной отека и инфильтрации в виде кольца или полукольца. Кроме того, при обеих инфекциях определяется уровень гипопиона в передней камере глаза (Гимранов Р.М., 1989).

После наслоения синегнойной или стафилококковой инфекции на экспериментальный герпетический кератит кролика обе микст-инфекции становятся во многом сходными по характеру и частоте основных морфологических признаков. Происходит развитие тяжелого экссудативно-альтеративного воспалительного процесса с явлениями некроза тканей переднего отдела глаза. В формировании воспалительного экссудата принимают участие фибрин, некротические массы, полиморфноядерные лейкоциты. Глубокий стромальный кератит характеризуется лизисом клеток эпителия на значительном протяжении, диффузной инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами по ходу пластин стромы, явлениями некроза эпителия и стромы с образованием язв почти в каждом третьем случае. Полное разрушение роговой оболочки

отмечают при исследовании глаз в 12,5% случаев. Развивающиеся гнойные иридоциклиты морфологически характеризуются диффузной инфильтрацией и полиморфноядерными лейкоцитами, отеком стромы, полнокровием сосудов, нарушением микроциркуляции, явлениями экссудации, альтерации и десквамации клеток пигментного и непигментного эпителия. Также отмечают образование воспалительных и гнойных экссудатов в передней камере и стекловидном теле, инфильтратов между отростками цилиарного тела с некротическими массами и слущенным эпителием. Гнойный воспалительный процесс, образуя абсцессы, распространяется от зоны цилиарных отростков в стекловидное тело, на хориоидею и сетчатку. На 5–7-е дни бактериальной суперинфекции воспалительный процесс приобретает разлитой характер с поражением всех оболочек глазного яблока, приводя к его гибели.

Герпес-синегнойная инфекция, по сравнению с герпес-стафилококковой, протекает более скоротечно. Уже на 2-й день вовлекаются все оболочки, часто развивается эндофтальмит и в более ранние сроки воспаление заканчивается гибелью глазного яблока.

Следовательно, воспалительный процесс при герпес-бактериальных инфекциях протекает с преобладанием признаков бактериальной инфекции и подавлением вирусной. Древовидные поражения роговицы, характерные для герпетической инфекции, исчезают, так как происходит распространение гнойного инфильтрата на всей поверхности роговицы, ее изъязвление.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования свидетельствуют о многообразии исходов взаимодействия ВПГ с тканями глаза. Значение созданных экспериментальных моделей состоит в возможности исследования различных аспектов патогенеза герпетической инфекции глаза, которые могут быть основой изучения таких врожденных заболеваний органа зрения у человека, как микрофтальмия, ретинопатия, колобомы оболочек глазного яблока, катаракта. Кроме этого, экспериментальные модели служат объектом апробации противовирусных и иммунокорригирующих препаратов до применения их в клинической практике.

Литература

1. *Бикбулатов Р.М.* Цитопатология экспериментального герпеса. – Уфа, 1970. – С. 36–64.

2. *Бикбулатов Р.М., Захваткина К.А., Майчук Ю.Ф. и др.* Новые данные экспериментального герпетического кератита у кроликов // Вестник офтальмологии. – 1974. – № 4. – С. 50–53.

3. *Гимранов Р.М.* Клинико-экспериментальное изучение офтальмогерпеса, сочетающегося с бактериальной инфекцией: автореф. дисс. … канд. мед. наук. – М., 1989. – 22 с.

4. *Мальханов В.Б., Деребизова М.А., Иванова Т.С.* Способ моделирования острого некроза сетчатки глаза герпетической этиологии (Патент РФ № 2134912).

5. *Поздняков В.И., Хромов Г.Л.* Полимерные формы ИДУ в лечении герпесвирусных заболеваний глаз: тез. докл. 3-го всеросс. съезда офтальмологов. – М., 1975. – Т. 2. – С. 343–345.

6. *Попова З.С.* Клинико-морфологическое изучение герпетической болезни глаз: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1977. – 20 с.

7. *Слепова О.С., Катаргина А.А.* Изучение реакции клеточного иммунитета при офтальмогерпесе у детей // Вирусные заболевания: сб. науч. тр. – М., 1977. – С. 18–21.

8. *Тарасова Л.Н.* Цитологические и гистологические исследования при герпетической болезни глаз: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ашхабад, 1968. – 25 с.

9. *Тахчиди Х.П.* Клиническая оценка методов иммунодиагностики и патогенетическая терапия герпетического кератита: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1983. – 21 с.

10. *Шевчук Н.Е.* Особенности иммунного ответа при вирусных и хламидийной офтальмоинфекциях: автореф. дисс. … канд. биол. наук. – Уфа, 2002. – 23 с.

11. *Alekseev O., Tran A.H., Azizkhan-Clifford J.* Ex vivo organotypic corneal model of acute epithelial herpes simplex virus type I infection / J. Vis. Exp. – 2012. – Vol. 63. – P. 3631.

12. *Boyd J.E., Sommerville R.G.* The antiviral activity of some related ben-zo(b) thiophene derivatives. I. Initial screening tests // Arch. ges. Virusforsch. – 1974. – Vol. 45, No 3. – P. 249–253.

13. *Bartenschlager R., Lohmann V.* Novel cell culture systems for the hepatitis C virus // Antiviral Research. – 2001. – Vol. 52, No 1. – P. 1–17.

14. *Braley A.F.* Experimental Herpes simplex // American Journal of Ophthalmology. – 1952. – Vol. 35, No 12. – P. 1737–1747.

15. *Chiarini A., Giovanninetti G., Sinibaldi P.* Ricerche su sostanze adttivitaantivirale, Nota XYI-Tiosemicarbazoni contenenti imita benzofuranica e IH-indenica // Farmaco Ed. Sci. – 1981. – Vol. 36, No 1. – P. 33–37.

16. *Colin H.B., Abelson M.B.* Herpes Simplex Vim m Human Cornea Retro-corneal Fibrous Membrane and Vitreous // Arch. Ophthalmol. – 1976. – Vol. 94. – P. 1726–1729.

17. *Drew W.L., Eason M.* Direct fluorescent antibody examination versusculture in the diagnosis of herpes simplex and TmiiceLL- I s:-r virus infections // Abstrs 79-th Annue. Meet. Amer. Soe. MicrobioL Los Angeles. Calif. – Washington, D. S., 1979. – P. 328.

18. *Percy D., Gabil K.A., Hatch L.A. et al.* Experimental type 2 herpes simplex ophthalmitis in the newborn rat // Investigative Ophthalmology Visual Science. – 1980. – Vol. 19, No 5. – P. 529–544.

19. *Pieffer R.L., Dekker C. D.t Siegel F.L.* Ocular lesions in mice follow in gintra cerebral injection of herpes simplex virus type 1 //Invest. Ophthalmol. – 1983. – Vol. 24, No 8. – P. 1070–1078.

20. *Sery T.W., Foster L.* Viremia induction of herpes simplex uveitis // Ophtalmic Research. –1977. – Vol. 9, No 3. – P. 171–181.

21. *Wuest T.R., Cerr D.J.J.* VEGF-α expression by HSV1-infected cells drives corneal lymphangiogenesis // J. Exp. Ved. – 2010. – Vol. 207, No 1. – P. 101–115.

Глава 2. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ ТКАНЕЙ ГЛАЗА НА ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

В соответствии с современными представлениями герпес рассматривается как приобретенная инфекционная болезнь иммунной системы, при которой длительная персистенция вируса сопровождается инфицированием всех видов ее клеток. Это приводит к их функциональной недостаточности, способствуя формированию вторичного иммунодефицита и осложненному течению различных заболеваний (Дранник Г.Н., 2006; Новиков Д.К., Новиков П.Д., 2009; Хаитов Р.М. и др., 2011; Abendroth A., Arvin A.M., 2001). Основная роль в формировании противогерпетического иммунитета принадлежит клеточным механизмам и системе интерферона, функциональное состояние которых определяет исход первичного инфицирования, а также частоту и напряженность рецидива заболевания (Баринский И.Ф. и др., 1986).

ВПГ обладает способностью к инфицированию, суперинфицированию, пожизненной персистенции в нервных клетках человека. Наличие у вируса 4 сложных структур, экранирующих часть антигенных детерминант, усложняет и удлиняет процесс его распознавания иммунной системой. Даже в пределах одного субклона вирионы обладают полиморфизмом и антигенной вариабельностью, обусловленными особенностями механизмов репликации ДНК. Существенное значение в развитии иммунного ответа имеют и возрастные особенности пациентов.

Внедрение ВПГ в организм чаще всего происходит контактным путем в раннем детском возрасте, при этом в 80–90% случаев герпетическая инфекция может протекать бессимптомно. У новорожденных в течение первых 6 месяцев жизни имеется устойчивый иммунитет за счет антител матери, если не произошло их инфицирование в антенатальном периоде или при рождении.

После проникновения в организм ВПГ внедряется в клетки эпителия (слизистой полости рта, глотки или половых органов), где происходит его первичное размножение, и вследствие цитопатического действия вируса наступает гибель клетки. В очаг воспаления мигрируют лимфоциты и макрофаги, происходит выброс биологически активных веществ, повреждение капилляров и соединительной ткани. На слизистых и коже появляются характерные для герпетической инфекции папулы и везикулы. Далее ВПГ проникает в чувствительные нервные окончания и по центростремительным нервным волокнам попадает в паравертебральные ганглии либо ганглии черепных нервов, имеющих чувствительные волокна. Репликация вируса происходит в ядрах нейронов, цикл репродукции продолжается около 10 часов с образованием в клетке от 50 до 200 тыс. вирионов. По эфферентным нервным волокнам вирус вновь достигает кожи и слизистых оболочек, где распространяется с появлением новых высыпаний. Может произойти лимфогенная и гематогенная диссеминация возбудителя, при этом ВПГ обнаруживается на эритроцитах, тромбоцитах, лимфоцитах (Коломиец Н.Д. с соавт., 2008; Tullo A., 2003; Hengel H., 2009).

Через 2–4 недели после заражения при нормальном иммунном ответе происходит разрешение первичного очага и элиминация ВПГ из тканей. Однако в чувствительных ганглиях возбудитель в латентном состоянии сохраняется в течение всей жизни человека. При реактивации инфекции размножение ВПГ и его перемещение

по нервным волокнам к месту первичного вхождения (воротам инфекции) сопровождается рецидивом специфического инфекционно-воспалительного процесса и возможной диссеминацией инфекции.

Развивающиеся при ВПГ-инфекции иммунодефицитные состояния обусловлены недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма. Циркулирующие в течение всей жизни, иногда в высоких титрах, вируснейтрализующие антитела, хотя и сдерживают распространение инфекции, но не предупреждают возникновения рецидивов. По мере прогрессирования иммунодефицитного состояния активация вируса становится более частой, в процесс вовлекаются новые ганглии, меняется локализация и увеличивается распространенность очагов поражения кожи и слизистых оболочек.

Латентно персистирующий вирус может активироваться при любых неблагоприятных условиях. Механизмы нахождения вируса в латентном состоянии и его реактивации до конца не изучены. На становление латентной инфекции могут влиять структурные изменения в вирусном геноме. Важную роль в поддержании ВПГ-1 в латентном состоянии отводят клеткам иммунной системы хозяина. Инфицированные вирусом периферические чувствительные ганглии обильно инфильтруются цитокин- и хемокин-продуцирующими Т-клетками, большинство из которых являются CD3+CD8+ Т-клетками и CD68+ макрофагами. Предполагается, что клетки иммунной системы хозяина контролируют процесс реактивации вируса, предотвращая или снижая его уровень (Held K., Derfuss T., 2011; Gargi D., 2011; Schiffer J.T. et al., 2010).

Для объяснения механизмов персистенции ВПГ в организме хозяина предложены две альтернативные теории. Согласно статической гипотезе, вирус герпеса находится в клетках паравертебрального сенсорного ганглия в интегрированном или свободном непродуктивном состоянии. Под влиянием «пускового фактора» вирус активируется и перемещается из ганглия по аксону периферического нерва в эпителиальные клетки, где реплицируется. Предполагается, что этому во многом способствуют восприимчивость клеток и ослабление иммунологического контроля. *Динамическая гипотеза* предполагает постоянную репликацию вируса герпеса и выброс его из ганглия. Достигая по нерву кожи, ВПГ вызывает микрофокусы инфекции, сдерживаемые механизмами защиты, что предупреждает рецидивы заболевания или ослабляет их проявления. Состояние местного иммунитета оказывает существенное влияние на развитие рецидивов, т.к. его угнетение способствует репликации вируса (Герпесвирусная инфекция. Рекомендации для врачей. СПб, 2006).

С одной стороны, ВПГ оказывает прямое повреждающее действие на клетки, вызывая их гибель с последующим развитием воспалительных реакций, с другой – способен к антигенной мимикрии с возникновением перекрестно-реагирующих антигенов, ответственных за запуск аутоиммунных реакций. Кроме того, к распространению вируса в организме может приводить способность самих клеток иммунной системы (CD3+, CD4+, CD8+ лимфоциты, стимулированные В-клетки) к репликации вируса, который, в свою очередь, индуцирует их апоптоз (Величкина Н.Ю. и др., 2002). Важно отметить, что патогенез вирусной инфекции обусловлен также способностью вируса кодировать свою собственную микроРНК, играющую ключевую роль во взаимодействии вируса и хозяина, и использовать сети микроРНК хозяина для своих потребностей (Ghosal S. et al., 2014).

Течение герпетической инфекции глаза определяется как свойствами самого вируса, так и специфическими иммунными реакциями макроорганизма, возникающими в ответ на его внедрение. Поражение глаза происходит при преодолении им местных защитных механизмов, к которым относят продукцию секреторных антител (S-IgA) клетками субэпителиальной лимфоидной ткани, местную продукцию интерферона, сенсибилизированные лимфоциты.

Попадая в ткани глаза экзогенным (через эпителий), нейрогенным или гематогенным путем, ВПГ активно размножается в клетках эпителия роговицы, подвергая их некрозу и слущиванию вследствие запуска цитопатических и дистрофических процессов (рис. 45). При поверхностных герпетических кератитах на этом этапе размножение вируса в роговице прекращается, а дефект роговичной ткани эпителизируется. После этого вирус переходит в персистирующее состояние и может обнаруживаться в самой роговице или тройничном узле в течение продолжительного времени.

Репликация в роговице ВПГ, реактивированного из тройничного ганглия, производит эпителиальные повреждения, в ответ на которые иммунные клетки проникают в базальный слой эпителия и переднюю строму. Обычно вирусные антигены удаляются до появления иммунных клеток, однако, если этого не происходит, то наблюдается стимуляция иммунных клеток, которые могут индуцировать иммунопатологический ответ, ведущий к развитию ГК (Jester J.V. et al., 2016).

Развитие глубоких форм герпетических поражений роговицы протекает неоднозначно. Экспериментальные исследования на мышах показали, что при развитии стромального герпетического кератита не происходит активации ВПГ в сенсорных ганглиях и его антеградного распространения до стромы роговицы. ВПГ, сохраняющийся в эпителии роговицы, способен достичь стромы при повреждении базальной мембраны, для чего может быть достаточно скарификации роговицы. Кроме

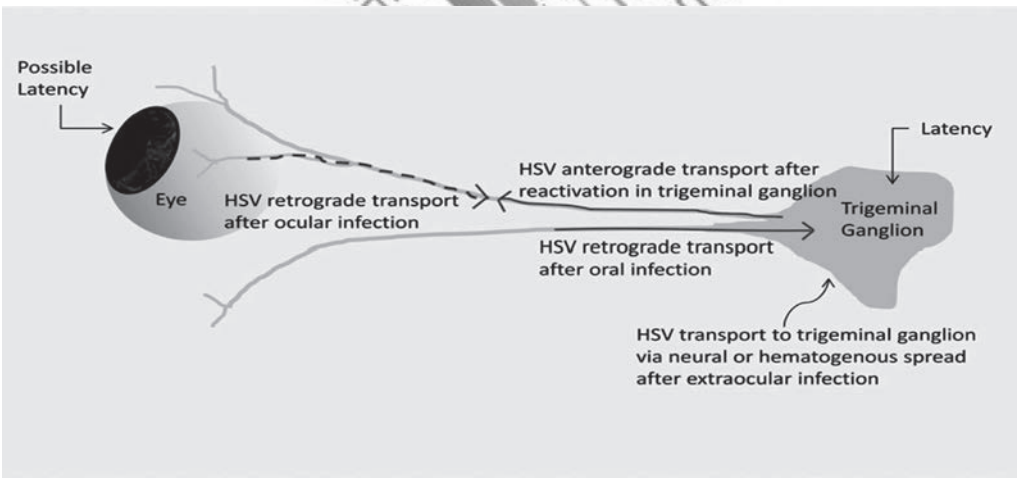


Рис. 45. Схема развития герпетической инфекции глаз, латенции и рецидива. ВПГ распространяется по ретроградной глазной ветви пятого черепно-мозгового нерва после инфицирования глаза или другим путем после экстраокулярной инфекции, задерживаясь в тройничном ганглии. Кроме того, он может оставаться в латентном состоянии и локально в роговице (Farooq A.V., Shukla D., 2012)

того, антиген-представляющие клетки, которые локализуются в инфицированных ВПГ-1 клетках роговицы в течение 8–16 часов, способны быстро перемещаться в строму, тем самым способствуя ее воспалению. Исследование тканей роговицы человека, зараженной ВПГ, методами флуоресцентной конфокальной микроскопии и проточной цитометрии показало, что антиген-представляющие дендритные клетки (CD11c +) и клетки Лангерганса (CD207 +) расположены преимущественно в базальном эпителии, макрофаги (CD68 +) – в передней строме роговицы (Knickelbein J.E. et al, 2014).

Одним из факторов, ограничивающих воспаление роговицы при ГК, является наличие лиганда (FasL) на клетках ее эпителия и эндотелия, которое препятствует проникновению в роговицу Fas-позитивных воспалительных клеток, тем самым не позволяя развиваться более тяжелому процессу (Morris J.E. et al., 2012) .

Таким образом, для понимания достаточно многогранного и сложного патогенеза герпетической инфекции глаза необходимо более подробно остановиться на состоянии иммунной системы, реакции которой играют основную роль в ее клинических проявлениях.

2.1. Системные иммунные реакции при герпесвирусных заболеваниях глаза

В основе патогенеза значительной части воспалительных заболеваний глаз лежат нарушения иммунного реагирования. Роль иммунологических сдвигов может быть как ключевой, так и отягощающей или сопутствующей, когда они способны привести к ухудшению результатов лечения (Теплинская Л.Е., 2007).

В течение длительного периода времени глаз рассматривали как «забарьерный» орган, отделенный от общей иммунной системы организма гематоофтальмическим барьером и вследствие этого не обладающий иммуногенным потенциалом.

В свете современных представлений говорят об «иммунной привилегии» глаза, обусловленной особенностями его морфологии (Mc Kenna K.C., Kapp J.A., 2004). Гематоофтальмический барьер, включающий сосуды радужки и эпителий цилиарного тела, пигментный эпителий и сосуды сетчатки, в значительной степени препятствует доступу в глаз молекул и клеток крови, в частности, эффекторных Т-клеток и антител. Отсутствие во внутренних отделах глаза подлинной лимфатической дренажной системы также ограничивает возможность внутриорганной сенсибилизации лимфоцитов. Кроме того, стромальные клетки глаза редко экспрессируют молекулы главного комплекса гистосовместимости классов I и II (HLA), необходимые Т-клеткам для распознавания антигенных субстанций, что в итоге ограничивает развитие иммуногенных реакций, в значительной степени уменьшая проявление локального воспаления (Ashour H.M., Niederkorn J.Y., 2006; Ferguson T.A., Griffith S., 2007).

В то же время на поверхности интраокулярных клеток экспрессируются молекулы, которые оказывают сильное влияние на поведение клеток иммунной системы. Так, мембранные ингибиторы компонентов активации комплемента противодействуют

образованию каскада комплемента, предотвращая иммунозависимый клеточный лизис. Связывание Fas-лиганда с его корецептором Fas на активированных Т-клетках индуцирует апоптоз инфильтрирующих провоспалительных клеток (Ferguson T.A., Griffith T.S., 2007; Ferguson T.A., Apte R.S., 2008).

Известно, что влага передней камеры способна подавлять активные проявления иммунитета, в частности, вызывающие сильное воспаление. Это обусловлено наличием во влаге передней камеры ряда иммуносупрессивных и иммунорегуляторных факторов, которые подавляют Т-клеточную пролиферацию и секрецию провоспалительных цитокинов: трансформирующий фактор роста (TGF-P-2), а-меланоцитстимулирующий гормон, вазоактивный кишечный (интестициальный) полипептид, кальцитонин-связанный пептид, свободный кортизол, рецепторный антагонист ИЛ-1 (Niederkorn J.I., 2002; Lepisto F.J. et al., 2007).

Кроме того, существуют особенности системного иммунного ответа на антигены, присутствующие внутри глаза или выходящие из него. Главную роль при этом играет феномен, получивший название «иммунное отклонение, связанное с передней камерой» – ACAID (от англ. «anterior chamber associated immune deviation»): антигенный материал, попавший в переднюю камеру глаза, вызывает системный иммунный ответ, в котором не участвуют Т-клетки, определяющие развитие гиперчувствительности замедленного типа, и В-клетки, секретирующие комплементфиксирующие антитела, что позволяет избежать развития сильной воспалительной реакции (Mc Kenna K.C. et al., 2002; Saban D.R. et al., 2008).

Следовательно, «иммунная привилегия» обеспечивает активную регуляцию реакций на антигены, как попавших внутрь глаза, так и выходящих из него, а также регуляцию иммунных проявлений в самом глазу. Срыв этого ключевого защитного механизма обуславливает развитие иммунопатологии и иммуногенного повреждения структур глаза, возникновение или усугубление глазного заболевания (Niederkorn J.Y., 2002, 2006).

Конъюнктива глаза человека содержит мукозоассоциированную лимфоидную ткань – MALT (от англ. «mucose associated lymphoid tissue»), которая является частью иммунной системы и содержит все компоненты, необходимые для гуморального иммунного ответа (лимфоциты и плазматические клетки, фолликулярные скопления В-лимфоцитов, прикрытые лимфоэпителием, эндотелий посткапиллярных венул) (Mondal S.K., 2008).

Иммунологически неактивные в норме интраокулярные ткани (периферия и центр поверхности роговицы, ее эндотелий, цилиарное тело, радужка, трабекула, пигментный эпителий сетчатки) в результате взаимодействия с экзогенными и эндогенными факторами могут активироваться под воздействием лимфокинов и интерферонов, особенно IFN-γ (Zheng M., Atherton S.S., 2005; Dace D.S. et al., 2007). Кроме того, состав слезной жидкости глаза играет определенную роль в особенностях местных иммунологических реакций. В слезе содержатся защитные факторы неспецифической резистентности (лизоцим, лактоферрин, церулоплазмин, антикомплементарный фактор, простагландины групп Е и F) и иммунологической реактивности (иммуноглобулины классов А, в т.ч. секреторный, D, М и Е). При воспалительных заболеваниях к ним добавляются медиаторы воспаления и белки плазмы крови (трансферрин, С-реактивный белок, интерферон, серотонин и др.) (Волков О.А., Мошетова Л.К., 2004; Lam H. et al., 2009).

2.2. Состояние клеточного противовирусного иммунитета больного при воспалении роговицы и увеального тракта герпетической этиологии

Анатомо-физиологические особенности роговицы имеют важное значение в развитии иммунологических механизмов возникновения и течения воспалительной реакции при ГК, в частности, выявлено участие Т-лимфоцитов, обладающих цитотоксической и хелперной активностью, в механизме поражения ВПГ клеток ее стромы. В воспалительном инфильтрате обнаружены также В-лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты, клетки Лангерганса (Bouley D.M. et al., 1996). На большей части антигенпрезентирующих дендритных клеток определены рецепторы главного комплекса гистосовместимости II класса (Knickelbein J.E. et al., 2014). Кроме того, в течение первых 48–72 часов после инфицирования ВПГ в инфильтрате роговицы в значительном количестве обнаруживаются нейтрофилы, являющиеся одной из первых линий защиты, что способствует прогрессивной деструкции тканей (Hinkley S. et al., 1998). Вслед за ними увеличивается количество CD4+ и CD8+лимфоцитов, начинается экспрессия хемокинов, причем изменения происходят параллельно в ганглии тройничного нерва и роговице. На 8–9-е дни инфекции на фоне более массивной вторичной нейтрофильной инфильтрации отмечаются клинические проявления офтальмогерпеса (Araki-Sasaki K. et al., 2006; Duan R. et al., 2007). CD8 + Т-клеточный иммунный ответ необходим как для эффективного устранения вируса из роговицы, так и для предотвращения передачи вируса из нее в другие оболочки глаза. Однако, при этом цитотоксические лимфоциты могут обуславливать и более тяжелое течение офтальмогерпеса (Rolinski J., Hus I., 2014).

Тяжесть клинического течения герпетической офтальмоинфекции обусловлена изменением иммунного статуса пациента. При осложненном затяжном и рецидивирующем его течении происходит снижение реакций клеточного иммунитета и уровня Ig M сыворотки, числа CD4+ лимфоцитов в крови, одновременно значительно повышается титр антител к роговице в слезе, количество CD95+ лимфоцитов, разнонаправленно изменяются уровни различных цитокинов в сыворотке крови и слезной жидкости (Шевчук Н.Е., 2002; Марванова З.Р., 2004; Слепова О.С., Илуридзе С.Л., 2007).

Итак, при развитии герпетического поражения глаза возникает необходимость одновременного изучения динамики иммунологических нарушений на системном и местном уровнях с целью контроля клинического течения и коррекции терапии, как на уровне глаза, так и организма в целом.

Ключевая роль в поддержании баланса показателей функционального состояния клеточного звена иммунитета принадлежит иммунокомпетентным клеткам крови, в частности, лимфоцитам и моноцитам/макрофагам, которые при взаимодействии с разнообразными антигенами претерпевают как количественные, так и качественные изменения (Кетлинский С.А., 2002; Симбирцев А.С., 2004).

В результате проведенных нами исследований клеточного иммунного реагирования на местном и системном уровне были установлены определенные закономерности в уровне субпопуляций лимфоцитов у больных с ГК (Шевчук Н.Е, 2009). У подавляющего большинства пациентов развитие воспалительной реакции в роговице сопровождается ростом относительного количества CD8+ лимфоцитов крови при достоверном снижении содержания CD4+ клеток и значения иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) (табл. 25). Свидетельством активации иммунной системы является значимое увеличение числа клеток с высокой пролиферативной активностью

Таблица 25

Содержание лейкоцитов и основных субпопуляций лимфоцитов крови у больных офтальмогерпесом (M±SD)

Показатели	Содержание субпопуляций лимфоцитов			
	офтальмогерпес, n=64		контроль, n=17	
	абсолютное, $\times 10^9$/л	относительное, %	абсолютное, $\times 10^9$/л	относительное, %
Лейкоциты	6,9±2,4	–	6,6±4,0	
Лимфоциты	1,6±0,4	22,5±2,6	1,9±0,4	24,5±1,5
CD3+	1,1±0,4	51,8±6,4	1,3±0,4	55,1±3,4
CD4+	0,6±0,2	34,1±2,7***	0,9±0,4	43,5±1,1
CD8+	0,5±0,2	27,0±2,1**	0,5±0,1	23,0±1,5
CD4+/CD8+	–	1,42±0,1***	–	1,9±0,1
CD16+	0,3±0,1	23,2±2,1	0,2±0,1	18,5±2,3
CD19+	0,2±0,1	9,2±3,3	0,2±0,1	11,2±2,5
CD71+	0,2±0,1	11,6±3,5***	0,1±0,02	1,6±0,7
CD95+	2,1±0,2*	51,1±8,5**	1,1±0,1	28,0±4,0
HLA-DR+	0,7±0,2	34,8±2,8**	0,5±0,2	24,1±4,0

Примечание: n – абс. количество больных; * – различие статистически значимо с контролем ($p<0,05$); ** – ($p<0,01$); *** – ($p<0,001$ и менее).

(CD71+), а также лимфоцитов, экспрессирующих CD95+ (FAS/APO-1) рецептор, связанный с апоптозом, и HLA-DR-клеток, содержание которых взаимосвязано ($r=0,49$, $p=0,016$).

У мужчин с ГК, которые болели тяжелее и более продолжительное время, чем женщины, выявлено достоверное повышение числа CD95+ лимфоцитов и снижение значения иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) за счет уменьшения числа CD4+ лимфоцитов ($p<0,05$), независимо от клинической формы и периода ГК ($p<0,05$), а также длительности его течения (табл. 26).

Проведенные нами исследования свидетельствуют о наличии дефицита специфического клеточного иммунитета у пациентов с офтальмогерпесом. Заслуживают внимания и факты о сохранении вторичной иммунологической недостаточности на стадии ранней реконвалесценции, нормализации числа лимфоцитов отдельных популяций в межрецидивном периоде, что необходимо учитывать при дальнейшем наблюдении больного и проведении лечебно-профилактических мероприятий.

2.3. Характеристика гуморального звена иммунитета при офтальмогерпесе

Иммунный ответ по гуморальному типу, как известно, осуществляется В-лимфоцитами, участвующими в продукции антител и выполняющими функцию противовирусной защиты. О состоянии В-системы иммунитета можно судить

Таблица 26

Относительное содержание основных субпопуляций лимфоцитов в крови мужчин с герпетическим кератитом, %

Субпопуляции лимфоцитов	Контроль	Клинические формы				Характер течения			
		поверхностные		глубокие		острое течение		затяжное течение	
		острый период	реконва-лесценция	острый период	реконва-лесценция	острый период	реконва-лесценция	острый период	реконва-лесценция
CD3+	55,1±3,4	57,7±2,3	55,1±2,1	56,7±2,3	56,8±2,2	56,5±2,3	56,1±2,2	57,5±2,4	56,9±2,2
CD4+	43,5±1,1	38,5±2,1	39,1±2,0	37,7±2,0*	38,8±2,3	38,9±2,4	40,2±2,2	36,9±2,1*	37,4±2,4*
CD8+	23,0±1,5	25,6±2,2	26,7±2,1	26,7±2,1	27,3±3,1	25,1±2,0	24,5±2,4	26,8±2,5	26,3±2,3
CD4+/CD8+	1,9±0,3	1,5±0,1*	1,5±0,1*	1,4±0,2*	1,4 ±0,2*	1,5±0,1*	1,6±0,1 *	1,4±0,1*	1,4 ±0,2*
CD16+	18,5±2,3	21,6±2,2	20,6±2,1	22,8±2,3	23,1±2,1	21,3±1,9	20,7±2,1	23,1±2,3	24,4±2,1
CD19+	11,2±2,5	10,7±2,7	12,6±2,3	12,3±2,5	11,5±2,5	10,8±2,6	11,1±2,4	12,4±2,3	12,3±2,2
CD95+	28,0±4,0	44,3±4,3*	43,1±4,1*	53,8±7,5*	56,9±5,8*	46,6±3,6*	44,5±3,6*	5,3±6,1*	57,2±7,2*

Примечание: * – различие статистически значимо с контролем ($p<0,05$)

ЭНЦИКЛОПЕДИЯ ЯЗЫКОВЕДЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ БАШКИРСКАЯ

по определению уровней иммуноглобулинов в сыворотке и слезе больного, а также по числу В-лимфоцитов крови.

Офтальмогерпес, как правило, сопровождается значимым изменением уровней сывороточного Ig M как у детей, так и взрослых. Переход древовидной формы ГК в стромальную с изъязвлением роговицы нередко протекает на фоне полного дефицита Ig M (Тахчиди Х.П., 1983), а часто развитие рецидивов связано с низкими его уровнями (Казаченко М.В., 1983).

Благоприятное течение заболевания характеризуется высоким содержанием Ig A в слезной жидкости при отсутствии или незначительном содержании Ig других классов (Катаргина Л.А., 1976; Ульданов Г.А. и др., 1982). Прогностическим критерием неблагоприятного клинического течения офтальмогерпеса является одновременное обнаружение низких значений уровня Ig A в слезе больного и здорового парного глаза (Казаченко М.В., 1983). Повышенные уровни секреторного Ig A у пациентов с ГК являются маркером рецидивирующего течения заболевания (Huang F.F. et al., 2013).

При развитии глубоких форм (стромальный кератит, кератоувеит и пр.) герпетического поражения глаз обнаружено снижение относительного числа В-клеток (табл. 27), причем более выраженное при первой атаке заболевания по сравнению с рецидивом. Нормализация числа В-лимфоцитов отмечена в сроки, превышающие 10 недель от начала заболевания.

Функциональное состояние В-лимфоцитов при вирусной инфекции глаз можно также характеризовать концентрацией сывороточных и секреторных иммуноглобулинов, которые, по нашим данным, были повышены по сравнению с группой контроля. Обнаружение повышенного уровня Ig E в сыворотке 43,0% обследованных нами больных офтальмогерпесом – свидетельство аллергической настроенности организма.

Состояние гуморального звена иммунитета при острых передних изолированных увеитах

Интересные данные получены нами при изучении противогерпетического гуморального звена иммунитета у 78 больных в динамике острого переднего изолированного увеита (ОПУ). Методом ИФА нами установлена 100% инфицированность ВПГ I типа, при этом Ig G к данному вирусу выявлялись в 100% случаев, Ig M – в 65% (табл. 28).

Таблица 27

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови при герпетическом кератите, мг/мл

Исследуемые группы	Число наблюдений	Содержание иммуноглобулинов (M±Sd)		
		A	M	G
Герпетический кератит	52	3,2±0,5*	2,5±0,3*	23,0±6,4*
Контроль	19	2,5±0,1	1,6±0,2	14,2±0,5

*Примечание: * – достоверность различий с контролем ($p<0,05$)*

Таблица 28

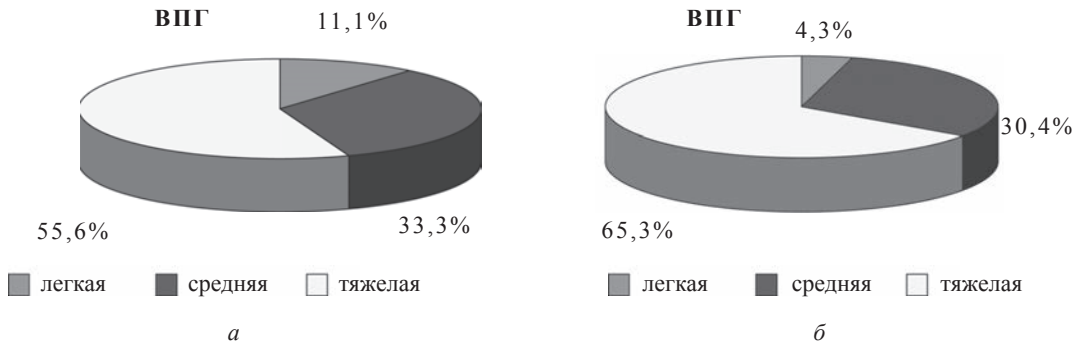
Сравнительные данные титров антител и сероконверсии Ig M, Ig G к вирусу простого герпеса в сыворотке крови больных с острым передним увеитом

Острый передний увеит	Число больных	Число больных с исходно высокими уровнями АТ, абс.		Число больных с сероконверсией Ig G						В целом	
				низкие титры Ig G, абс.	исходно высокие титры			всего			
		Ig G	Ig G + Ig M		Ig G, абс.	Ig M, абс.	Ig G + Ig M, абс.	абс.	%	абс.	%
При герпетической инфекции	21	5	1	–	4	4	–	8	38	14	67
При ревматических заболеваниях	38	8	2	–	6	6	1	13	34	23	61
Идиопатический	19	1	1	1	–	1	–	2	11	4	21
Итого	78	14	4	1	10	11	1	23	29	41	52

Примечание: за высокие титры Ig M и Ig G принимали, соответственно ≥ 1: 800 и ≥1: 12800. n – количество больных. РЗ – ревматические заболевания.

Ig M в крови больных выявлены с одинаковой частотой в группах пациентов с ОПУ герпетической этиологии и в группе сравнения – на фоне системного ревматического заболевания (РЗ) – соответственно в 71,4% и 71,0% случаев, в группе больных с идиопатическим увеальным процессом он обнаружен только у 47,4% больных. У трети обследованных пациентов с ОПУ (38,0%) была выявлена сероконверсия Ig G к ВПГ – подъем титра антител (АТ) в 4 и более раз, в 20% случаев – высокие титры Ig M (1:800 и более) и в 37% – Ig G (1:12800 и более) (рис. 46).

Наличие высокого уровня и/или выявленная сероконверсия Ig G к ВПГ способствуют утяжелению клинического течения ОПУ, свидетельствуя о роли специфического гуморального звена иммунного ответа в патогенезе этого инфекционного процесса.



а *б*

Рис. 46. Распределение больных по степени тяжести увеита и высокому уровню (или сероконверсии) Ig G к ВПГ: *а* – офтальмогерпес; *б* – ревматическая этиология

Таблица 29

Частота обнаружения антител к ранним белкам вируса простого герпеса 1-го и 2-го типа при остром переднем увеите, %

Острый передний увеит	Число больных	Частота выявления антител к ранним белкам			
		ВПГ 1-го типа		ВПГ 2-го типа	
		абс.	%	абс.	%
При герпетической инфекции	10	9	90,0	3	30,0
При ревматическом заболевании	15	14	93,0	4	27,0
В целом	25	23	92,0	7	28,0

Реактивация ВПГ-инфекции у больных ОПУ также подтверждается обнаружением в парных сыворотках крови АТ (Ig G) к ранним белкам (РАТ) этого вируса (табл. 29). Так, при герпетическом увеите РАТ к ВПГ-1 выявлен в 90% случаев, ВПГ-2 – в 30% случаев. При этом исходно высокий титр Ig G (1:≥12800) к ВПГ обнаруживается одновременно с РАТ к этому вирусу соответственно в 70% и 50% случаев.

Итак, на основании проведенных исследований установлено, что ВПГ типа 1 играет значимую роль в этиопатогенезе герпетического увеита, нередко утяжеляя клиническое течение заболевания.

2.4. Цитокиновый профиль пациентов с острым кератитом и передним увеитом герпетической этиологии

В настоящее время накоплено большое количество данных о развитии воспалительных процессов в оболочках глаза, которые характеризуются выраженным дисбалансом цитокинов на местном и системном уровне. Выявление нарушений функционирования цитокиновой сети дает возможность контроля течения воспалительных процессов в глазу.

Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, участвующих, главным образом, в формировании и регуляции защитных реакций организма при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей, а также в регуляции ряда нормальных физиологических функций. К семейству цитокинов в настоящее время относят более 200 полипептидных веществ. Все они имеют ряд общих биохимических и функциональных характеристик, среди которых важнейшими считаются следующие: плейотропность и взаимозаменяемость биологического действия, отсутствие антигенной специфичности, проведение сигнала путем взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами, формирование цитокиновой сети. В связи с этим цитокины в настоящее время считаются одной из систем регуляции, существующей наряду с нервной и эндокринной системами поддержания гомеостаза (Симбирцев А.С., 2004).

Все цитокины объединены в семейства, каждому из которых отводится своя роль в иммунологической защите организма, например, противовирусная, провоспалительная, регуляторная и др.

Экспрессия генов цитокинов начинается в ответ на проникновение в организм патогенов, антигенное раздражение или повреждение тканей. Иммунные клетки, включая макрофаги и дендритные клетки, экспрессируют так называемые Toll-like рецепторы (TLR), которые распознают нуклеотиды вирусной ДНК (Takeda K. et al., 2003; Takeda K., Akira S., 2005; Takeuchi O., Akira S., 2009). Это приводит к развитию провоспалительного ответа с усиленной продукцией цитокинов TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12 и IL-18. Для предотвращения избыточной активности TLR и гиперпродукции провоспалительных цитокинов включаются механизмы негативной регуляции, такие как синтез IL-1-рецептор-ассоциированной киназы (IRAK-M), подавляющей передачу цитокиновых сигналов, продукция противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-4 и трансформирующего фактора роста TGF-β (Liew F.Y. et al., 2005; Chi C. et al., 2006; Brown J. et al., 2008).

Резкая активация цитокиновой сети при инфекционном процессе направлена на предотвращение возможности репродукции внедрившегося в клетку вируса и цитолиз клеток-репродуцентов вируса активированными Т-цитотоксическими лимфоцитами, NK-клетками и макрофагами (Носик Н.Н., 2000; Brown J. et al., 2008).

Реализация механизмов естественной резистентности в месте внедрения патогена приводит к развитию местной воспалительной реакции с одновременным интенсивным синтезом цитокинов на системном уровне, определяя развитие системного острофазового ответа. Затем включаются специфические факторы и механизмы иммунореактивности, в запуске и координации которых также решающее значение имеют цитокины (Alfano M., Poli G., 2005; Mata-Haro V. et al., 2007). В ходе инфекции нагрузка на цитокиновую сеть, связанную с обеспечением адекватности гемопоэза и функций интегративных систем, многократно возрастает. Возникновение цитокинового дисбаланса, а также продукция патогенами токсинов и молекул, связывающих или ингибирующих активность отдельных цитокинов, приводит к регуляторной дезорганизации иммунной системы. Вследствие этого иммунный ответ может направляться по неадекватному для защиты от патогена пути, что, в свою очередь, способствует прогрессированию инфекционного процесса (Шичкин И.М., 1998).

Развитие местных защитных реакций в тканях также происходит с участием цитокинов и различных типов клеток крови, эндотелия, эпителия, соединительной ткани. На местном уровне цитокины регулируют все последовательные этапы воспаления и адекватность ответа на внедрение патогена, обеспечение его локализации и удаления, репарации поврежденной ткани. При этом основным является соответствие темпов и объема воспалительной реакции организма степени повреждения (Кнорринг Г.Ю., 2005).

При вирусной инфекции важная роль в защитных реакциях организма отводится α- и β-интерферонам, которые сначала способствуют внутриклеточному подавлению репродукции вирусов, затем их удалению с помощью естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. Кроме того, вновь образованные интерфероны защищают окружающие незараженные клетки от возможного поражения вирусами (Singh R. et al., 2003; Mata-Haro V. et al., 2007).

На первом этапе цитокиновые реакции реализуются местно, на уровне инфицированных клеток, а в случае развития острого или хронического инфекционного заболевания начинается продукция каскада ранних цитокинов – TNF-α, IFN-γ, интерлейкинов 1, 6, 10, 15 и 18 (Ершов Ф.И. и др., 2004). Вирус-специфический

Т-клеточный ответ обычно определяется на 7–10-й день после инфицирования. В обеспечении цитотоксического антительного ответа к вирусной инфекции чрезвычайно важен баланс между клетками Th1 и Th2-типа. Превалирование одного из этих типов иммунного ответа в значительной степени зависит от природы вирусных антигенов (Гервазиева В.Б. и др., 2003). Еще один тип Т-хелперов – Th17 клетки – продуцируют IL-17, IL-22, которые участвуют в развитии тканевых реакций, а также IL-21, обеспечивающего взаимосвязь клеток иммунной системы между собой (Korn T. et al., 2009).

Факторами рецидива герпетической инфекции может быть как дисбаланс функций иммунной системы, так и стресс-индуцированные расстройства. У больных с часто рецидивирующим герпесом различной локализации кривая концентрации IFN-γ носит волнообразный характер с максимумом непосредственно перед рецидивом заболевания (Пичугина Л.В. и др., 2005). Реактивации ВПГ и его репликации в тройничном узле способствует увеличение уровня TNF-α (Oshima N. et al., 2001; Hukkanen V. et al., 2002). При активации репродукции ВПГ у пациентов, наряду с адекватным клеточным типом иммунного ответа (в 65% случаев), встречается парадоксальный тип с преобладанием гуморального звена (25%), а в 10% случаев наблюдается неполяризованный иммунный ответ (Тутушкина Т.В. и др., 2003).

Кроме общих закономерностей в изменении профиля цитокинов при герпетической инфекции имеются отличительные особенности, обусловленные ее локализацией, видом ткани, где происходит репродукция ВПГ, функциональными особенностями пораженного органа. Так, одним из существенных аспектов патогенеза офтальмогерпеса являются изменения в гуморальном и клеточном звене иммунитета, в том числе нарушения в уровне и балансе цитокинов (Марванова З.Р., 2004; Шевчук Н.Е., 2009; Зайнутдинова Г.Х., 2012; Biglino A., 1996).

В частности, при офтальмогерпесе выявлено увеличение уровней IFN-γ и TNF-α, а при глубоких его формах – недостаточная выработка защитного IFN-α (Черешнева М.В. и др., 2002; Слепова О.С., Илуридзе С.Л., 2007). Источником IFN-α, наряду с активированными макрофагами, являются ВПГ-инфицированные и соседние неинфицированные эпителиальные клетки роговицы (Conrady C.D. et al., 2011).

Во время клинических проявлений герпеса роговицы установлено увеличение концентраций IL-2, IL-12, IFN-γ, IL-1, TNF-α, IL-6 и экспрессии молекул адгезии ICAM-1, вызванное освобождением цитокинов мононуклеарными клетками, инфильтрирующими строму роговицы (Inoue Y., 2008). В эксперименте выявлен усиленный синтез проангиогенных или провоспалительных цитокинов фибробластами и органотипической культурой роговицы в ранние сроки после инфицирования ВПГ-1 (Drevets P. et al., 2015).

В экспериментальных исследованиях на мышах доказано участие провоспалительных IL-6 и TNF-α в генезисе лимфатических сосудов в роговице, которая обычно аваскулярна, в ответ на герпетическую офтальмоинфекцию. Данные цитокины способствуют экспрессии в клетках эпителия роговицы сосудистого фактора роста эндотелия А (VEGFA) в острый период инфекции с последующим развитием неоваскуляризации и патологических процессов (Bryant-Hudson L.M. et al., 2014).

В эксперименте установлено, что эпителиальные клетки роговицы при ее инфицировании ВПГ экспрессируют IFN-γ рецептор, вслед за которым продуцируется большое количество α-хемокинов, в т.ч. IP-10 – γ-интерферон-индуцибельный белок и I-TAC – интерферон-индуцибельный хемоаттрактант α-клеток, которые играют

важную роль в привлечении эффекторных клеток в очаг воспаления в тканях глаза (Mc Innis K.A. et al., 2007). Доказана важная роль IFN-γ в ранней фазе инфекции, когда основными его продуцентами являются γ/δ Т-клетки – небольшая популяция иммунных клеток, играющих незаменимую роль в защите организма против ВПГ-1. Увеличение числа γ/δ Т-клеток было обнаружено в строме роговицы при экспериментальном герпетическом кератите мышей в период от 1 до 8 дней после заражения (Rolinski J., Hus I., 2014).

IFN-γ играет важную роль в контролировании репликации ВПГ как при первом инфицировании роговицы, так и при рецидиве (Keadle T.L. et al., 2008). В частности, IFN-γ ингибирует продукцию IL-17, что способствует раннему вирус-индуцированному воспалению в роговице (Molesworth-Kenyon S.J. et al., 2008; Rolinski J., Hus I., 2014). В ответ на представление антигена ВПГ-1 клетками роговицы нейтрофилы синтезируют монокин, индуцируемый IFN-γ (MIG), который участвует в рекрутинге лейкоцитов в очаг инфекции и воспаления, обладает противовирусной активностью и оказывает ингибирующий эффект на неоваскуляризацию (Molesworth-Kenyon S.J. et al., 2015).

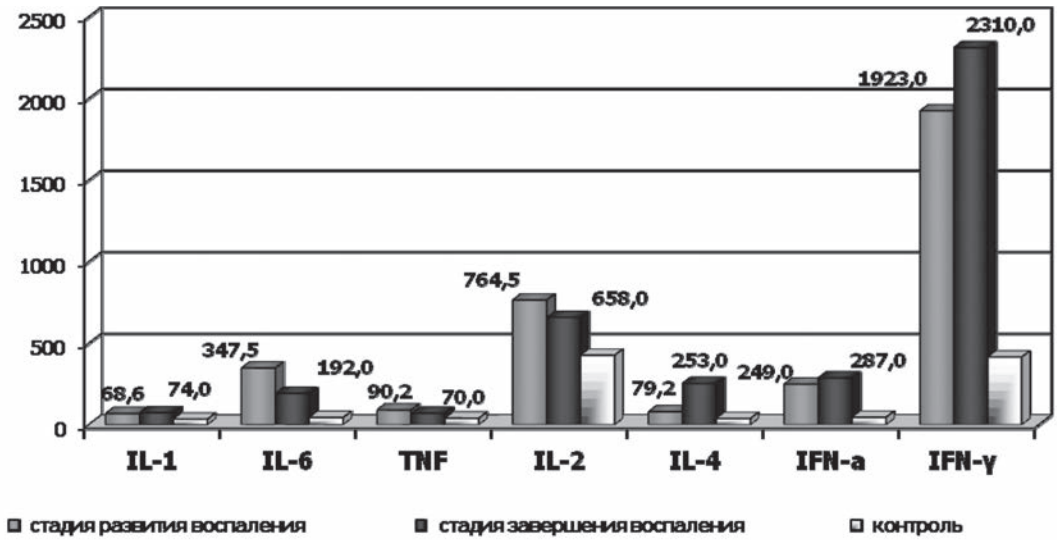
Развитие рецидивирующего ГК может быть обусловлено повышенной экспрессией IL-17, который способствует усилению продукции TNF-α (Xia L. et al., 2013). Кроме того, миграция нейтрофилов при герпетической инфекции, обусловленная Th-17 клетками и продуцируемым ими IL-17, связана с повышенной вероятностью помутнения роговицы (Linden A. et al., 2005). При рецидиве герпетической инфекции доказано участие хемокина CXCL1, обладающего способностью стимулировать нейтрофилы к внедрению в роговицу при реактивации вируса (West D.M., 2014).

Существуют два независимых противовоспалительных механизма, ограничивающих повреждение роговицы при инфицировании ее ВПГ – продукция IL-10 и активность естественных регуляторных Treg-клеток (Saranqi P.P. et al., 2008). Блокирование экспрессии на CD4+ лимфоцитах хемокиновых рецепторов CXCR3 и CCR5 способствует уменьшению количества инфильтрирующих роговицу клеток, приводя к менее тяжелому течению герпетического кератита (K. Komatsu et al., 2008).

Уровни цитокинов в сыворотке крови и слезной жидкости больных с герпетическим кератитом

Проведенные нами исследования сыворотки крови пациентов с острым ГК в целом показали значимое увеличение содержания IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-2, IL-4 (рис. 47), что свидетельствует об инициации широкого спектра синергичных патофизиологических эффектов, характерных для ранней фазы инфекции – активизации клеток к экспрессии адгезионных молекул, трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в ткани, цитолиз инфицированных клеток.

Повышение уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови при ГК обеспечивает адекватную иммунореактивность, индуцируя пролиферацию Th1 и опосредуя экспансию различных эффекторных клеток, что подтверждается выявленной взаимосвязью между уровнем IL-1β и числом CD16+ лимфоцитов (r=0,82, p=0,046). Взаимосвязь содержания TNF-α в сыворотке крови больных ГК с числом CD95+ лимфоцитов (r=0,82, p=0,046) предполагает стимуляцию данным цитокином экспрессии дополнительных рецепторов апоптоза Fas/Apo-1 и увеличение числа погибающих клеток.



По оси абсцисс – цитокины, по оси ординат – концентрация цитокинов в пкг/мл (разные обозначения указывают на стадии развития воспаления и контроль)

Рис. 47. Содержание цитокинов в сыворотке крови при герпетическом кератите в зависимости от стадии заболевания

Активация клеточного иммунного ответа проявляется и значительным ($p<0,01$) увеличением концентрации IFN-α и IFN-γ, что соответствует адекватной иммунной реакции на ВПГ. При этом коэффициент соотношения содержания альтернативных цитокинов IFN-γ и IL-4 у пациентов с ГК более чем в 2 раза превышает таковой у практически здоровых лиц, составляя соответственно 24,3 и 10,9 единиц.

На стадии ранней реконвалесценции содержание IFN-α, IFN-γ, IL-1β и TNF-α в сыворотке крови не меняется, IL-6 – снижается. Увеличение концентрации IL-4 в этот период способствует также нормализации иммунорегуляторного индекса, свидетельствуя о постепенном уменьшении востребованности в провоспалительных цитокинах и восстановлении их баланса.

И первая атака ГК, и его рецидив сопровождаются повышением в сыворотке крови содержания IL-6 (в 86% случаев), интерферонов (в 100%) и IL-4 (в 68%) (табл. 30), однако при рецидиве заболевания эти изменения более выражены. В отличие от провоспалительных цитокинов уровень противовоспалительного IL-4 повышен у пациентов при первой атаке ГК, изменяясь незначительно при рецидиве заболевания. Это обуславливает значимый дисбаланс концентрации альтернативных цитокинов IFN-γ и IL-4 при рецидиве герпетической инфекции глаз – значение иммунорегуляторного индекса более чем в 4 раза превышает таковой в норме (44,3 ед. против 10,9 ед.), при первой атаке – в 1,9 раз (21,3 ед.) (рис. 48).

Значимых изменений в системном содержании IL-1β, IL-2 и TNF-α у пациентов с поверхностными формами ГК не выявлено, тогда как при глубоких повышение их содержания отмечается соответственно в 71%, 85% и 66% случаев (табл. 31).

Уровень IL-6 в сыворотке крови существенно повышается на всех стадиях воспалительного процесса в роговице, причем более значительно и чаще – при глубокой

Таблица 30

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных с герпетическим кератитом, пг/мл (M±Sd)

Цитокин	Контроль, n=37	Исследуемые группы больных с ГК			
		первая атака		рецидив	
		острый период, n=33	стадия ранней реконвалесценции, n=16	острый период, n=39	стадия ранней реконвалесценции, n=19
IL-1β	34,3±5,6	42,0±8,2	22,9±6,7	63,8±9,2*	37,4±5,9
TNF-α	40,5±9,3	65,2±10,2	58,2±15,3	97,4±15,3**	75,2±11,4*
IL-6	44,6±7,0	390,9±36,7***	91,5±12,6*	458,1±41,3 ***	268,0±28,2** "
IL-2	426,0±85,2	507,4±102,5	467,0±76,3	802,0±151,0**"	525,2±127,0
IL-4	37,8±5,8	90,9±11,3 **	127,6±18,5 **	56,1±14,6"	97,8±17,1**
INF-α	15,8±4,2	163,4±35,6***	141,3±27,3**	300,4±49,4 **"	182,5±31,2 *
INF-γ	415,2±76,0	1935,4±286**	1021,7±192*	2482,5±338***	1976,1±325**"

** – различия достоверны по сравнению с контролем (p<0,05); ** – достоверность различий с контролем (p<0,01); *** – достоверность различий с контролем (p<0,001 и менее); " – достоверность различия между исследуемыми группами (p<0,05)*

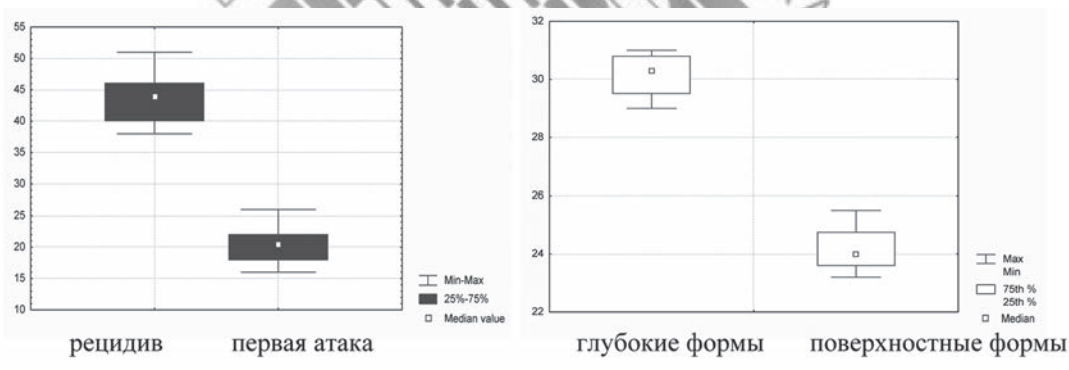


Рис. 48. Коэффициенты соотношения содержания IFN-γ/IL-4 в сыворотке крови в зависимости: а) от частоты поражения роговицы ВПГ; б) от глубины воспаления в роговице

его локализации (соответственно у 42% и 90% больных). В последнем случае отмечается взаимосвязь уровня IL-6 с числом CD95+ клеток (r=0,78, p=0,02), что свидетельствует о его влиянии на активацию экспрессии рецепторов апоптоза на поверхности иммунокомпетентных клеток.

В острой фазе поверхностных и глубоких форм ГК в 65–70% случаев в сыворотке крови отмечаются высокие уровни IFN-α и IFN-γ, превышающие таковые у здоровых лиц в среднем в 5 раз, которые остаются повышенными и на стадии ранней реконвалесценции. Коэффициент соотношения содержания IFN-γ относительно уровня IL-4 при глубоком поражении роговицы ВПГ составляет 30,6 ед., при поверхностном – 24,0 ед. (рис. 48).

Таблица 31

Уровни цитокинов сыворотки крови больных с поверхностными и глубокими формами герпетического кератита, пкг/мл, (M±Sd)

Цитокин	Контроль	Развитие воспаления при поражении роговицы ВПГ			
		поверхностное		глубокое	
		острая стадия, n=28	стадия ранней реконва-лесценции, n=14	острая стадия, n=44	стадия ранней реконва-лесценции, n=21
IL-1b	34,3±5,6	37,3±8,5	50,2±15,1	79,2±11,8*"	85,2±9,5*"
TNF-a	40,5±9,3	51,2±12,7	45,4±10,3	115,6±21,4*"	94,7±13,6*"
IL-6	44,6±7,0	234,7±20,4**	105,3±21,2*	397,8±26,4***"	278,2±23,4**"
IL-2	426,0±85,2	542,7±67,1	311,2±57,9	978,0±127,4**"	609,8±104,2"
IL-4	37,8±5,8	91,6±20,4**	131,4±20,6**	53,7±17,4	101,2±16,5**
IFN-a	15,8±4,2	215,2±21,4 **	147,2±39,0 **	286,5±25,2***"	237,3±50,4***
IFN-γ	415,2 ± 76,0	2201,0±410,0**	1745,6±225,0*	1643,3±278,0*	1520,3±231,5*

* – различия достоверны по сравнению с контролем ($p<0,05$); ** – достоверность различий с контролем ($p<0,01$); *** – достоверность различий с контролем ($p<0,001$ и менее); " – различия достоверны по сравнению с поверхностным поражением ($p<0,05$)

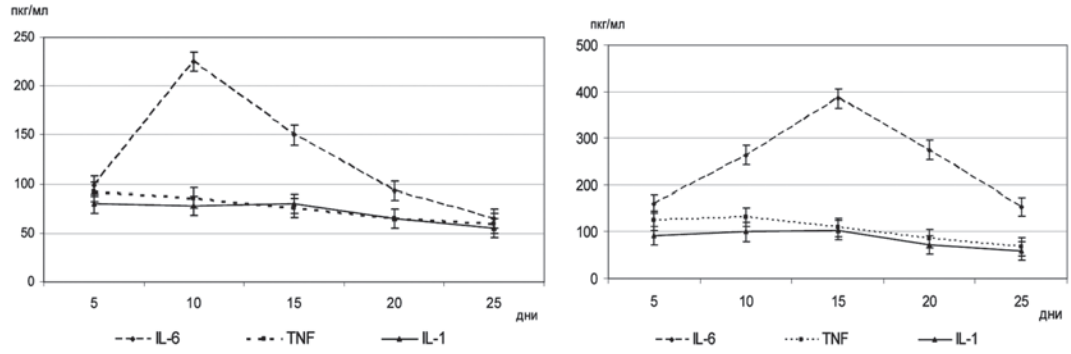
Для разработки адекватной противовоспалительной и противовирусной терапии при герпетической инфекции глаз важное значение могут иметь данные о накоплении цитокинов в сыворотке крови в динамике развития воспалительного процесса в зависимости от его глубины.

В совместных исследованиях, проведенных с к.м.н. З.Р. Марвановой, установлен рост содержания провоспалительных IL-1β, IL-6 и TNF-α (соответственно в 64%, 93% и 75% случаев) в сыворотке крови на стадии раннего индуцибельного ответа (с 1-го по 5-й день от начала клинического проявления заболевания) у пациентов с поверхностными формами ГК (рис. 49). Концентрация IL-6 достигает максимальных значений на 6–10-й день от начала развития заболевания, оставаясь высокой до 15 суток. В последующие сроки наблюдения отмечается постепенная нормализация уровней цитокинов.

У пациентов с глубокими формами ГК максимальная концентрация IL-1β и TNF-α наблюдается на 6–10-е дни от начала заболевания, тогда как пик уровня IL-6 (в 2 раза больше, по сравнению с началом развития воспаления, и в 8 раз – по сравнению с контролем) отмечается в период с 11-го по 15-й день.

Итак, динамика системного уровня IL-1β, IL-6 и TNF-α у пациентов с ГК имеет одинаковую направленность при его локализации в поверхностных и глубоких слоях, но отличается более высокой степенью выраженности и небольшим отставанием (в среднем на 5 дней) максимального накопления данных цитокинов в сыворотке крови при глубоких формах заболевания. Возможно, это связано с тем, что в этом случае образующийся комплекс ВПГ–Ig G достаточно долгое время стимулирует макрофаги через TLR, приводя к увеличению продукции провоспалительных цитокинов и VEGF, а, следовательно, усиливая ангиогенез и воспаление (Hayashi K. et al, 2009).

У лиц мужского пола, болеющих офтальмогерпесом более тяжело и длительно, чем женщины, в сыворотке крови выявлено увеличение содержания только IL-6,



а *б*

Рис. 49. Уровни цитокинов сыворотки крови в динамике развития герпетического кератита: *а* – поверхностные формы; *б* – глубокие формы

независимо от глубины локализации воспаления в роговице. Недлительный процесс (не более 30 дней) сопровождается ростом концентрации IL-1β и TNF-α в остром периоде заболевания, тогда как затяжное течение ГК – напротив, снижением (табл. 32).

Проведенная нами оценка местных иммунных реакций у пациентов с ГК показала, что в слезной жидкости больных в остром периоде заболевания повышены уровни цитокинов в 2–4 раза: IL–1β – в 88% случаев, IL–6 – в 94%, IL–2 – в 82%, TNF–α – в 73% случаев (рис. 50), на стадии реконвалесценции их содержание нормализуется. Локальная концентрация противовоспалительного IL–4, напротив, в остром периоде ГК существенно не меняется и возрастает по мере выздоровления.

Отмечено выраженное (в 4–5 раз) повышение содержания в слезной жидкости IFN–α и IFN–γ в острой стадии ГК соответственно в 92% и 82% случаев, которое остается высоким и в период раннего выздоровления. При этом наблюдается значимый дисбаланс цитокинов, проявляющийся высоким коэффициентом отношения уровней IFN–γ/IL–4 слезной жидкости – 55,2 ед., который в 2,9 раз превышал его значение у практически здоровых лиц – 19,2 единицы (рис. 51).

Для первой атаки ГК характерно повышение уровней IL–1β, TNF–α и IL–2, а также интерферонов IFN–α и IFN–γ в слезной жидкости (табл. 33), которое отмече-

Таблица 32

Содержание провоспалительных цитокинов у мужчин в динамике при остром и затяжном течении герпетического кератита, пг/мл

Длительность заболевания, в днях	Период заболевания	Цитокины		
		IL-1β	IL-6	TNF-α
до 30	разгар	218,5±51,3**	71,5±17,8*	68,8±6,5*
	реконвалесценция	145,3±47,5*	53,2±15,0*	42,3±5,6*
более 30	разгар	10,7±5,1*	53,7±15,1*	26,5±6,2
	реконвалесценция	20,6±7,3	26,3±6,3*	24,7±6,1
Контроль		29,4±12,8	5,6±1,3	22,5±9,3

Примечание: * – различие статистически значимо с контролем ($p<0,05$) ; ** – $p<0,001$

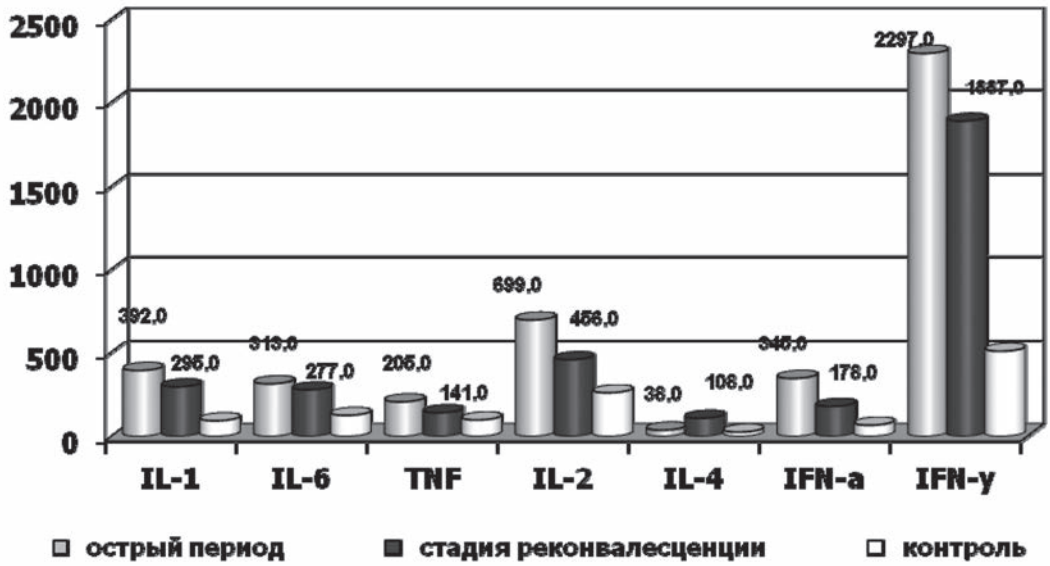


Рис. 50. Содержание цитокинов в слезной жидкости в динамике развития воспалительного процесса при офтальмогерпесе

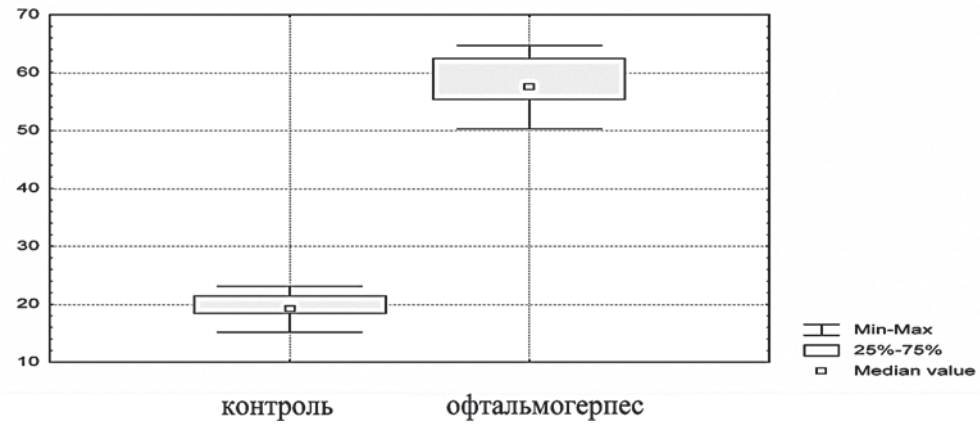


Рис. 51. Коэффициенты соотношения содержания IFN-γ/IL-4 в слезной жидкости при герпетическом кератите и контроле

но у 76–90% пациентов с тенденцией к нормализации содержания данных цитокинов в период ранней реконвалесценции.

Активация синтеза провоспалительных цитокинов на фоне низких показателей IL–4 в слезе больных ГК позволяет подтвердить развитие Т-клеточного иммунного ответа и значимое смещение баланса цитокинов в сторону Th1. Об этом свидетельствует и величина иммунорегуляторного коэффициента IFN–γ/IL–4, которая в 9 раз превышает показатель контроля, составляя соответственно 176,1 и 19,2 единиц. При выздоровлении данный коэффициент снижается до 34,8 единиц (рис. 52).

Реактивация латентной герпетической инфекции, приводящая к развитию рецидива воспаления в роговице, сопровождается более существенной концентрацией

Таблица 33

Уровни цитокинов слезной жидкости при первой атаке и рецидиве герпетического кератита, пг/мл (M±Sd)

Цитокин	Контроль, n=37	Исследуемые группы больных с ГК			
		первая атака		рецидив	
		острая стадия, n=24	стадия ранней реконвалесценции, n=11	острая стадия, n=30	стадия ранней реконвалесценции, n=17
IL-1β	93,4±15,7	321,2±27,4**	152,3±20,6	468,4±32,4***"	382,5±34,2 **"
TNF-α	98,9±20,4	179,3±22,1*	105,4±15,6	263,5±25,2**"	203,4±26,3 *"
IL-6	125,3±30,2	211,7±23,6*	189,2±23,1	405,4±32,5**"	339,4±27,6 **"
IL-2	259,7±42,3	525,1±86,3*	291,2±52,4"	714,5±112,0**"	431,0±64,3*
IL-4	26,3±5,8	10,3±3,4*	47,3±9,7*	78,1±18,4**	339,4±27,6 ***"
IFN-α	67,4±21,2	276,2±38,4**	117,2±25,2*"	426,3±55,2**	213,4±32,5 **"
IFN-γ	506,2±98,5	1814,3 ± 185,0**	1645,0 ± 150,2*	2301,2 ± 285,6**	2284,4±302,0**

* – различия достоверны по сравнению с контролем (p<0,05); ** – достоверность различий с контролем (p<0,01); *** – достоверность различий с контролем (p<0,001 и менее); " – достоверность различий между исследуемыми группами (p<0,05)

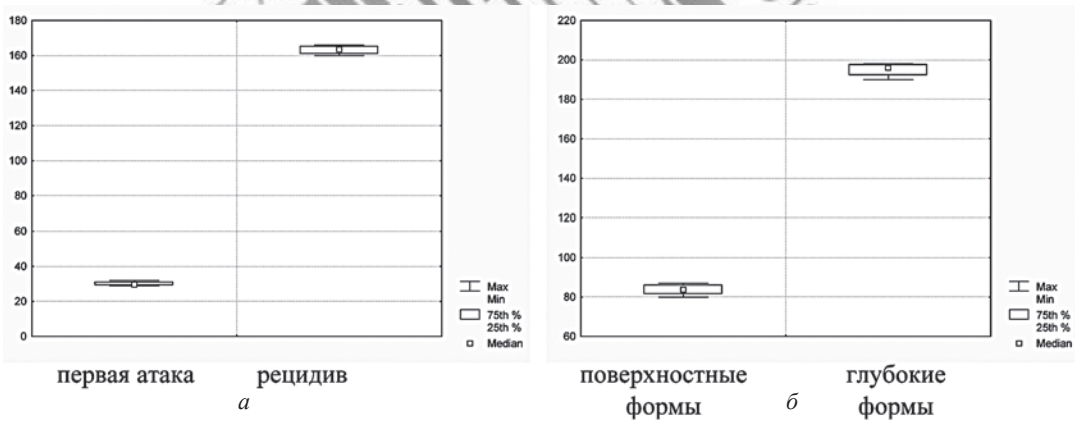


Рис. 52. Коэффициенты соотношения содержания IFN-γ/IL-4 в слезной жидкости при герпесе роговицы в зависимости: *а* – от частоты реактивации герпетической инфекции; *б* – от глубины поражения роговицы

IL-1β, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-4, IFN-α и IFN-γ в слезной жидкости, по сравнению с таковыми при первой атаке ВПГ (p<0,05).

Таким образом, все стадии развития герпетического кератита характеризуются высоким содержанием в слезной жидкости изучаемых провоспалительных цитокинов и интерферонов, более выраженным при рецидиве, чем при первой атаке.

Изменения локального содержания цитокинов в зависимости от глубины воспалительного процесса в роговице происходят аналогично системным – увеличение уровня IL-1β, IL-6 и α- и γ-интерферонов (табл. 34), более значимое при глубоких формах ГК.

Таблица 34

Уровни цитокинов в слезной жидкости в зависимости от глубины герпетического кератита, пг/мл (M±Sd)

Цитокин	Контроль	Поверхностные формы		Глубокие формы	
		острая стадия, n=20	стадия ранней реконвалесценции, n=11	острая стадия, n=34	стадия ранней реконвалесценции, n=17
IL-1β	93,4±15,7	358,4±31,2**	245,4±23,5*"	457,6±37,3***	346,5±35,2**"
TNF-α	98,9±20,4	162,7±17,3	122,6±25,7	242,3±21,6*	158,7±29,4
IL-6	125,3±30,2	293,6±24,5**	210,4±22,6*	417,8±36,8**"	343,7±24,2*
IL-2	259,7±42,3	663,2±83,4*	317,4±52,0"	696,5±87,8*	463,0±68,5*
IL-4	26,3±5,8	25,9±6,8	78,4±11,3**"	9,1±4,2**	53,2±15,2*
IFN-α	67,4±21,2	372,4±64,5***	121,3±37,2	437,6±72,0**	242,4±46,4*"
IFN-γ	506,2±98,5	2151,7±325,0**	1891,0±312,6**	1774,3±262,4**	1437,6±259,0*

* – различия достоверны по сравнению с контролем ($p<0,05$); ** – достоверность различий с контролем ($p<0,01$); *** – достоверность различий с контролем ($p<0,001$ и менее); " – достоверность различий между исследуемыми группами ($p<0,05$)

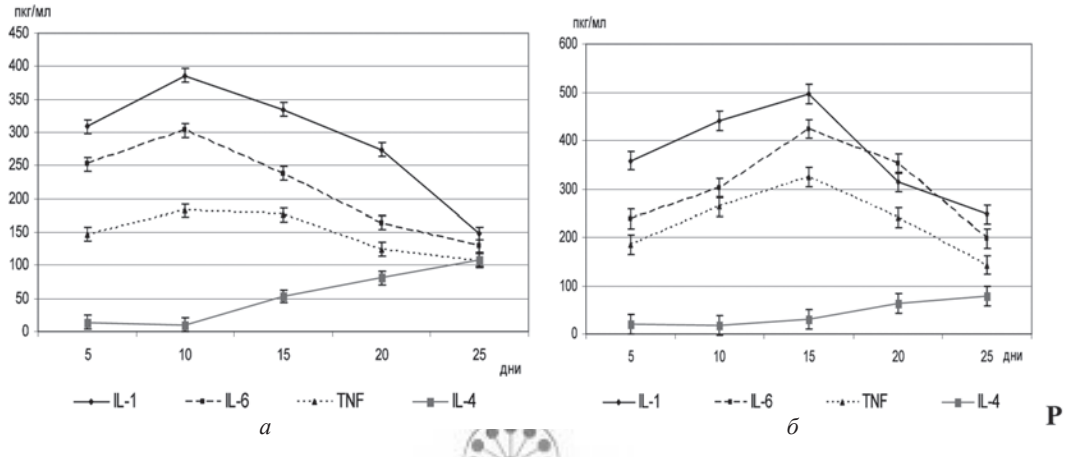
Концентрации TNF-α и IL-2 в слезной жидкости возрастают независимо от клинической формы ГК. В отличие от провоспалительных цитокинов, содержание IL-4 в слезной жидкости при поверхностном ГК не меняется, тогда как вовлечение в воспалительный процесс глубоких слоев роговицы характеризуется сниженным уровнем IL-4.

Результаты, полученные при исследовании интерферонового статуса больных ГК в зависимости от глубины воспалительного процесса в роговице, свидетельствуют о преимущественном значении местных иммунологических реакций, в т.ч. постоянного синтеза IFN для противовирусной защиты. Так, содержание IFN-α значимо повышается в остром периоде заболевания независимо от глубины поражения роговицы. Следует отметить существенное повышение локальной концентрации IFN-γ при поверхностном воспалении по сравнению с глубоким. Дисбаланс уровней цитокинов в слезе больше выражен при поражении ВПГ стромы роговицы: иммунорегуляторный коэффициент – 194,9 ед., тогда как при поверхностном – 83,0 ед.

В результате совместных с к.м.н. З.Р. Марвановой исследований при поверхностных формах ГК установлена гиперпродукция IL-1β, IL-6 и TNF в течение первых 7–10 дней от начала клинического проявления заболевания, -α – 10 дней (рис. 53).

В случае вовлечения в воспалительный процесс глубоких слоев роговицы отмечается сдвиг выраженности иммунологических реакций на 5 дней: максимальные уровни в слезной жидкости всех изучаемых цитокинов наблюдаются на 11–15-й день от начала развития заболевания, по сравнению с воспалением в поверхностных слоях роговицы. Высокое содержание в слезе IL-6 и TNF-α сохраняется в течение 20 дней, а IL-1β – до 30 дней.

Для течения герпетической инфекции глаз и ее исхода важное значение имеет баланс содержания интерферонов. Развитие воспалительного процесса при



а *б*

Рис. 53. Динамика уровней цитокинов в слезной жидкости при поверхностных (*а*) и глубоких (*б*) формах герпетического кератита

поражении роговицы ВПГ сопровождается ростом концентрации IFN-α и IFN-γ в сыворотке крови и слезной жидкости, независимо от глубины его локализации и стадии развития. Более высокие значения концентрации IFN-α в слезной жидкости, по сравнению с сывороткой крови, в остром периоде развития герпетической инфекции глаза свидетельствуют о важной его роли в обеспечении противогерпетической защиты роговицы и слизистой оболочки глаза. Развитие воспалительного процесса только в поверхностных слоях роговицы (благоприятное течение ГК) происходит на фоне опережающего роста продукции IFN-γ в сыворотке крови и слезной жидкости по отношению к IFN-α, тогда как распространение воспаления в глубокие слои роговицы характеризуется более быстрым ростом уровня IFN-α (табл. 35).

Таким образом, герпетический кератит сопровождается выраженными системными и местными иммунологическими отклонениями. Наряду с изменением баланса основных субпопуляций лимфоцитов (снижение числа Т-хелперов и повышение количества цитотоксических, NK-клеток и активированных лимфоцитов крови – CD71+, CD95+ и HLA-DR), развитие воспаления в роговице при герпесе глаза сопровождается дизрегуляцией местных и системных уровней цитокинов, опосредующей поляризацию иммунного ответа в направлении Th1-типа. Нарушения системы цитокинов на местном и системном уровне при офтальмогерпесе определяются частотой

Таблица 35

Соотношение содержания α- и γ-интерферонов в сыворотке крови и слезной жидкости при ГК

Исследуемые образцы	Контроль	Герпетический кератит			
		поверхностный		глубокий	
		острая стадия	ранняя реконвалесценция	острая стадия	ранняя реконвалесценция
Сыворотка крови	0,04	0,09	0,08	0,17	0,16
Слезная жидкость	0,13	0,17	0,06	0,25	0,17

реактивации латентной герпетической инфекции, что проявляется в более высоком уровне провоспалительных IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-2, IFN-α и IFN-γ как в сыворотке крови, так и в слезной жидкости при рецидиве герпеса глаза, по сравнению с первой его атакой. По мере распространения герпес-индуцированного воспалительного процесса вглубь роговицы имеет место более выраженная активация местных и системных иммунных реакций, максимум проявления которых отмечается в среднем на 5 дней позже, чем при поверхностных формах ГК.

Содержание цитокинов в сыворотке крови и слезной жидкости больных увеитами герпетической этиологии

Нами было также проведено исследование содержания цитокинов IL-1β, IL-4, IL-6, IFN-α, IFN-γ, TNF-α,VEGF, рецепторного антагониста IL-1β и аутоантител к IFN-α в крови больных ОПУ герпесвирусной этиологии и, в сравнительном аспекте, ассоциированных с системными ревматическими заболеваниями (табл. 36). Значительное повышение концентрации всех исследуемых цитокинов в сыворотке крови были установлены при ОПУ герпетической этиологии и в группе сравнения в отличие от контрольных значений: соответственно IL-1β – в 3,8 и 3,2 раза; IL-6 – в 4,2 и 4,0; TNF-α – в 3,7 и 4,7; IFN-α — в 2,8 и 4,0; IFN-γ — в 1,7 и 1,3; IL-4 – в 1,8 и 2,3 раза, что свидетельствует о развитии в организме острой воспалительной реакции. При увеите герпетической этиологии выявляли существенное увеличение содержания IL-1RA в сыворотке крови, отличающееся от показателя в группе сравнения и контроле ($p<0,001$).

В периоде раннего выздоровления у пациентов с ОГУ отмечали снижение уровней TNF-α и IF-γ в крови, остальные показатели оставались повышенными.

Установленное нами исходно высокое содержание в крови у больных VEGF (в 8,8 и 16,4 раза выше, чем в контроле, при ОПУ, ассоциированных с герпесвирусной инфекцией и РЗ, соответственно) отражает усиление ангиогенеза в сосудистой оболочке глаза. Сохранение его высоких уровней у больных ОПУ после традиционного лечения свидетельствует о высоком риске развития осложнений, связанных с неоваскуляризацией радужки: неоваскулярная глаукома, потеря предметного зрения.

При герпетическом ОПУ наиболее значимое повышение содержания IFN-γ в сыворотке крови отмечали в случае легкого и среднетяжелого (в 1,7 и 1,9 раза выше уровня в контроле) течения заболевания, тогда как при тяжелом течении его концентрация оставалась в пределах физиологической нормы. В данной группе больных нами был установлен сдвиг соотношения уровней IFN-γ и IL-4 (IFN-γ/IL-4=0,8) в сторону IL-4, что служило показателем переключения Th1-пути иммунного ответа на Th2. В то время как при ОПУ, ассоциированных с РЗ, судя по значениям индекса IFN-γ/IL-4, равном 1,1, отмечалась активация одновременно Th1- и Th2-пути. Данные, полученные по изменению показателей цитокинов в крови, наглядно свидетельствовали о нарушении регуляции иммунного реагирования при ОПУ, причем наиболее выраженно при тяжелом течении заболевания.

Определение в сыворотке крови больных ОПУ, связанных с ревматическими заболеваниями, содержания IFN-γ, TNF-α и VEGF имело прогностическое значение. При сниженном содержании в сыворотке крови IFN-γ (<10,0 пг/мл) и повышенном – TNF-α (50–100 пг/мл) и VEGF (750 пг/мл и выше) прогнозируют неблагоприятное клиническое течение данной офтальмопатологии.

Таблица 36

Уровни цитокинов, рецепторного антагониста IL-1β — IL-1RA и аутоантител к IFN-α в сыворотке крови больных острыми передними увеитами, пг/мл (M±SD)

Показатели	Контроль (n=41)	Острые передние увеиты, ассоциированные с:			
		герпетической инфекцией		ревматическим заболеванием	
		острый период (n=118)	стадия реконвалесценции (n=98)	острый период (n=134)	стадия реконвалесценции (n=103)
IL-1β	3,4±0,6	12,8±1,9 p <0,02	7,4±1,1 p <0,05	10,9±3,9 p <0,02	8,8±2,1 p <0,02
IL-1RA	184,7±15,5	884,5±20,6 p<0,02	608,4±26,2 p<0,02	550,3±24,6 p <0,02	437,4±17,1 p <0,05
IL-6	9,4±0,7	39,6±3,4 p<0,001	16,6±2,2 p<0,02	37,4±2,0 p <0,02	25,8±2,7 p <0,001
IL-4	3,7±0,3	6,6±1,3 p<0,05	9,6±2,5 p<0,05	8,6±2,1 p <0,02	7,7±1,5 p <0,05
IFN-γ	9,2±0,3	15,2±1,3 p<0,05	8,1±1,1 p>0,05	12,2±0,6 p<0,05	6,0±2,3 p>0,05
IFN-α	4,2±0,2	11,6±1,6 p<0,05	12,2±2,4 p<0,05	16,7±2,2 p<0,01	6,4±7,6 p>0,05
аутоАТ к IFN-α	0,5±0,1	2,4±0,2 p<0,05	3,4±0,5 p<0,05	5,9±1,6 p<0,001	3,8±1,3 p<0,01
TNF-α	4,0±0,9	14,8±1,8 p <0,001	7,5±1,4 p <0,05	18,8±1,3 p <0,001	7,7±1,4 p <0,05
VEGF	36,9±8,6	324,8±40,5 p<0,01	123,5±19,3 p<0,01	608,5±62,9 p<0,001	485,1±40,0 p<0,001

Примечание: p – различие с контролем статистически значимо при p<0,05; p<0,02; p<0,01; p<0,001

У больных ОПУ, ассоциированных с РЗ, и ОГУ установлены достоверные (p<0,05) отличия между уровнями TNF-α – при первой атаке и IL-1RA – при первой атаке и рецидиве (табл. 37).

Недлительное течение (до 1 месяца) ОПУ в обеих исследуемых группах сопровождалось статистически значимым (p<0,05–0,001) ростом содержания IL-1β, IL-1RA, IL-6 и TNF-α, а также увеличением уровня IL-4 – при ОГУ. При этом отмечали максимальное содержание IL-1β, IL-6 и TNF-α (табл. 38).

Длительность течения ОПУ более 1 месяца характеризовалась меньшим уровнем провоспалительных цитокинов и максимальными значениями противовоспалительных – IL-4 и IL-1RA. Следует отметить, что ОГУ сопровождались более выраженным ростом содержания IL-1β и IL-6, тогда как ОПУ, ассоциированные с РЗ, независимо от длительности его течения – уровней TNF-α, что, вероятно, связано с этиологией воспалительного процесса.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований еще раз показали, что формирование иммунитета при герпесвирусных поражениях глаза является сложным и многокомпонентным процессом, в ходе которого клеточная кооперация может нарушаться на различных этапах, что в значительной степени определяет характер течения офтальмогерпеса, частоту и интенсивность рецидивов.

Таблица 37

Уровни цитокинов в сыворотке крови в зависимости от характера течения острого переднего увеита, пг/мл (M±SD)

Цитокины	Контроль (n=41)	Острый передний увеит			
		при герпетической инфекции		при ревматических заболеваниях	
		первая атака (n=64)	рецидив (n=54)	первая атака (n=86)	рецидив (n=48)
IL-1b	3,4±0,6	22,5±3,5**	15,8±2,1**	28,1±6,3**	24,7±4,7**
IL-1RA	184,7±15,5	695,8±20,0**'	1008,7±29,8**'	569,2±15,2**'	817,3±19,6**'
TNF-α	4,0±0,9	14,1±3,5**	13,4±1,9**	25,3±4,0**'	12,9±2,1**'
IL-6	9,4±0,7	39,5±6,1**	32,1±4,7**	37,1±4,6**	17,8±2,7*
IL-4	3,7±0,3	5,5±0,7**	8,2±2,1*	8,9±1,9**	7,8±1,7*

Примечание: * – различие с контролем статистически значимо (p<0,05); ** – p<0,01; ' – различие статистически значимо между сравниваемыми группами p<0,05

Таблица 38

Уровни цитокинов сыворотки крови в зависимости от длительности течения острого переднего увеита, пг/мл (M±SD)

Цитокины	Контроль (n=41)	Длительность течения острого переднего увеита (месяцев)					
		при герпетической инфекции			при ревматических заболеваниях		
		до 1 мес (n=51)	1–3 мес (n=34)	>3 мес (n=33)	до 1 мес (n=62)	1–3 мес (n=49)	>3 мес (n=23)
IL-1β	3,4±0,6	26,8±3,2 **	20,5±2,2**	9,8±1,4*"	20,9±2,3**	15,9±1,2*	11,5±2,1*
IL-1RA	184,7± 15,5	760,2± 17,7**	1002,8± 26,0 **	104,1± 10,2**	843,5± 27,1**	939,2± 26,4 **	851,4±18,4**
TNF-α	4,0±0,9	20,1±3,1 **	14,2±1,9*	8,5±1,5*"	24,9± 2,7 **	18,3±2,0 **	13,8±2,6*
IL-6	9,4±0,7	45,0±3,6 **	39,6±3,3 **	29,1±2,7**	36,3± 2,9 **	29,2±3,5 **	20,8±2,5**
IL-4	3,7±0,3	6,1±1,1*	7,2±0,9**	8,0±1,5**	6,4±1,5	8,3±1,3	9,5±1,5*

Примечание: * – различие с контролем статистически значимо (p<0,05); ** – p<0,01; " – различие между исследуемыми группами статистически значимо (p<0,05)

Взаимодействие иммунной системы с ВПГ в реакциях адаптивного иммунитета проявляется участием цитокинов на местном и системном уровне и заключается в регуляции типа, длительности и степени выраженности локального и системного иммунного ответа, определяющих при ГК глубину развития воспалительного процесса в роговице, частоту реактивации латентной герпетической инфекции, а также степень тяжести течения воспаления сосудистой оболочки глаза. В этом процессе имеют важное значение изменения местной и системной концентрации иммунорегуляторных цитокинов (IL-1β, IL-2, IL-6, TNF-α, IL-4, IFN-α, IFN-γ), регулирующих баланс Th1/Th2-пути антигенспецифического иммунного ответа.

Определение уровня цитокинов и их баланса является информативным показателем при прогнозе развития глубоких форм герпетического кератита и тяжелого

течения острого переднего увеита, что открывает дополнительные возможности для контроля и обоснования патогенетически ориентированного лечения и применения иммунокорригирующих средств. Выявленные закономерности нарушения цитокинопосредованного кооперативного взаимодействия иммунокомпетентных клеток крови и тканей глаза у пациентов с офтальмогерпесом согласуются с концепцией типовых иммунологических реакцией иммунной системы на инфекцию.

Литература

1. *Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н.* Герпес: этиология, диагностика, лечение. – М.: Медицина, 1986. – 272 с.
2. *Величкина Н.Ю., Малышева О.А., Козлов В.А.* Факторы резистентности клеток иммунной системы к инфекции вируса простого герпеса // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 2. – С. 109.
3. *Волков О.А., Мошетова Л.К.* Современное представление о слезной жидкости, значение ее в диагностике // РМЖ. – 2004. – Т. 5. – № 4. – С. 138–141.
4. *Гервазиева В.Б., Свераковская В.В., Штерншис Ю.А., Семенов Б.Ф.* Роль респираторных вирусов в развитии аллергии // Цитокины и воспаление. – 2003. - № 3. – С. 3–7.
5. *Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В.* Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 1. – С. 3–6.
6. *Казаченко М.В.* Клинико-иммунологические особенности и лечение глубоких форм офтальмогерпеса: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1983. – 25 с.
7. *Катаргина Л.А.* Этиологическая диагностика и возрастные клинико-иммунологические особенности герпетических кератитов у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1976. – 21 с.
8. *Коломиец Н.Д., Матвеев В.А., Шевцова В.В. и др.* Герпетическая инфекция человека, вызываемая ВПГ 1/2: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика. – Минск: БелМАПО, 2008. – 40 с.
9. *Марванова З.Р.* Клинико-иммунологическое прогнозирование и корригирующая терапия циклофероном герпетического кератита: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2003. – 24 с.
10. *Носик Н.Н.* Цитокины при вирусных инфекциях // Вопр. вирусол. – 2000. – № 1. – С.4–10.
11. *Пичугина Л.В., Черноусов А.Д., Пинегин Б.В.* Особенности системы IFN-γ у пациента с высоким рецидивированием простого герпеса // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 3. – С. 28–30.
12. *Симбирцев А.С.* Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.
13. *Слепова О.С., Илуридзе С.Л.* Значение иммунологических исследований при воспалительной, посттравматической и послеоперационной патологии роговицы // Офтальмоиммунология. Итоги и перспективы: материалы науч.-практ. конф. – М., 2007. – С. 265–270.
14. *Тахчиди Х.П.* Клиническая оценка методов иммунодиагностики и патогенетическая терапия герпетического кератита: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1983. – 21 с.
15. *Теплинская Л.Е.* Развитие офтальмоиммунологии в МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца // Офтальмоиммунология. Итоги и перспективы: материалы науч.-практ. конф. – М., 2007. – С. 17–27.
16. *Тутушкина Т.В., Шульженко А.Е., Наровлянский А.К., Еричев Ф.И.* Клинико-иммунологические особенности течения генитальной формы хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции на фоне терапии кагоцелом // Materia Medica. – 2003. – V. 40. – № 4. – P. 80–91.

17. *Ульданов Г.А., Кайнарбаева К.А., Завадская Ю.С. и др.* Показатели специфического и неспецифического иммунитета у больных герпетическим кератитом на фоне лечения // Вирусные заболевания глаз: сб. науч. работ. – М., 1982. – С. 90–93.

18. *Черешнева М.В., Бахметьев Б.А., Сидоров Д.В., Дианова Д.Г.* Исследование цитокинов в сыворотке крови больных с воспалительными заболеваниями глаз // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 2. – С. 135.

19. *Шевчук Н.Е.* Особенности иммунного ответа при вирусных и хламидийной офтальмоинфекции: автореф. дисс. … канд. биол. наук. – Уфа, 2002. – 24 с.

20. *Шичкин И.М.* Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой / антицитокиновой терапии // Иммунология. – 1998. – № 2. – С. 9–13.

21. *Alfano M., Poli G.* Role of cytokines and chemokines in the regulation of innate immunity and HIV infection // Mol. Immunol. – 2005. – Vol. 42. – P.161–182.

22. *Araki-Sasaki K., Tanaka T., Ebisuno Y. et al.* Dynamic expression of chemokines and the infiltration of inflammatory cells in the HSV-infected cornea and its associated tissues // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2006. – Vol. 14. – № 5. – P. 257–266.

23. *Ashour H.M., Niederkorn J.Y.* Peripheral tolerance via the anterior chamber of the eye: role of B cells in MHC class I and II antigen presentation // J. Immunol. – 2006. – Vol. 176. – P. 5950–5957.

24. *Biglino A., Sinicco A., Forno B. et al.* FERUM cytokines profiles in acute primary HIV-1 infection and in infectious mononucleosis // Clin Immunol. Immunopathol. – 1996. – Vol. 78. – P. 61–69.

25. *Bouley D.M., Kanangat S., Rouse B.T.* The role of the innate immune system in the reconstituted SCID mouse model of herpetic stromal keratitis // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1996. – Vol. 80. – № 1. – P. 23–30.

26. *Brown J.N., Kohler J.J., Coberley C.R., Sleasman J.W., Goodenow M.M.* HIV-1 activates macrophages independent of Toll-like receptor // PLoS ONE. – 2008. – Vol. 3. – № 12. – P. 3664–3668.

27. *Bryant-Hudson K.M., Gurung H.R., Zheng M., Carr D.J.* Tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 facilitate corneal lymphangiogenesis in response to herpes simplex virus 1 infection // J. Virol. – 2014. – Vol. 88, № 24. – P. 14451–11457.

28. *Chi H., Barry S.P., Roth R.J., Wu J.J. et al.* Dynamic regulation of pro- and anti-inflammatory cytokines by MAPK phosphatase 1 (MKP-1) in innate immune responses // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. – 2006. – Vol. 103. – № 7. – P. 2274–2279.

29. *Conrady C.D., Jones H., Zheng M., Carr D.J.J.* A functional type I interferon pathway drives resistance to cornea herpes simplex virus type 1 infection by recruitment of leukocytes // Journal of Biomedical Research. – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 111–119.

30. *Dace D.S., Chen P.W., Alizadeh H., Niederkorn J.Y.* Ocular immune privilege is circumvented by CD4+ T cells, leading to the rejection of intraocular tumors in an IFN-{gamma}-dependent manner // J. Leukoc. Biol. – 2007. – Vol. 81. – № 2. – P. 421–429.

31. *Drevets P., Chucair-Elliott A., Shrestha P. et al.* The use of human cornea organotypic cultures to study herpes simplex virus type 1 (HSV-1)-induced inflammation // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 253, № 10. – P. 1721–1728.

32. *Duan R., Remeijer L., van Dun J.M. et al.* Granulocyte macrophage colony-stimulating factor expression in human herpetic stromal keratitis: implications for the role of neutrophils in HSK // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2007. – Vol. 48. – № 1. – P. 277–284.

33. *Inoe Y.* Immunological aspects of herpetic stromal keratitis // Semin Ophthalmol. – 2008. – Vol. 23. – № 4. – P. 221–227.

34. *Farooq A.V., Shukla D.* Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update // Surv. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 57, № 5. – P. 448–462. doi: 0.1016/j.survophthal.2012.01.005.

35. *Ferguson T.A., Apte R.S.* Angiogenesis in eye disease: immunity gained or immunity lost? // Semin. Immunopathol. – 2008. – Vol. 30. – № 2. – P. 111–119.

36. *Ferguson T.A., Griffith T.S.* The role of Fas ligand and TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in the ocular immune response // Chem. Immunol. Allergy. – 2007. – Vol. 92. – P. 140–154.

37. *Gargi D., Lbachir B.M.* Of mice and not humans: how reliable are animal models for evaluation of Herpes CD8+-T cell-epitopes-based immunotherapeutic vaccine candidates? // Vaccine. – 2011. – Vol. 29. – № 35. – P. 5824–5836.

38. *Ghosal S., Das S., Sen R., Chakrabarti J.* HumanViCe: host ceRNA network in virus infected cells in human // Front. Genet. – 2014. – Vol. 29, № 5. – p. 249. doi: 10.3389/fgene.2014.00249.

39. *Hayashi K., Hooper L.C., Detrick B., Hooks J.J.* HSV immune complex (HSV-IgG: IC) and HSV-DNA elicit the production of angiogenic factor VEGF and MMP-9 // Arch. Virol. – 2009. – Vol. 154. – № 2. – P. 219–226.

40. *Held K., Derfuss T.* Control of HSV-1 latency in human trigeminal ganglia-current over view // J. Neurovirol. – 2011. – Vol. 17. – № 6. – P. 518–527.

41. *Hengel H.* Common characteristics and distinct features of human pathogenic herpesviruses. In: Rainer Sundmacher, editor. Color atlas of herpetic eye diseases-a practical guide to clinical management. – Heidelberg: Springer; 2009. – P. 1–4.

42. *Huang F.F., Wang Z.J., Zhang C.R.* Tear HSV-specific secretory IgA as a potential indicator for recurrent stromal herpes simplex keratitis: a preliminary study // Cornea. – 2013. – Vol. 32, № 7. – P. 987–991.

43. *Hukkanen V., Boberg E., Salmi A., Erceinna J.P.* Cytokines in experimental herpes simplex virus infection // Int. Rev. Immunology. – 2002. – Vol. 21. – № 4–5. – P. 355–371.

44. *Jester J.V., Morishige N., Ben Mohamed L. et al.* Confocal Microscopic Analysis of a Rabbit Eye Model of High-Incidence Recurrent Herpes Stromal Keratitis // Cornea. – 2016. – Vol. 35, № 1. – P. 81–88.

45. *Keadle T.L., Alexander D.E., Leib D.A., Stuart P.M.* Interferon gamma is not required for recurrent herpetic stromal keratitis // Virology. – 2008. – Vol. 380. – № 1. – P. 46–51.

46. *Knickelbein J.E., Buela K.A., Hendricks R.L.* Antigen-presenting cells are stratified within normal human corneas and are rapidly mobilized during ex vivo viral infection // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2014. – Vol. 55, № 2. – P. 1118–1123.

47. *Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K.* IL-17 and Th17 cells // Annu. Rev. Immunol. – 2009. – Vol.

48. *Lam H., Bleiden L., de Paiva C.S., Farley W., Stern M.E., Pflugfelder S.C.* Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome // Am. J. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 147. – № 2. – P. 198–205.

49. *Liew F.Y., Xu D., Brint E.K., O'Neill L.A.J.* Negative regulation of toll-like receptor-mediated immune responses // Nat. Rev. Immunol. – 2005. –Vol. 5. – P. 446–458.

50. *Lindén A., Laan M., Anderson G.P.* Neutrophils, interleukin-17A and lung disease // European Respiratory Journal. – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 159–172.

51. *Mata-Haro V., Cekic C., Martin M., Chilton P.M. et al.* The vaccine adjuvant monophosphoryl lipid A as a TRIF-biased agonist of TLR4 // Science. – 2007. – Vol. 316. – P. 1628–1632.

52. *McKenna K.C., Xu Y., Kapp J.A.* Injection of soluble antigen into the anterior chamber of the eye induces expansion and functional unresponsiveness of antigen-specific CD8+ T cells // J. Immunol. – 2002. – Vol. 169. – P. 5630–5637.

53. *McKenna K.C., Kapp J.A.* Ocular immune privilege and CTL tolerance // Immunol. Res. – 2004. – Vol. 29. – P. 103–112.

54. *McInnis K.A., Britain A., Lausch R.N., Oakes J.E.* Human corneal epithelial cells synthesize ELR(-) alpha-chemokines in response to proinflamatory mediators // Ocular. Immunol. Inflam. – 2007. – Vol. 15. – N 4. – P. 295–302.

55. *Molesworth-Kenyon S.J., Milam A., Rockette A. et al.* Expression, Inducers and Cellular Sources of the Chemokine MIG (CXCL 9), During Primary Herpes Simplex Virus Type-1 Infection of the Cornea // Curr. Eye Res. – 2015. – Vol. 40, № 8. – P. 800–808.

56. *Mondal S.K.* Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in conjunctiva // Indian J. Pathol. Microbiol. – 2008. – Vol. 51. – № 3. – P. 407–408.

57. *Morris J.E., Zobell S., Yin X.T. et al.* Mice with mutations in Fas and Fas ligand demonstrate increased herpetic stromal keratitis following corneal infection with HSV-1 // J. Immunol. – 2012. – Vol. 188, № 2. – P. 793–799.

58. *Niederkorn J.Y.* Immune privilege in the anterior chamber of the eye // Crit. Rev. Immunol. – 2002. – Vol. 22. – № 1. – P. 13–46.

59. *Niederkorn J.Y.* See no evil, hear no evil, do no evil: the lessons of immune privilege // Nat. Immunol. – 2006. – Vol. 7. – P. 354–359.

60. *Oshima N., Azuma H., Suzutani T. et al.* Direct and mononuclear cell mediated effects on IL-6 production by glioma cells in infection with herpes simplex virus type 1 // J. Med. Virol. – 2001. – Vol. 63. – № 3. – P. 252–258.

61. *Rolinski J., Hus I.* Immunological Aspects of Acute and Recurrent Herpes Simplex Keratitis // Journal of Immunology Research. – 2014. – 9 pages.

62. *Saban D.R., Elder I.A., Nguyen C.Q., Smith W.C. et al.* Characterization of intraocular immunopathology following intracameral inoculation with alloantigen // Mol. Vis. – 2008. – Vol. 14. – P. 615–624.

63. *Sarangi P.P., Sehrawat S., Suvas S., Rouse B.T.* IL-10 and natural regulatory T cells: two independent anti-inflammatory mechanisms in herpes simplex virus-induced ocular immunopathology // J. Immunol. – 2008. – Vol. 180. – № 9. – P. 6297–6306.

64. *Schiffer J.T., Abu-Raddad L., Mark K.E. et al.* Mucosal host immune response predicts the severity and duration of herpes simplex virus-2 genital tract shedding episodes // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2010. – Vol. 107. – № 44. – P. 18973–18978.

65. *Singh R., Kumar A., Creery W.D. et al.* Dysregulated expression of γ-IFN and IL-10 and impaired γ-IFN-mediated responses at different disease stage in patients with genital herpes simplex virus-2 infection // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – Vol. 133. – P. 97–107.

66. *Shimeld C. et al.*, 1996.

67. *Takeda K., Akira S.* Toll-like receptors in innate immunity // Int. Immunol. – 2005. – Vol. 17. – P. 1–14.

68. *Takeda K., Kaisho T., Akira S.* Toll-Like receptors // Annu. Rev. Immunol. – 2003. – Vol. 21. – P. 335–376.

69. *Takeuchi O., Akira S.* Innate immunity to virus infection // Immunol. Rev. – 2009. – Vol. 227. – № 1. – P. 75–86.

70. *Tullo A.* Pathogenesis and management of herpes simplex virus keratitis // Eye (Lond). – 2003. – Vol. 17. – P. 919–922.

71. *Xia L., Zhang S., Cao Z. et al.* Interleukin-17 enhanced immunoinflammatory lesions in a mouse model of recurrent herpetic keratitis // Microbes Infect. – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 126–139.

72. *West D.M., Del Rosso C.R., Yin X.T., Stuart P.M.* CXCL1 but not IL-6 is required for recurrent herpetic stromal keratitis // J. Immunol. – 2014. – Vol. 192, № 4. – P. 1762–1767.

73. *Zheng M., Atherton S.S.* Cytokines profiles and inflammatory cells during HSV-1-induced acute retinal necrosis // Invest. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 46. – № 4. – P. 1356–1363.

Глава 3. ВИРУСЕМИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОФТАЛЬМОГЕРПЕСА

Подавляющее большинство случаев у взрослого населения ВПГ-инфекции, которая вызывает широкий спектр заболеваний, имеет относительно доброкачественные клинические проявления. Поэтому раньше считалось, что вирусемия является достаточно редким явлением (Zuckerman R.A., 2009).

Свидетельством более широкого распространения вирусемии стало выделение ВПГ из крови иммунокомпетентного ребенка с протекающим клинически доброкачественно герпетическим ринитом (Ruchman I., Dodd K., 1950). Однако, даже применение в дальнейшем такого чувствительного метода, как культивирование ВПГ, не приводило к идентификации виремии у иммунокомпетентных детей с клиникой ВПГ-инфекции (Halperin S.A. et al., 1983). При этом сообщения об исследовании культур крови для HSV у иммунокомпетентных взрослых не публиковались.

Появление в конце XX столетия такого высокочувствительного метода исследования, как полимеразная цепная реакция (ПЦР), изменило представление о патогенезе герпетической инфекции. Так, появились сообщения об обнаружении ДНК ВПГ в крови 34% детей с первичным гингивостоматитом (Harel L. et al., 2004), 24% взрослых с первичным генитальным герпесом (Johnston C. et al., 2008) и 20% лиц с реактивацией герпеса на губах (Brice S.L. et al., 1992). Причем было установлено, что пациенты с виремией, выявленной с помощью ПЦР, имеют выраженные системные клинические проявления, включая такие тяжелые, как менингеальные знаки, сравнительно с лицами, у которых она не определялась лабораторно (Johnston C. et al., 2008), что доказывает наличие связи между обнаружением в крови ДНК ВПГ методом ПЦР и клиническими проявлениями системного распространения вируса. В свете этой информации становилось очевидным, что при первичной ВПГ-инфекции, а также при ее реактивации у иммунокомпетентных и ослабленных лиц клинические симптомы часто могут распространяться за пределы локального поражения.

Несмотря на высокую частоту первичной инфекции и реактивации заболеваний, вызванных ВПГ и подтвержденных обнаружением ДНК-вируса в крови с помощью ПЦР, относительно редко встречаются случаи тяжелых диссеминированных клинических проявлений. Это может быть в первую очередь связано с тем, что несмотря на высокую чувствительность метода ПЦР, чем его обнаружение ВПГ в культуре клеток (Safrin S. et al., 1997), переоценивается количество продуктивного вируса, способного вызвать активное заболевание, чем требуется, что показано в опытах на животных (Lekstrom-Himes J.A. et al., 1998), во-вторых, большая часть циркулирующего вируса, скорее всего, непродуктивная (Syrjanen S. et al., 1996), в-третьих, тропизм или вирулентность вируса к тканям, которые предрасполагают к более тяжелому заболеванию, могут присутствовать у меньшей части вирусов, и, наконец, важную роль в восприимчивости к ВПГ могут играть генетические и иммунологические характеристики у конкретного больного (Koelle D.M. et al., 2008).

Установлено, что вирусемия считается обязательным этапом патогенеза герпетической инфекции, так как ВПГ в крови при острых формах заболевания обнаруживается уже в продромальном периоде болезни, а также на ее ранних стадиях (Баринский И.Ф. с соавт., 1986). При хронических формах герпетической инфекции

ВПГ и его антиген могут быть выявлены в плазме или клетках крови при обострении процесса (Баринский И.Ф. с соавт., 2007).

Индикацию вируса в крови, как правило, применяют для изучения патогенеза вирусных заболеваний, а также как диагностический тест, наиболее эффективный при изолированных герпетических поражениях сосудистой оболочки глаза.

Определение ВПГ в крови было проведено нами при экспериментальной герпетической инфекции глаз у кроликов, мышей, белых крыс и морских свинок. По нашим данным, вирусемия обнаруживается у всех животных, ее частота варьирует в зависимости от срока инфекции, пути введения вируса, вида животного (Грипась И.А., 1981; Мальханов В.Б., 1994).

Наиболее часто гематогенный путь распространения вируса при офтальмогерпесе обнаруживается у кроликов (11–67%). У них также чаще находят и энцефалиты (90%), что препятствует проведению более длительных наблюдений. Введение вируса в переднюю камеру глаза, по сравнению с заражением на роговицу, в более ранние сроки (1–2-е сутки) способствует гематогенному распространению вируса. При заражении на роговицу частота определения вирусемии повышается на 3–4-е сутки опыта и различается в зависимости от клинической формы ВПГ-инфекции. Так, при экспериментальном древовидном кератите (ЭДК) ВПГ в крови обнаруживается с 3-го по 21-е дни инфекции у 50–63% животных, экспериментальном герпетическом кератитоувеите (ЭГКУ) – чаще на 1-й (74%) и 14-й (67%) дни опыта, т.е. если в первом случае виремия носит одноволновый, то во втором – двуволновый характер.

Вирусемия при ЭГК и ЭГКУ различается у каждого кролика: она может наблюдаться постоянно, отсутствовать, завершаться в ранние сроки инфекции или возникать повторно. Отсутствие вирусемии на фоне развивающегося энцефалита поддерживает точку зрения о возможности неврального пути распространения инфекции. В отличие от данных Н.С. Зайцевой с соавт. (1976), в исследованиях, проведенных И.А. Грипась, ВПГ в крови определяется чаще (у 35–80% животных) и более длительно (в течение 2 недель – срок наблюдения). ВПГ обнаруживается во влаге передней камеры глаза и пробах крови кроликов на 10–20-е сутки инфекции, это, скорее всего, связано с усилением репродукции его в тканях сосудистой оболочки, что совпадает с динамикой клинических изменений в радужке животных.

Частота развития вирусемии у мышей и крыс при офтальмогерпесе была значительно меньше, чем у кроликов и морских свинок (табл. 39).

В свою очередь это совпадало с уменьшением числа энцефалитов (2–22%).

Особенностью экспериментального герпеса глаз у мышей является исчезновение вирусемии на 7–8-е сутки. У белых крыс выявление вирусемии на 14-й и 21-й день инфекции свидетельствует о том, что форменные элементы крови могут быть местом постоянной латенции ВПГ при хронической инфекции. Интересным фактом является обнаружение ВПГ в крови крысят, родившихся от крыс с экспериментальным хроническим офтальмогерпесом, у которых ВПГ в течение 7 месяцев (срок наблюдения) обнаруживается в тканях глаза, цилиарном ганглии и крови.

Следовательно, острая первичная герпетическая инфекция глаз экспериментальных животных сопровождается вирусемией, которую чаще определяют у кроликов и морских свинок, чем у других животных. Пик частоты обнаружения вирусемии у кроликов при экспериментальном древовидном кератите отмечается на 3–4-е сутки инфекции, ЭГКУ – на 1–2-е сутки опыта.

Исследования частоты вирусемии в клинике, проведенные И.А. Грипась (1981), показывают, что при различных формах ГК она может достигать 23–50%, наиболее часто ВПГ в крови обнаруживается при рецидивах изолированного герпетического увеита (50%). В целом при офтальмогерпесе вирусемия у пациентов встречается в 2 раза чаще при рецидиве, сравнительно с его 1-й атакой. В остром периоде ГК и ГКУ вирусемия у больных определяется с 3-х до 35-х суток заболевания (соответственно в 23–60% и 27–80% случаев), с наиболее частой индикацией (в 60% и 80% случаев соответственно) на 21–25-е дни заболевания.

При сравнительной оценке методов индикации ВПГ в крови (табл. 40) наиболее чувствительным тестом является заражение мышей в мозг (47%) и метод совместного культивирования лейкоцитов человека с клетками культуры ткани Нер-2 (46%).

Исследования, проведенные в эксперименте и клинике, свидетельствуют о том, что вирусемия является обязательной стадией при развитии офтальмогерпеса и служит обоснованием необходимости применения системной противогерпетической терапии.

Циркуляция ВПГ в крови обследованных больных и воздействие вируса на иммунокомпетентные клетки является, возможно, одним из механизмов вторичного иммунодефицита при герпесвирусной инфекции глаз, подтверждением чему служат результаты наших исследований о выявлении вируса в крови независимо от характера течения и глубины процесса в глазу.

В настоящее время истинная частота и клиническое значение ВПГ-виремии, установленной с помощью самого чувствительного из всех известных на сегодняшний день лабораторных методов диагностики – ПЦР, в различных популяциях остается неизвестной. Кроме того, значение результатов молекулярного тестирования на наличие ВПГ у взрослых пациентов в настоящее время пересматривается. Конкретные практические рекомендации по диагностике и лечению ВПГ-инфекции могут быть предложены только после дополнительных исследований.

Однако нам представляется, что индикация вируса в крови является одним из доказательств целесообразности назначения системной противогерпетической терапии у больного офтальмогерпесом.

Наши данные о вирусемии у больных хроническим офтальмогерпесом свидетельствуют о функциональной недостаточности механизмов иммунного контроля, так как вирус остается инфекционным, несмотря на его связывание иммуноглобулином и комплементом. Эта форма иммунодефицита, как известно, характеризуется выработкой антител с низким аффинитетом, неспособных элиминировать ВПГ, что приводит к персистенции вируса в составе иммунных комплексов (ИК) в кровяном русле. Однако вирусемию при офтальмогерпесе обнаруживают чаще, чем ИК (Мальханов В.Б., Грипасъ И.А., 1976).

В вопросах диагностики клинически значимой диссеминации ВПГ на более ранних стадиях современные стратегии полагаются в основном на клинические признаки (например, наличие типичных кожных поражений) с последующим вирусологическим и гистологическим тестированием. Однако остается неясным, как интерпретировать положительный результат обнаружения ДНК ВПГ у взрослых пациентов с ВПГ-виремией, так как пока нет опубликованных результатов положительного теста, полученного методом ПЦР (Berrington W.R. et al., 2009).

Обнаружение вирусемии при различных заболеваниях свидетельствует в пользу того, что реактивация ВПГ может происходить и без наличия характерных клинических

Таблица 39

Частота вирусемии у лабораторных животных при экспериментальной герпетической инфекции глаз

Животное	Путь введения ВПГ	Дни инфекции														
		1–2			3–4			7–8			9–10			11–28		
		n	n_p	%±m	n	n_p	%±m	n	n_p	%±m	n	n_p	%±m	n	n_p	%±m
Кролик	На роговицу	9	1	11±11	12	7	58±15	9	2	22±15	1	0	0	11	5	45±16
	В переднюю камеру	9	6	67±17	15	4	27±12	11	4	36±15	7	1	14±14	3	1	33±33
Морская свинка	В переднюю камеру	8	1	12±12	7	2	29±18	7	2	29±18	7	4	57±20	6	1	17±17
Крыса	В переднюю камеру	7	1	14±14	не исследовали			6	1	17±17	6	1	17±17	20	7	35±11
Мышь	В стекловидное тело	10	1	10±10	10	1	10±10	8	0	0	не исследовали					

Примечание: индикацию вируса в крови животных проводили путем внутримозгового заражения мышей.
Обозначения: n – число наблюдений; n_p – число положительных результатов; m – ошибка процента.

Таблица 40

Сравнительная оценка методов индикации вирусемии при офтальмогерпесе (И.А. Грипась, 1981)

Метод	Кератит			Кератоувеит			Офтальмогерпес		
	n	положительный результат		n	положительный результат		n	положительный результат	
		абс	% ±m		абс	% ±m		абс	% ±m
Заражение мышей в мозг	26	13	50±13	28	10	36±9	54	23	47±6,3
ИФ в культуре ФЭЧ	52	14	27±6	58	14	24±6	110	28	25±4,1
Изоляция вируса в культуре	52	11	21±6	58	9	17±5	112	22	20±3,4
Сочетание ИФ и изоляции вируса в культуре ФЭЧ	52	19	36±7	58	17	26±6	110	38	35±4,6
ИФ в культуре НЕр-2	52	13	25±6	58	19	33±6	110	32	29±4,3
Сокультивирование лейкоцитов человека с НЕр-2	22	10	45±11	30	14	47±9	52	24	46±6,3

проявлений. Возможно, это связано с тем, что большинству пациентов проводится профилактическое лечение антигерпетическими средствами (Зайцева Н.С. с соавт., 1977, 1979), что ограничивает возможности сделать заключение о причинах и роли вирусемии в патогенезе заболевания.

Будущие исследования должны определить истинную частоту и клиническое значение ВПГ-вирусемии, обнаруженной с помощью ПЦР в различных популяциях. Вследствие того, что исследования, проведенные у иммунокомпетентных взрослых, показывают положительные результаты обнаружения ДНК ВПГ в крови в большинстве случаев, необходимо проявлять осторожность при клинической интерпретации этих данных. Только после проведения дополнительных исследований по тестированию вирусемии будут разработаны практические руководства и предложены алгоритмы по проведению профилактических и лечебных мероприятий в случае положительных ее результатов.

Литература

1. *Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н.* Герпес (этиология, диагностика, лечение): учебник для вузов. – М., 1986. – 270 с.

2. *Баринский И.Ф., Лазаренко А.А., Давыдова А.А. и др.* Механизм лечебного эффекта герпетической поливакцины при хронической герпетической инфекции // Герпес (приложение к Рос. журн. кожных и венерических болезней). – 2007. – Т. 2. – С. 20–24.

3. *Грипась И.А.* Клинико-экспериментальное изучение вирусемии при офтальмогерпесе: автореферат дисс. … канд. мед. наук. – М., 1981. – 25 с.

4. *Зайцева Н.С., Кричевская Т.И., Басова Н.И. и др.* Изучение антител к вирусу простого герпеса в слезе с помощью реакции ной гемагглютинации // Вестник офтальмологии. – 1977. – № 6. – С. 53–56.

5. *Зайцева Н.С., Муравьева Т.В., Слепова О.С., Казаченко М.А.* Динамика реакций бласттрансформации и торможения миграции лейкоцитов при различных формах офтальмогерпеса // Вестник офтальмологии. – 1979. – № 3. – С. 48–50.

6. *Мальханов В.Б., Грипасъ И.А.* Вирусемия при офтальмогерпесе // Тез. докл. науч.-практ. конференции по офтальмологии. – Чебоксары, 1976. – С. 74–75.

7. *Мальханов В.Б.* Офтальмогерпес. – Уфа: Гилем, 1994. – 104 с.

8. *Berrington W.R., Jerome K.R., Cook L. et al.* Clinical correlates of herpes simplex virus viremia among hospitalized adults // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 49. (in this issue).

9. *Brice S.L., Stockert S.S., Jester J.D. et al.* Detection of herpes simplex virus DNA in the peripheral blood during acute recurrent herpes labialis // J. Am. Acad. Dermatol. – 1992. – Vol. 26. – P. 594–598.

10. *Halperin S.A., Shehab Z., Thacker D., Hendley J.O.* Absence of viremia in primary herpetic gingivostomatitis // Pediatr Infect Dis. – 1983. – Vol. 2. – P. 452–453.

11. *Harel L., Smetana Z., Prais D. et al.* Presence of viremia in patients with primary herpetic gingivostomatitis // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 39. – P. 636–640.

12. *Johnston C., Magaret A., Selke S. et al.* Herpes simplex virus viremia during primary genital infection // J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 198. – P. 31–34.

13. *Koelle D.M., Bergemann T.L.* Doctor, why is my herpes so bad? The search continues // J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 197. – P. 331–334.

14. *Lekstrom-Himes J.A., Pesnicak L., Straus S.E.* The quantity of latent viral DNA correlates with the relative rates at which herpes simplex virus types 1 and 2 cause recurrent genital herpes outbreaks // J. Virol. – 1998. – Vol. 72. – P. 2760–2764.

15. *Ruchman I., Dodd K.* Recovery of herpes simplex virus from the blood of a patient with herpetic rhinitis / J. Lab Clin Med. – 1950. – Vol. 35. – P. 434–439.

16. *Safrin S., Shaw H., Bolan G. et al.* Comparison of virus culture and the polymerase chain reaction for diagnosis of mucocutaneous herpes simplex virus infection // Sex. Transm. Dis. – 1997. – Vol. 24. – P. 176–180.

17. *Syrjanen S., Mikola H., Nykanen M., Hukkanen V.* In vitro establishment of lytic and nonproductive infection by herpes simplex virus type 1 in three-dimensional keratinocyte culture // J. Virol. – 1996. – Vol. 70. – P. 6524–6528.

18. *Zuckerman R.A.* The Clinical Spectrum of Herpes Simplex Viremia // Oxford Journals. Medicine & Health. Clinical Infectious Diseases. – 2009. – Vol. 49, Is. 9. – P. 1302–1304.

Глава 4. СОСТОЯНИЕ ГОРМОНОВ СИСТЕМЫ ГИПОФИЗ-ГОНАДЫ-НАДПОЧЕЧНИКИ БОЛЬНОГО ОСТРЫМ КЕРАТИТОМ И ПЕРЕДНИМ УВЕИТОМ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

В регуляции процесса обмена веществ и энергии в организме человека гормоны играют чрезвычайно важную роль (Ньюсхолм Э., Старт К., 1977; Розен В.Б., 1984). Молекулы гормонов и медиаторов внеиммунного происхождения (адрено- и глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, половые гормоны и др.) участвуют в процессах иммуногенеза, как факторы нейроэндокринной регуляции деятельности иммунной системы (Медведев Ю.А., Пахомов Д.В., Сперанский В.В., 1999; Гриневич В.В., 2003; Симбирцев А.С., 2004).

В формировании ключевых связей между нейроэндокринной и иммунной системой участвуют иммунорегуляторные цитокины (Акмаев И.Г., 2003; Симбирцев А.С., 2004; Ярилин А.А., 2010; Besedovsky H.O. et al., 2010). При развитии воспалительных реакций повышенные концентрации провоспалительных цитокинов опосредованно могут усиливать повреждение тканей глаза, защита против которого осуществляется через активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (Elenkov I.J., 2004; Pinto R.A., 2006).

Эндогенные глюкокортикоиды (ГК) являются одними из ключевых гуморальных регуляторов активности иммунной системы. Совместно с катехоламинами они могут подавлять продукцию провоспалительных (IL-12, TNF-α, IFN-γ и т.д.) и стимулировать синтез противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-4, TGF-β) (Акмаев И.Г., 2001; Dunn A.J., 2000; Pinto R.A. et. al., 2006). Как известно, гормон коры надпочечников α кортизол γ выполняет ключевую роль в защитных реакциях организма на стресс, оказывая многочисленные эффекты на клеточный и гуморальный иммунитет.

Изучение состояния иммунного гомеостаза организма и клинических аспектов иммунологических реакций в последнее десятилетие проводится и при развитии различных заболеваний глаза, в т.ч. и герпесвирусных. В научной литературе имеются сообщения о гормональных отклонениях при воспалительных и дистрофических заболеваниях органа зрения: о роли в патогенезе офтальмогерпеса эндокринной функции тимуса, в частности, уровня тимического сывороточного фактора (Микули С.Г., 1985), взаимосвязи тяжести клинического течения экспериментального аутоиммунного увеита мышей с содержанием кортикотропного гормона и эстрогена (Miyamoto N. et al., 1999), развитии центрального серозного хориоретинита при повышенном уровне в крови кортизола (Shang Q. et al., 1999), тяжелых клинических проявлениях ГК у мужчин на фоне сниженного уровня в сыворотке крови тестостерона (Зайнутдинова Г.Х., 2002), корреляции увеличенного числа клеток, экспрессирующих рецептор апоптоза, с содержанием тестостерона при болезни Бехчета (Yavuz S. et al., 2007), связи тяжелого течения увеита у детей с низким содержанием свободной и связанной форм гидрокортизона (Комаров О.С., 2006), значительном снижении уровней АКТГ, кортизола и эстрогена у пациентов с синдромом Съегрена (Tziofas A.G. et al., 2008).

Полученные нами результаты определения уровней гормонов (тестостерона, эстрадиола, альдостерона, кортизола) и гистогормонов (простагландинов Е и F_{2a}) в сыворотке крови у больных с герпетическими поражениями роговицы свидетельствовали об усилении секреции гормона коры надпочечников – кортизола и снижении секреции гормона половых желез – тестостерона у мужчин с ГК, как в острой стадии заболевания, так и в период раннего выздоровления (табл. 41). Причем более значимые изменения концентрации кортизола отмечены в период ранней реконвалесценции при благоприятном (до 30 дней) характере течения воспаления и поверхностных формах.

Напротив, содержание тестостерона при выздоровлении продолжало снижаться, наиболее существенно – при глубоких формах ($p<0,05$) и затяжном течении ГК ($p<0,02$). Возможно, снижение уровня этого гормона могло быть связано с угнетающим и повреждающим действием ВПГ на клетки половых желез.

Изменение динамики содержания тестостерона и кортизола у лиц мужского пола, у которых ВПГ вызывал более тяжело и длительно протекающий ГК, свидетельствует об участии данных гормонов в патогенезе заболевания.

В реализации действия гормонов важное место занимают простагландины (ПГЕ), являясь медиаторами (посредниками) между гормонами и информационными молекулами, они трансформируют «гормональный сигнал» в «гормональное действие». Гормоны взаимодействуют с рецепторами, которые локализуются в цитоплазме клеток, при этом происходит разрушение мембранных фосфолипидов, приводящее к повышенному образованию ПГЕ, опосредующих гормональный ответ (Балаболкин М.И., 1989). ПГЕ секретируются в первые минуты после контакта клетки с антигеном и играют важную роль в регуляции различных клеточных функций и в межклеточных взаимодействиях (Громыхина Н.Ю., Козлова В.А., 1996).

Исследование показателей содержания ПГЕ в крови у лиц мужского пола (табл. 42) обнаружило увеличение его концентрации при поверхностных формах ГК, как на стадии разгара (в 3,44 раза, $p<0,01$), так и в период раннего выздоровления (в 2,19 раза, $p<0,05$).

На основе полученных результатов нами был разработан способ прогнозирования клинического течения ГК у мужчин (Патент РФ №1805403), основанный на одновременном определении у больных концентрации тестостерона и простагландина Е в крови. При значении уровня тестостерона 2,4 пкг/мл (8,3 нмоль /л) и более прогнозировали благоприятное течение заболевания, а при значении 1,1 пкг/мл (3,8 нмоль /л) и менее – неблагоприятное. Когда концентрация гормона тестостерона была в пределах значений 1,2–2,3 пкг/мл (4,2–7,9 нмоль/л), дополнительно определяли содержание ПГЕ. В разгар болезни при уровне ПГЕ 340 пкг/мл (944,2 нмоль/л) и более, а также 270 пкг/мл (749,8 нмоль/л) и менее прогнозировали неблагоприятное течение ГК у мужчин (затяжное течение с углублением патологического процесса в толщу роговицы). Данный прогноз течения ГК у мужчин был правилен в 94±6% случаев.

Приводим примеры из историй болезни мужчин, больных ГК.

Пример 1. Пациент М., 54 лет, ИБ № 642, поступил в стационар Уф НИИ ГБ с диагнозом: древовидный герпетический кератит правого глаза. Острота зрения – 0,07, не корригирует. Концентрация тестостерона в сыворотке крови – 0,4 пкг/мл. Согласно предлагаемого нами способа, основанного на данных о соответствии низких значений тестостерона 1,1 пкг/мл и менее мы прогнозировали затяжное течение инфекции. Действительно, заболевание приняло

затяжное течение, несмотря на специфическую терапию противовирусными средствами (местно – 3% мазь виролекс, ацикловир системно per os и внутривенно), а также симптоматическими препаратами, продолжалось 45 дней. На 21-й день болезни у больного наблюдали переход древовидной клинической формы ГК в другую его форму – древовидный герпетический кератит с поражением стромы роговицы, острота зрения снизилась до 0,04. В период ранней реконвалесценции острота зрения повысилась до 0,3–0,4, не корригирует.

Пример 2. Пациент Г., 26 лет, ИБ №125, поступил в стационар института с рецидивом поверхностного герпетического древовидного кератита левого глаза. Острота зрения левого глаза при поступлении – 0,08, не корригирует. Концентрация тестостерона, исследованная на 7-й день заболевания – 3,7 пкг/мл. Согласно нашим данным, при уровне тестостерона 2,4 пкг/мл и более прогнозируют благоприятное течение ГК. Действительно, на 15-й день заболевания, после проведенной комплексной терапии (местно – 3% мазь виролекса + симптоматическая терапия), наступило выздоровление с восстановлением остроты зрения до 0,8.

Пример 3. Пациенты Н., 57 лет, ИБ №343, с диагнозом: герпетический кератоувеит правого глаза, острота зрения – 0,09, не корр.; Ш., 38 лет, ИБ №531, с диагнозом: древовидный герпетический кератит с изъязвлением роговицы правого глаза, острота зрения – 0,05, не корр.; и С., 43 года, ИБ №422, с диагнозом: древовидный герпетический кератит, острота зрения – 0,1, не корр. Уровни тестостерона в крови – в диапазоне 1,2 –2,3 пкг/мл (соответственно 1,2 пкг/мл; 2,3 пкг/мл и 2,2 пкг/мл). В связи с этим дополнительно было определена концентрация ПГЕ, которая составила соответственно 200 пкг/мл, 350 пкг/мл и 470 пкг/мл. На основе предлагаемого нами прогноза течения ГК в первом случае заболевание должно было иметь благоприятное течение, а во втором и третьем – неблагоприятное (затяжное). В соответствии с прогнозом офтальмогерпес у пациента Н. протекал благоприятно и через 18 дней после комплексной терапии, включающей и специфическую (препараты ацикловир 0,2 в таб. и виролекс в виде 3% мази), наступило выздоровление с повышением остроты зрения до 0,5.

Таблица 41

Характеристика некоторых показателей гормонального статуса больных герпетическим кератитом

Н моль/л	Стадия заболевания			Длительность болезни		Контроль	
	острая		раннего выздоровления	от 1 до 30 дней	более 30 дней	межрецидивный период	практически здоровые
	поверхностные формы	глубокие формы				М±м	
Тестостерон	9±2,8	6,2±1,7	2,8±1,4	10,7±2,8	3,46±1,7	норма у 2 больных	6,9–34,6
Эстрадиол	0,1±0,013	0,08±0,009	0,18±0,078	0,08±0,005	0,10±0,017	0,11±0,005	0,07–0,2
Альдостерон	2,4±0,2	1,9±0,1	2,3±0,2	2,0±0,2	2,2±0,2	1,8±0,1	1,9–8,1
Кортизол	1035±185	629±156	861±270	842±207	883±237	624±189	230–250
Простагландин Е	420±80	218±56	445±143	239±47	379±80	285±91	–
Простагландин F2	67±12	57±12	45±6	57±21	63±13	64±9	–

Таблица 42

Зависимость содержания простагландина Е от клинических форм герпетического кератита у мужчин, пкг/мл

Период болезни	Клинические формы	
	поверхностные	глубокие
Разгар болезни	325,0±73,1*	178,5±43,2
Реконвалесценция	295,0±72,0*	262,6±57,1*
Ремиссия	285,0±61,0**	
Контроль	143,8±26,0	

Примечание: * – различие со значением в контроле статистически значимо ($p<0,01$); ** – $p<0,05$.

У больных Ш. и С. заболевание имело затяжное течение, протекало с углублением процесса в строму роговицы, подострым иритом и длилось соответственно 57 и 48 дней, несмотря на применение антивирусных симптоматических препаратов.

Таким образом, выявленные нами изменения содержания тестостерона, кортизола и простагландина Е свидетельствуют об их участии в развитии и характере течения герпетического кератита.

Проведенное нами исследование состояния гормонального статуса пациентов с герпетическим передним увеитом (ОГУ) также выявляет в острой стадии преходящие его изменения: повышение уровней кортизола (35,7%) как при первой атаке, так и рецидиве заболевания ($p<0,05$), и антител к тиреоидной пероксидазе, а также снижение содержания тиреоглобулина и тестостерона (табл. 43).

Напротив, у пациентов сравнительной группы – с ОПУ на фоне ревматических заболеваний почти в половине (47,1%) случаев обнаруживаются сниженные уровни кортизола, особенно при анкилозирующем спондилоартрите (61,1%), при повышенных концентрациях тестостерона и антител к тиреоперокеидазе.

Нами обнаружены также особенности в уровнях эндогенного кортизола при ОГУ, зависимые от длительности и степени его тяжести (табл. 44). Так, повышенное содержание данного гормона отмечается при первой атаке недлительного течения (до 1 месяца) и рецидиве легкой степени тяжести ($p<0,05$).

Известно, что реализация эффекта глюкокортикоидных гормонов происходит на клеточном уровне с участием внутриклеточных рецепторов, а нарушения в этом звене могут приводить к изменению глюкокортикоидной активности в организме [Schaaf M., 2003]. Исследование чувствительности лимфоцитов к глюкокортикоидам (табл. 45) нами проведено методом радиоиммунного анализа путем подсчета относительного числа клеток, связавших кортизол. У пациентов с увеитом герпетической этиологии, в отличие от такового на фоне ревматического заболевания, обнаружено повышенное содержание относительного числа лимфоцитов, связавших кортизол, и высокий уровень этого гормона в крови ($p<0,001$).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что больным с острой герпетической инфекцией при повышенном уровне сывороточного кортизола, т.е. нормальным адаптивным иммунным ответом на вирусную инфекцию, скорее всего, гормональные препараты следует назначать только в виде локальных инстилляций и/или инъекций. В то время как лечение ОПУ у больных с РЗ, в случаях низких уровней кортизола, необходимо дополнять системной гормональной терапией.

Терапия гормональными препаратами снижает чувствительность лимфоцитов крови к кортизолу в связи с блокированием рецепторов лимфоцитов, поэтому ее различия у пациентов с различной этиологией переднего увеита и были нами выявлены.

У мужчин, больных офтальмогерпесом, отмечается снижение уровня полового гормона тестостерона в сыворотке (табл. 46). С учетом известных данных, можно предположить, что недостаточное содержание тестостерона приводит к нарушению белкового анаболизма, обмена кальция и фосфора, способствуя развитию затяжной стадии заболевания. В этой связи с целью заместительной терапии становится необходимым применение препарата тестостерона.

При тяжелых формах ОГУ определяется высокая частота повышенных уровней АТ к ТПО (табл. 47), который является показателем снижения гормон-продуцирующей активности железы и прогностическим маркером развития гипотиреоза.

Существенное превышение диагностических порогов уровней АТ к ТПО в сыворотке крови свидетельствует об органоспецифической аутоагрессии щитовидной железы, т.е. иммуногенном разрушении ее ткани (Иванова Г.П., 2009), что, видимо, наблюдается при тяжелых герпесвирусных поражениях сосудистой оболочки глаза.

Развитие герпетического увеита в исследуемой группе также сопровождается снижением содержания тиреоглобулина (табл. 48).

Полученные нами результаты исследования гормонального статуса пациентов с герпетическими кератитами и передними увеитами подтверждают участие эндокринной системы в патогенезе данных заболеваний.

Таким образом, гормонокорригирующее лечение в комплексной терапии офтальмогерпеса может включать применение анаболических стероидов с менее активными,

Таблица 43

Содержание гормонов в сыворотке крови больных с передними увеитами до лечения

Гормоны		Контроль	ОПУ	
			при ВПГ-инфекции	при РЗ
кортизол (нмоль/л)		354,3±28,5	752,9±89,4**	369,5±82,3
Пролактин (нг/мл)	мужчины	8,3±1,2	9,4±1,0	11,4±0,5
	женщины	12,6±1,1	11,4±0,7	13,4±0,9
тиреотропин (мМЕ/л)		1,9±0,3	2,9±0,4 *	2,0±0,2
Свободный трийодтиронин (пмоль/л)		6,1±0,2	6,6±0,4	6,4±0,2
Свободный тироксин (пмоль/л)		15,6±1,3	11,3±1,9	12,7±2,1
тиреоглобулин (нг/мл)		18,7±3,1	10,2±3,0*	7,4±2,1*
Антитела к тиреоглобулину (МЕ/мл)		20,8±4,9	12,0±2,1	11,7±3,5
Антитела к тиреоидной пероксидазе (МЕ/мл)		15,4±2,7	73,9±6,8*	95,3±23,7*
тестостерон, (нмоль/л)	мужчины	17,8±0,3	13,4±1,1*	23,2±1,9*
	женщины	2,4±0,2	1,3±0,3*	2,9±0,1*

Примечание: различие с контролем статистически значимо * – $p<0,02$; ** – $p<0,01$. РЗ – ревматические заболевания

Таблица 44

Содержание кортизола в сыворотке крови при ОГУ в зависимости от длительности и тяжести клинического течения, нмоль/л (M±SD)

Эпизод	Степень тяжести	n	Длительность заболевания					
			до 1 месяца			более 1 месяца		
			n		средний уровень кортизола	n		средний уровень кортизола
			абс.	%		абс.	%	
Первая атака	легкая	16	10	62,5±12	886,2±98,1**	6	37,5±12	722,2±87,4**
	средняя	9	6	66,7±17	799,6±102,3**	3	33,3±17	610,2±79,0 *
	тяжелая	14	8	57,1±14	950,1±96,2 **"	6	42,9±14	487,5±81,4"
	Всего	39	24	61,5±8	878,8±98,9**'	15	38,5±8	606,3±85,1*"
Рецидив	легкая	25	14	56,0±10	577,7±93,3*	11	44,0±10	705,1±89,9**
	средняя	10	6	60,0±16	452,5±101,2	4	40,0±16	535,1±99,3
	тяжелая	10	7	70,0±15	473,3±98,7	3	30,0±15	533,7±86,8
	Всего	45	27	60,0±7	502,8±92,9 ’	18	40,0±7	591,3±90,3*
Контроль		25	354,3±28,5					

Примечание: n – количество пациентов. * – различие с контролем статистически значимо p<0,05; ** – 0,001; " – различие между уровнями кортизола при длительности ОПУ до 1 и более 1 месяца статистически значимо p<0,05; ' – различие между уровнем кортизола при первой атаке и рецидиве статистически значимо p<0,02.

Таблица 45

Связывание кортизола лимфоцитами при остром переднем увеите (M±SD)

Острый передний увеит	Проведение терапии кортикостероидами			
	не проводилась		проводилась	
	связывание кортизола лимфоцитами, %	уровень кортизола, нмоль/л	связывание кортизола лимфоцитами, %	уровень кортизола, нмоль/л
при ревматическом заболевании, n=21	4,5±0,3	343,7±49,2	2,3±0,6 *	91,3±58,2 *
при герпетической инфекции, n=16	9,2±0,1 *	836,7±82,5 *	3,2±0,2 *	448,3±79,8
В целом, n=37	6,3±0,2 *	413,2±59,3	2,7±0,4 *	260,3±62,1
Контроль	4,8±0,4	354,3±28,5	–	–

Примечание: n – количество пациентов; * – различие с контролем статистически значимо (p<0,05)

чем тестостерон, андрогенными свойствами, но с анаболической активностью. Дальнейшие исследования, на наш взгляд, смогут открыть новую страницу о роли в патогенезе офтальмогерпеса изменений в гормональной системе и подходах к их коррекции.

Таблица 46

Содержание тестостерона в сыворотке крови больных острым передним увеитом при первой атаке и рецидиве, нмоль/мл (M±SD)

Острый передний увеит	n	Первая атака			Рецидив		
		пол	n	уровень тестостерона	пол	n	уровень тестостерона
Герпетический	28	м	5	15,4±1,8	м	7	12,0±0,9 *
		ж	7	1,2±0,1*	ж	9	1,3±0,2*
При ревматических заболеваниях, в т. ч.:	26	м	7	22,1±2,5	м	5	28,2±1,9*
		ж	8	2,7±0,6	ж	6	4,0±1,1
ревматоидный артрит	9	ж	5	3,4±0,4*	ж	4	3,7±0,2 *
Контроль	23	м	12	17,8±0,3			
		ж	11	2,4±0,2			

Примечание: n – количество пациентов. * – различие с контролем статистически значимо (p<0,05).

Таблица 47

Содержание антител к тиреоидной пероксидазе в зависимости от длительности и тяжести клинического течения острого герпетического увеита, МЕ/мл (M±SD)

Эпизод болезни	Степень тяжести увеита	n	Длительность заболевания					
			до 1 месяца			более 1 месяца		
			абс	%	уровень АТ к ТПО	абс	%	уровень АТ к ТПО
Первая атака	легкая	16	10	62,5	98,7±6,2*	6	37,5	56,3±3,9*'
	средней тяжести	23	14	60,9	101,2±7,2*	9	39,1	74,6±5,7*'
	Всего	39	24	61,5	100,2±8,3*	15	48,7	65,5±5,1*
Рецидив	легкая	25	14	56,0	79,5±7,9*'	11	44,0	67,3±4,2*'
	средней тяжести	20	13	65,0	40,9±4,7*'	7	35,0	45,7±5,9*'
	Всего	45	27	60,0	60,3±5,8*	18	40,0	56,5±5,1*
Контроль		15	15,4±2,7					

Примечание: n – количество пациентов; * – различие с контролем статистически значимо (p<0,001); ' – различие между степенями тяжести статистически значимо (p<0,05).

Таблица 48

Содержание тиреоглобулина и антител к нему в сыворотке крови при различных нозологических формах острого переднего увеита (M±SD)

Острый передний увеит	n	Период заболевания				Первая атака			Рецидив		
		острый		раннего выздоровления							
		уровень ТГ	уровень АТ к ТГ	уровень ТГ	уровень АТ к ТГ	n	уровень ТГ	уровень АТ к ТГ	n	уровень ТГ	уровень АТ к ТГ
В целом	152	8,9±1,9*	12,6±2,7	8,0±1,8 *	10,6±2,3	67	10,0±2,1 *	14,1±2,9	85	8,5±1,5 *	11,8±2,3
Герпетический	84	10,2±3,0*	12,0±2,1	9,7±2,2 *	9,9±1,8 *	34	9,8±1,9 *	14,7±2,7	41	11,4±3,3	12,4±1,2
При ревматическом заболевании, в т.ч.:	68	7,4±2,1*	11,7±3,5	6,0±1,8*	11,0±3,1	28	10,2±2,3’	13,3±3,3	40	6,3±1,2*’	10,8±3,5
Контроль	15	18,7±3,1	20,8±4,9								

Примечание: n – число пациентов. Ед. измерения тиреоглобулина в нг/мл, антитела к тиреоглобулину в МЕ/мл. * – различие с контролем статистически значимо p<0,02; ' – различие между периодами статистически значимо p<0,02. ТГ – тиреоглобулин; АТ к ТГ – антитела к тиреоглобулину.

ЭНЦИКЛОПЕДИЯ ГЛАУКОМЫ • ГЛАУКОМА ОТКРЫТОУГОЛЬНАЯ

Глава 5. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ И ГОРМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ РОГОВОЙ И СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧЕК ГЛАЗА ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Известно, что клетки иммунной системы через синтезируемые ими медиаторы оказывают заметное регуляторное влияние на различные процессы поддержания гомеостаза, в том числе гормонального (Kvetnoy I.M., 2002; Franchimont D., 2004). Проведенные научные исследования подтверждают существование взаимопотенцирующих и взаимонегативных воздействий гормональных и цитокиновых агентов, наличие единой цитокин-гормональной системы медиаторной регуляции (Воеводин Д.А. и др., 2003; 2004; Симбирцев А.С., 2004; Fojtíková M., 2010).

Так, цитокин IL-1β участвует в активации высвобождения эндогенных глюкокортикоидов в кровь при воспалительных процессах, которые, в свою очередь, контролируют избыточную продукцию цитокинов (Ruzek M.C. et al., 1997). Кроме того, цитокины IL-1β, TNF-α, а также IL-6 могут оказывать ингибирующее воздействие на уровень базальной секреции тиреотропина (ТТГ), причем данный эффект изменяет секрецию, транспорт и метаболизм тиреоидных гормонов (Хорош О.Ю., 2003; Хаитов Р.М., 2011). Такое взаимодействие цитокинов и гормонов в организме способствует регуляции воспалительного процесса.

Ряд проведенных исследований показали, что ГлК уже на ранней стадии воспаления ингибируют синтез простагландинов (Балаболкин М.И., 1989; Левит Д.А. и др., 2007; Гусев Е.Ю. и др., 2007; Lamas A.M., Leon O.G., Shleimer R.P., 1991), уменьшают образование интерферона, увеличивают катаболизм иммуноглобулинов. ГлК оказывают прямое действие на синтез вовлекаемых в регуляцию роста иммунокомпетентных клеток цитокинов. Очень высокие дозы ГлК могут подавлять выработку антител (Корнева Е.А., Шхинек Э.К., 1988; Першин В.Б., 1994; 1996; Корнева Е.А., 1998).

Роль глюкокортикоидов заключается также в сдерживании активации иммунной системы, а также других компонентов стрессовой реакции, в том числе симпатической нервной системы и кортикотропин-рилизинг-гормона (Raison C.L., 2003). Установлено, что в условиях гипокортицизма замедляется миграция лимфоцитов из тимуса, но при этом увеличивается относительный процент незрелых форм, покидающих его, и наступает быстрое истощение клеточного иммунитета, активность гуморального иммунитета снижается, в результате развивается вторичный иммунодефицит (Акмаев И.Г., 2001).

Одной из причин резистентности к глюкокортикоидам является снижение количества внутриклеточных рецепторов, их стабильности или чувствительности. По-видимому, регуляция чувствительности к глюкокортикоидам происходит по принципу обратной связи. Предполагается, что резистентность такого типа возникает в результате избыточной продукции провоспалительных цитокинов (Шимановский Н.Л., 2005; Симонова О.В., Немцов Б.Ф., 2007).

Снижение тестостерона – гормона гонад, являющегося иммуномодулятором в мужском организме, свидетельствует об истощении анаболических возможностей

организма по мере нарастания иммунологической реактивности при значительном напряжении адаптационной системы (Shanks N., 2000; Иванова Н.В., 2003). Сниженные уровни тестостерона в сыворотке крови обнаруживаются у пациентов мужского пола с ювенильным РА (Chikanza I.C., 1999), хроническим аутоиммунным тиреоидитом (Иванова Г.П., 2009). Имеются данные о взаимосвязи рецидива увеита с изменением гормонального гомеостаза у женщин (Chan C.C. et al., 2004).

Нами проведено исследование взаимосвязанных иммуно-гормональных изменений при герпетических поражениях роговицы и сосудистой оболочки глаза, результаты которого могли бы уточнить некоторые звенья механизмов воспаления при данной патологии, что будет способствовать раннему прогнозированию их течения и обоснованию подходов к адекватной патогенетически ориентированной терапии.

Взаимосвязанные изменения концентрации интерферонов и уровня антител к вирусу простого герпеса у больных острыми передними увеитами герпетической этиологии

Нами был проведено изучение уровней интерферона-α-, -γ (IFN-α, IFN-γ), аутоантител к IFN-α (аутоАТ к IFN-α) в сыворотке крови и сероконверсии Ig G к ВПГ у больных герпетическим ОПУ с различной степенью тяжести его клинического течения. Полученные результаты сравнивали с данными у больных ОПУ, ассоциированными с ревматическими заболеваниями, и практически здоровых лиц.

При герпетическом ОПУ у всех больных с сероконверсией Ig G к ВПГ обнаружено повышение содержания в сыворотке крови как IFN-α, так и IFN-γ, независимо от тяжести процесса в глазу. Тогда как у больных без сероконверсии обнаруживалось только повышение содержания IFN-α и лишь при среднетяжелой и тяжелой клинической картине болезни. При легком и среднетяжелом течении увеита у пациентов с сероконверсией коэффициент отношения IFN-α /IFN-γ был смещен в пользу IFN-γ, а при тяжелом процессе – IFN-α. При отсутствии сероконверсии такой закономерности не отмечалось.

При ОПУ, ассоциированных с РЗ, уровни изучаемых IFN и их соотношения менялись несколько по-иному. Продукция IFN-α, определяемая по его уровню в сыворотке крови, у всех больных была повышена независимо от тяжести процесса в глазу и динамики АТ к ВПГ (табл. 2), т.е. коэффициент отношения IFN-α /IFN-γ был смещен в сторону IFN-α. Рост уровня IFN-γ выявлялся лишь у больных с тяжелой формой процесса и отсутствием сероконверсии Ig G к ВПГ. В остальных случаях содержание в сыворотке крови IFN-γ было сниженным.

Средние уровни аутоАТ к IFN-α в сыворотке крови повышались относительно контроля независимо от сероконверсии и более выраженно при тяжелом воспалительном процессе (табл. 49, 50).

Острый период герпетического переднего увеита характеризуется повышением уровня всех интерферонов при реактивации ВПГ, установленной по обнаружению роста АТ в сыворотке крови, и увеличением продукции IFN-α – при отсутствии репликации вируса в крови.

Полученные нами результаты доказывают, что при реактивации ВПГ у иммунокомпетентных и ослабленных лиц клинические симптомы часто могут распространяться за пределы локального поражения, что согласуется с данными, полученными другими авторами при сопоставлении реактивации ВПГ-инфекции, подтвержденной методом ПЦР, с клиническими проявлениями (Johnston C., Magaret A., Selke S. et al. Herpes simplex virus viremia during primary genital infection // J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 198. – P. 31–34).

Следовательно, полученные результаты обосновывают необходимость исследования у больных острыми передними увеитами показателя специфического противогерпетического иммунного ответа – уровней Ig G к ВПГ в динамике развития заболевания, что позволяет при выявлении сероконверсии или высоких уровней антител к герпесвирусам провести патогенетически ориентированное противовирусное лечение.

Исследование содержания иммуноглобулина G к вирусу простого герпеса в сыворотке крови больных острыми передними увеитами в зависимости от исходных уровней кортизола

В динамике клинического течения ОПУ, ассоциированного с герпетической инфекцией и РЗ (группа сравнения), было проведено исследование зависимости между исходным уровнем эндогенного кортизола и появлением сероконверсии Ig G к ВПГ. Известно, что активация латентных герпесвирусов может сопровождаться длительным выделением (например, при стрессе, инфекции и т.д.) эндогенного кортизола, когда баланс иммунных ответов смещается в сторону гуморального звена иммунитета, т.е. Th-2, в результате подавления клеточного Th-1, опосредованного иммунитета (Elenkov I.J., 2004; Franchimont D., 2004). В эксперименте было показано, что для начала синтеза Ig класса M важна величина базального уровня кортикостерона, а повышение уровня этого гормона на 5–7-й дни после введения антигена необходимо для переключения на синтез Ig класса G (Fleshner et al., 2001).

У пациентов обеих групп сероконверсию Ig G к ВПГ отмечали при повышенном содержании кортизола в сыворотке крови ($p<0,05$) (табл. 51).

При ОПУ герпетической этиологии зависимости между повышением ($p<0,05$) уровня гормона в крови и появлением сероконверсии Ig G к ВПГ установлено не было. Однако высокий ($\geq$1:12800) уровень Ig G к ВПГ выявлялся при повышенном содержании кортизола в крови ($p<0,05$).

Распределение больных по уровню кортизола (референтные значения 260–720 нмоль/л для 95% здоровых людей) в зависимости от стадии заболевания и сероконверсии Ig G к ВПГ представлено на рисунке 54.

При ОГУ сероконверсия Ig G к ВПГ обнаруживалась в основном на фоне нормальных и повышенных уровней кортизола в крови и редко – низких. В стадию ранней реконвалесценции значения кортизола в крови пациентов не превышали верхнюю границу нормы независимо от наличия сероконверсии.

В группе сравнения (ОПУ, ассоциированный с РЗ) у больных с исходно низкими и нормальными уровнями гормона в крови, сравнительно с высокими, сероконверсия Ig G к ВПГ определялась чаще ($p<0,05$). В стадию ранней реконвалесценции сохранялось такое же соотношение больных (рис. 54).

При изучении у больных ОПУ с сероконверсией Ig G к ВПГ (реактивацией) зависимости между тяжестью клинического течения и величиной уровня кортизола было установлено, что ОГУ, независимо от наличия сероконверсии Ig G к ВПГ, сопровождался ($p<0,05$) повышением уровня кортизола в крови, как при тяжелой (66,7%), так и легкой (75%) степени течения. В группе сравнения (ОПУ на фоне РЗ) уровень гормона оставался в пределах нормы за исключением лиц с тяжелым воспалением, протекающим без реактивации данного вируса (с отсутствием сероконверсии).

Таким образом, исследования, проведенные нами, установили, что повышенное содержание кортизола у больных ОПУ герпетической этиологии с сероконверсией является адекватной реакцией организма, направленной на подавление вирусной инфекции.

Клинико-лабораторные сопоставления показали, что тяжелое течение острого переднего увеита, ассоциированного с герпетической инфекцией, сопровождается выявлением сероконверсии Ig G к вирусу простого герпеса и повышением уровня эндогенного кортизола.

Значение цитокин-гормональных взаимодействий при герпетических поражениях роговицы и сосудистой оболочки глаза

Корреляционный анализ, проведенный нами между показателями уровней изученных гормонов и некоторыми субпопуляциями лимфоцитов и провоспалительных цитокинов, установил их значение для прогнозирования характера клинического течения заболевания.

Прогностически благоприятным являлось обнаружение положительной связи между содержанием кортизола и числом цитотоксических лимфоцитов (CD8+) во все периоды заболевания ($r=0,53$ и $r=0,59$ соответственно; $p=0,02$), так как их увеличение направлено на снятие гиперергической воспалительной реакции.

Обнаруженная отрицательная взаимосвязь кортизола со значением иммунорегуляторного индекса (ИРИ), которая значительно усиливалась на стадии ранней реконвалесценции ($r= -0,38$ и $r= -0,81$ соответственно, $p=0,02$), скорее всего, связанной с пониженным уровнем Т-хелперов/индукторов.

Установление на стадии разгара ГК положительной связи кортизола с ИРИ ($r=0,52$; $p=0,02$) клинически совпадало с затяжным течением процесса, что видимо, было связано с тяжестью воспаления и вследствие этого необходимостью повышения содержания гормона, обладающего в организме мощным противовоспалительным эффектом.

В острой стадии поверхностных форм ГК наблюдалась сильная положительная корреляция между содержанием кортизола и IL-6 ($r=0,81$ и $r=0,55$; $p=0,02$), которая являлась отражением благоприятного характера течения воспалительного процесса, так как известно, что значительная активация иммунной и гормональной систем необходима для защиты организма от ВПГ-инфекции. Обнаружение сильной отрицательной связи между кортизолом и TNF–α во все периоды поверхностной формы ГК ($r= -0,9$ и $r= -0,63$; $p=0,02$), видимо, также имеет благоприятное значение для клинического течения заболевания.

Корреляционный анализ уровня полового гормона и клеточного звена иммунитета у мужчин при ГК в период ранней реконвалесценции выявил отрицательную связь между

Таблица 49

Содержание IFN-α, IFN-γ и аутоантител к IFN-α в зависимости от сероконверсии Ig G к вирусу простого герпеса и тяжести течения герпетического увеита, M±SD

Ig G	n	Степень тяжести острого герпетического увеита													
		легкая					средняя					тяжелая				
		IFN-α	IFN-γ	АТ к IFN-α	IFN-α / IFN-γ	IFN-α / АТ к IFN-α	IFN-α	IFN-γ	АТ к IFN-α	IFN-α / IFN-γ	IFN-α / АТ к IFN-α	IFN-α	IFN-γ	АТ к IFN-α	IFN-α / IFN-γ	IFN-α / АТ к IFN-α
ВПГ +	9	15,1 ± 2,8*	19,8 ± 1,6*	1,7 ± 0,2 *	0,8	8,9	18,4 ± 1,6*	20,4 ± 1,3 *	1,9 ± 0,7	0,9	9,7	18,8 ± 2,1*	15,6 ± 1,5*	3,1 ± 0,4*	1,2	6,1
ВПГ -	12	9,2 ± 3,5	8,2 ± 0,8	0,9 ± 0,2	1,1	10,2	11,9 ± 6,7*	12,2 ± 1,7	1,8 ± 1,1	1,0	6,6	12,6 ± 2,1*	12,5 ± 2,3	2,6 ± 0,2*	1,0	4,8
Контроль	25	4,2 ± 0,2	9,2 ± 0,3	0,5 ± 0,1	0,5	8,4										

Примечание: «+» – сероконверсия; «–» – сероконверсии нет. * – различие с контролем статистически значимо (p<0,05).

Таблица 50

Содержание IFN-α, IFN-γ и аутоантител к IFN-α в сыворотке крови в зависимости от сероконверсии Ig G к ВПГ и тяжести течения острого переднего увеита, связанного с ревматическим заболеванием, M±SD

Ig G	n	Степень тяжести течения														
		легкая					средняя					тяжелая				
		IFN-α	IFN-γ	АТ к IFN-α	IFN-α / IFN-γ	IFN-α / АТ к IFN-α	IFN-α	IFN-γ	АТ к IFN-α	IFN-α / IFN-γ	IFN-α / АТ к IFN-α	IFN-α	IFN-γ	АТ к IFN-α	IFN-α / IFN-γ	IFN-α /АТ к IFN-α
ВПГ +	13	10,1 ± 1,1* ’	3,8 ± 1,6*	1,7 ± 0,4*	2,6	5,9	16,7 ± 2,9 *	4,9 ± 1,0*	3,5 ± 0,5 *	3,4	4,8	24,5 ± 3,6* ’	6,9 ± 0,8*	3,1 ± 0,5*	3,5	7,9
ВПГ -	11	8,2 ± 1,4 *	4,3 ± 2,0*	1,1 ± 0,3	1,9	7,4	10,1 ± 2,3*	5,3 ± 2,1	2,1 ± 0,8	1,9	4,8	17,8 ± 4,7*	16,2 ± 1,4 *	3,0 ± 1,2*	1,1	5,9
Контроль	25	4,2 ± 0,2	9,2 ± 0,3	0,5 ± 0,1	0,5	8,4										

Примечание: «+» – сероконверсия; «–» – сероконверсии нет. * – различие с контролем статистически значимо (p<0,05); – различие между степенями тяжести статистически значимо (p<0,05).

ЭНИМБ ГБОУ ВПО БАШКОРТОСТАН ГМУ Минздрава России

Таблица 51

Содержание кортизола у больных острым передним увеитом в зависимости от концентрации Ig G к вирусу простого герпеса в сыворотке крови, нмоль/л

Острый передний увеит	Сероконверсии и высокие титры Ig G к ВПГ	Число больных	Средний уровень кортизола	
			острый период	период раннего выздоровления
			M±SD	M±SD
при ревматическом заболевании	«+»	13	539,9±62,4 ∞	560,9±10,5 ∞
	высокие титры	9	343,0±114,1	309,1±106,2
	«-»	11	174,8±104,9	240,4±61,5
при герпетической инфекции	«+»	9	688,4±104,4∞^	319,5±114,4^
	высокие титры	5	533,6±59,8∞	394,7±204,0
	«-»	12	627,1±102,7∞^	272,7±85,4^
Контроль		25	354,3±28,5	

Примечание: «+» – сероконверсия; «–» – сероконверсии нет; ∞ – различие с контролем статистически значимо (p<0,05); ^ – различие между периодами статистически значимо p<0,05.

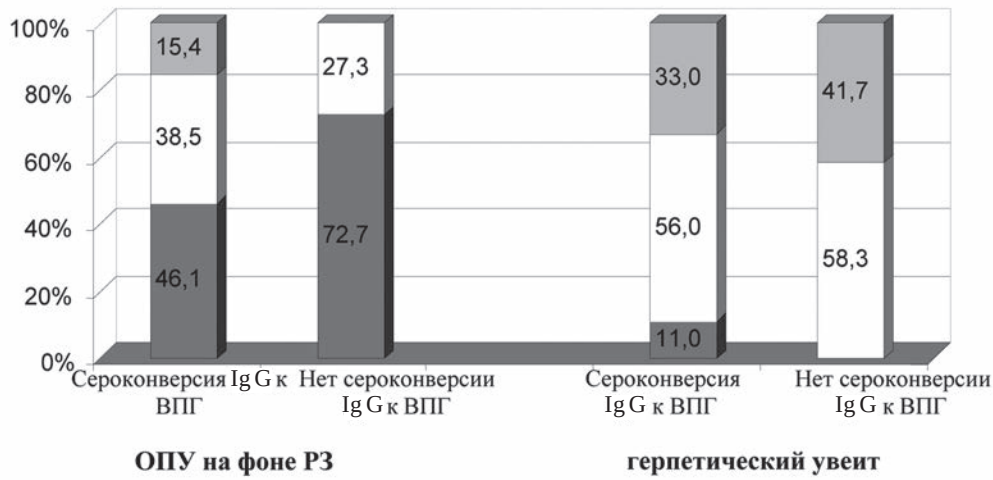


Рис. 54. Зависимость уровня эндогенного кортизола от наличия сероконверсии Ig G к ВПГ при остром переднем увеите герпетической этиологии и на фоне РЗ

концентрацией тестостерона и содержанием CD95+-лимфоцитов при остром характере течения ГК (r= -0,68 и r= -0,55; p=0,02) и поверхностных его формах (r= -0,6; p=0,02). Скорее всего, данная корреляция имеет положительное значение, так как повышение содержания гормона в крови связано с понижением числа позитивных лимфоцитов, экспрессирующих на мембране рецептор апоптоза (программированной клеточной гибели).

Концентрация тестостерона при затяжном течении ГК была взаимосвязана с содержанием цитотоксических клеток (r= -0,5). Известно, что тестостерон активизирует цитотоксические лимфоциты, поэтому установленная отрицательная корреляция между ними может быть прогностическим критерием неблагоприятного течения заболевания. Обнаружение отрицательной связи тестостерона со значением

естественных киллеров (r= -0,53) на стадии выздоровления ГК клинически соответствовало затяжному течению.

Взаимосвязь выше названного гормона с показателем иммунорегуляторного индекса на стадии выздоровления при затяжном течении ГК (r=0,55), возможно, связана со снижением Т-хелперов/индукторов при длительно протекающем инфекционном процессе. При поверхностных формах независимо от стадии заболевания уровень тестостерона прямо коррелировал с содержанием IL-6 (r= 0,6 и r=0,74; p=0,02).

В острой стадии герпетического увеита в основном были установлены однонаправленные связи между концентрациями цитокинов и гормонов в крови. Так, концентрация аутоАТ к IFN-α прямо коррелировала с уровнем кортизола; IL-1RA с уровнем ТТГ; TNF-α с уровнем пролактина, концентрация антагониста IL-1β-IL-1RA с уровнем свободного Т4, что является показателем одновременной активации всех звеньев иммунитета, направленных на снижение воспалительного процесса. В периоде раннего выздоровления связи ослабевали или не обнаруживались.

В целом при ОПУ были выявлены прямые взаимосвязи уровней свободного T_4 и общего T_3 с содержанием IL-1β в сыворотке крови (соответственно r=0,9989; p=0,006 и r=0,9602; p=0,043). Обнаружение взаимосвязей между содержанием гормонов ЩЖ и уровнем этого провоспалительного цитокина и его антагонистом является свидетельством ее участия в воспалительном процессе увеального тракта. Увеличение концентрации свободного T_3 при ОПУ, скорее всего, также может влиять на изменение функциональной активности иммунной системы и отдельных популяций иммунокомпетентных клеток.

Установленные при ОПУ положительные корреляции между содержанием IL-1RA и уровнем АТ к ТГ (r=0,8463; p=0,035), а также уровнем АТ к ТПО (r=0,9261; p=0,01), являются, скорее всего, проявлением аутоиммунных реакций при этой офтальмопатологии.

Выявленные нами корреляции между содержанием гормонов ЩЖ и цитокинами подтверждают роль иммуно-эндокринных взаимодействий в патогенезе передних увеитов. Разбалансировка продукции основных гормонов щитовидной железы – трийодтиронина и тироксина может объясняться способностью отдельных цитокинов замедлять преобразование T_4 в T_3, свидетельством чему и явились выявленные нами корреляционные связи содержания гормонов ЩЖ с уровнем IL-1β.

На рисунке 55 представлено схематичное изображение иммуно-эндокринных взаимодействий при острых передних увеитах различной этиологии.

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи гормональных и иммунологических нарушений в патогенезе герпетических кератитов и показывают необходимость оценки содержания половых гормонов и кортизола в крови, а также взаимосвязей их уровней с показателями иммунного статуса у больных ГК мужского пола, с целью прогноза течения и терапии этого заболевания.

Итак, подводя итоги проведенным нами исследованиям содержания цитокинов и гормонов при герпетических поражениях роговицы и увеальной оболочки глаза, установлено, что тяжесть и длительность клинического течения увеита определяется не только локальной (в глазу) активацией латентной герпесвирусной инфекции, но и эндогенной (в крови). В основе обнаруженных нами функциональных эндокринопатий могут лежать гормонорегуляторные модуляции цитокинов, направленных на поддержание гомеостаза при воспалительных реакциях в глазу.

Интегративный подход к изучению уровней в крови цитокинов, гормонов, титров противогерпетических антител позволяет оценить характер клинического течения герпетического процесса в глазу, прогнозировать его исходы, а также обосновать возможные пути моделирования иммунного ответа, назначая адекватную, как местную, так и системную гормональную и иммунокорригирующую терапию, при различных вариантах течения этой офтальмопатологии.

Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости исследования изменений, происходящих в иммуно-гормональной системе больных с герпетическими поражениями роговицы и сосудистой оболочки глаза, анализ их взаимосвязанных изменений позволит прогнозировать клиническое течение и проводить патогенетическую терапию.

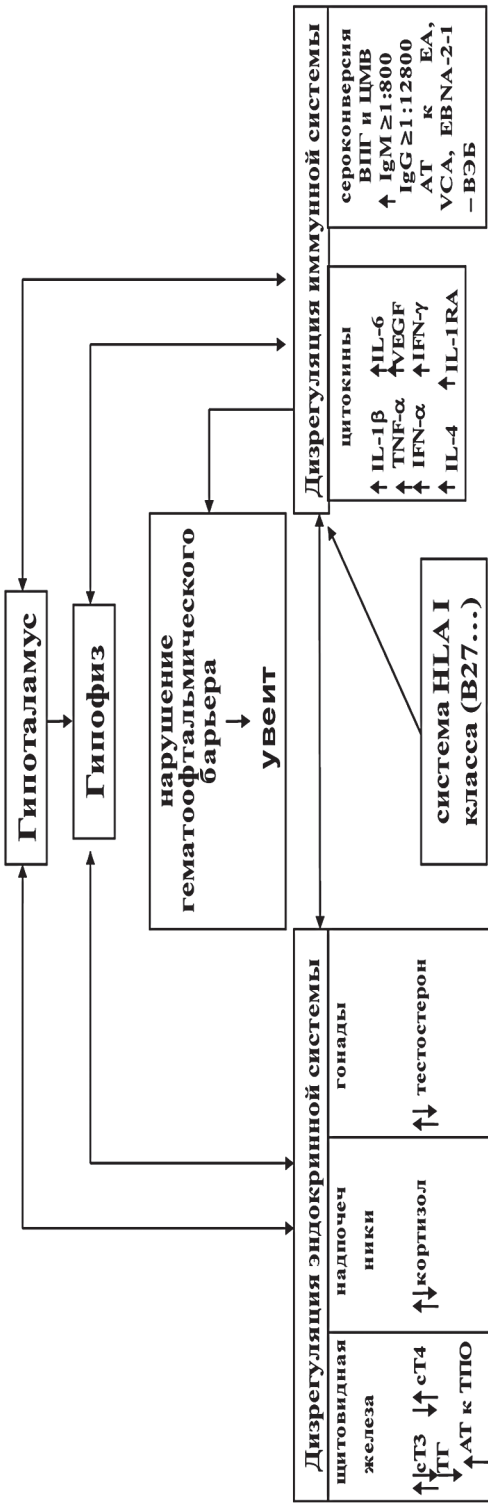


Рис. 55. Схема общих иммуно-эндокринных взаимодействий при остром переднем увеите

БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

ЧАСТЬ III. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

Глава 1. ИНГИБИТОРЫ РЕПРОДУКЦИИ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Лечение герпетических заболеваний глаз остается на сегодняшний день достаточно трудной задачей. Особенно это касается часто рецидивирующих случаев, наступающих при иммунной недостаточности на местном и системном уровне. Современная медицина, к сожалению, не располагает методами лечения, позволяющими элиминировать ВПГ из организма человека, и тем самым предотвратить обострение заболевания, а также сведениями, когда в процессе заболевания заканчивается размножение вируса в клетках и применение специфических противогерпетических препаратов становится нецелесообразным, а возникает необходимость в назначении иммунотерапевтических средств. Кроме того, до сих пор трудно определить время и характер иммунологических нарушений и соответственно подобрать адекватное лечение в каждом конкретном случае. Также на сегодняшний день не разработаны достаточно эффективные методы профилактики герпетических заболеваний глаз, включая применение герпетической вакцины.

Как правило, при лечении герпетической инфекции человека различной локализации, в том числе и глаз, используется комплексный подход, который заключается в проведении этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии (Исаков В.А. с соавт., 2006; Панкратов О.В., 2011; Веретенникова М.А., 2014).

Лечение офтальмогерпеса в первую очередь направлено на подавление репродукции ВПГ, что снижает частоту и длительность течения заболевания, развитие его тяжелых форм. К этиотропным лекарственным средствам относят ациклические аналоги гуанозина, интерфероны и иммуноглобулины. Ведущее место среди этиотропных подходов занимает противовирусная химиотерапия, представленная большой группой ациклических аналогов нуклеозидов (Исаков В.А. с соавт., 2004; De Clercq E., Field H.J., 2006).

По современным представлениям любое применяемое терапевтическое вмешательство имеет свой уровень доказательности на текущий момент (A, B, C, D), который определяется по результатам современных научных исследований. Уровень А относится к наиболее высокодоказательным, к которому на текущий момент относится лечение препаратами ациклических аналогов гуанозина или аналогами нуклеозидов (АН). Иммунотерапия герпесвирусных инфекций, которая объединяет препараты интерферонов и иммуноглобулинов, является важной, но только дополнительной составляющей этиотропного лечения, соответствуя лишь уровню доказательности В (Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В., 2012).

Как известно, механизм действия АН заключается в подавлении активности фермента – обратной транскриптазы, участвующей в считывании генетической информации вируса. Они ингибируют функции вирусных полимераз, и, включаясь во вновь синтезируемые нуклеиновые кислоты, делают их дефектными и неспособными к дальнейшей репродукции вируса.

Применение данных препаратов подразделяется на два принципиально отличающихся друг от друга подхода. Это *эпизодическое лечение*, когда препараты АН применяют только в момент рецидива в терапевтических дозах, и *постоянная терапия* на стадии ремиссии заболевания с использованием данных препаратов в низких дозах в течение длительного времени (до 2–12 месяцев). Однако надо отметить, что результатом их длительного применения может стать возникновение резистентных штаммов вируса. Кроме того, даже длительный прием АН не избавляет пациентов от рецидива болезни.

В последние годы в литературе описан целый ряд новых производных нуклеозидов, обладающих антигерпетической активностью в опытах на культурах клеток и лабораторных животных, но вследствие токсичности не прошедших клинические испытания.

Кроме аномальных нуклеозидов, антигерпетическая активность выявлена среди соединений триазолопиримидинов, ингибиторов хеликазы-праймазы, рибонуклеотидредуктазы, а также процессов адгезии и проникновения вируса в клетку (Katsumata K. et al., 2011; Ekblad M. et al., 2007; 2010). Среди ингибиторов хеликазы-праймазы вируса завершило вторую фазу клинических исследований соединение оксадиазолилфенильное производное – ASP2151, активно подавляющее ВПГ типа 1 и 2 и значительно превосходящее по эффективности препарат АН – Валацикловир (Katsumata K. et al., 2011). Противовирусная активность обнаружена также среди различных *синтетических соединений*, например, у циклических полиоксо- и оксисоединений (хинонинов, кумаринов, терпеноидов, полифенолов).

Экспериментальные исследования, проведенные нами в культуре клеток, установили ингибирующую активность в отношении ВПГ ациклических ацеталей, в частности, производных глиоксаля и фенилглиоксаля, диизобутил-ацетальметилглиоксаля. По полученным нами данным в культуре клеток из шестичленных циклических ацеталей ингибируют ВПГ 4,4-диметил-1,3-диоксан и 2,2,5,5-тетраметил-1,3-диоксан (Патент № 4870098, № 5005934). При этом у последнего из них (2,2,5,5-тетраметил-1,3-диоксана) нами совместно с проф. Г.А. Галеговым в клеточной культуре и с проф. И.Ф. Баринским на модели герпетического менингоэнцефалита мышей выявлена выраженная противовирусная активность к дефектному по тимидинкиназе клону ВПГ L2G11 (ТК), как известно, крайне низко чувствительному к ациклоганозину (ацикловиру) (Патент № 2012335).

Среди сложных эфиров активность по отношению к ВПГ в культуре клеток проявляют некоторые тиоловые эфиры: этилтиобензоат, этилтио(4-хлор)-бутират, 1,3-диметоксипропилбензол и октилтиоформиат. Как показывают наши исследования, октилтиоформиат обладает наибольшей противогерпетической активностью, как в клеточной культуре, так и при ЭГКК кроликов.

Из числа соединений, содержащих в ароматическом ядре различные заместители, как было установлено нами в серии проведенных экспериментов на животных, активность в отношении ВПГ при ЭГКК проявляет 5-метил-2-оксибензойная кислота.

В культуре клеток фибробластов эмбриона человека нами обнаружена способность подавлять репродукцию ВПГ (штамм Л2) на 2 Lg ТЦД50/0,1 мл у 1% и 5% растворов *оксибутирата натрия* (ОБН). Побочные реакции отсутствуют при инстилляциях выше приведенных растворов ОБН в конъюнктивальную полость глаз как экспериментальных животных, так и пациентов с герпетическим кератитом. Ранее ингибирующее действие ОБН на ДНК вируса полиомы, аденовируса типа 2 показано в культуре клеток (Wawra B. et al., 1981; Iseki S. et al., 1983; Ченцова О.Б. с соавт., 1983).

Большого внимания заслуживают антигерпетические соединения *растительного происхождения, природные антиоксиданты, адаптогены из лекарственного растительного сырья* (Рублева О.В., 2012; Степанов М.И., Архипов Г.С., 2012). Среди данных соединений достаточно высокую активность в подавлении размножения ВПГ проявляют фруктозоаминокислоты, флавоноид хелепин, выделенный из растений, природный полифенол – госсипол, полученный из пигмента хлопчатника, виноград, водно-спиртовые экстракты многих растений. Поливалентной противовирусной активностью в культуре клеток и in vivo, а также способностью индуцировать секрецию эндогенного интерферона обладает препарат с действующим веществом гексозный гликозид (*Панавир*), изготовленный из очищенного экстракта побегов растения Solanum tuberosum (Климова Р.Р. с соавт., 2004; Сергиенко В.И. с соавт., 2009; Балабанова Р. с соавт., 2009). В настоящее время данный препарат широко применяется при лечении пациентов с вирусными заболеваниями различных органов и систем.

Таким образом, за последнее десятилетие существенно увеличилось количество установленных перспективных классов соединений, проявляющих выраженные антигерпетические свойства. Однако новых более эффективных и малотоксичных веществ с противовирусной активностью, а также эффективных в отношении штаммов ВПГ, резистентных к уже известным препаратам, пока не выявлено. Поэтому препараты аномальных нуклеозидов до сих пор остаются ведущими в противовирусной терапии офтальмогерпеса, а поиск новых антигерпетических препаратов остается актуальным.

Глава 2. АНОМАЛЬНЫЕ НУКЛЕОЗИДЫ – ОСНОВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

Первый антигерпетический препарат нуклеозидной природы 5-иодо-2'-дезоксиуридин (офтан-ИДУ) был создан в конце 60-х годов В. Прусовым (Prusof W.H., 1959). В 1962 году H.E. Kaufmann представил научное и клиническое обоснование его терапевтической эффективности при герпетическом кератите. В связи с чем данный препарат в течение длительного времени широко и успешно применялся у больных с данным заболеванием.

Сравнительные исследования, проведенные нами в 80-е годы по изучению химиотерапевтической эффективности препарата ИДУ, сопоставительно с бромнафтохиноном (*Бонафтоном*), тетрабромтетрагидроксидифенилом (*Теброфеном*) и трийодрезорцином (*Риодоксолом*), у 141 больного с поверхностными формами ГК свидетельствуют об отсутствии значимых различий в результатах лечения. Сроки лечения составляют в среднем 12,3±1,6 – 15,0±2,2 дней, терапевтический эффект – 64–75%. Также не выявлены преимущества препарата ИДУ, по сравнению с бисульфитным соединением 2-флуоренонилглиоксалем (*Флореналем*), при лечении 99 больных с глубокими формами офтальмогерпеса (17,0±2,9 сравнительно с 15,2±3,7 – 20,6±1,4 дней).

В настоящее время, в связи с наличием ряда побочных эффектов, таких как выраженное раздражающее действие, слабая эффективность при глубоких поражениях роговицы, проявление канцерогенных и мутагенных свойств, особенно при длительных инстилляциях, офтан-ИДУ в России не применяется (Жилякова Е.Т., 2012).

Второе поколение антигерпетических препаратов было создано на основе ациклических нуклеозидов (*Ацикловир, Валацикловир, Ганцикловир, Пенцикловир, Фамцикловир*), подавляющих инфекции, вызываемые HSV-1, HSV-2, Herpes Zoster и ЦМВ (Coen D.M., Schaffer P.A., 2003; De Clercq E., Field H.J., 2006). Из них ацикловир и ганцикловир имеют формы выпуска для местного применения в офтальмологии.

Несколько позже ацикловира был синтезирован пиримидиновый нуклеозид (5-трифторметил-2'-дезоксиуридин) – *Трифлуридин*. При системном введении трифлуридин токсичен, поэтому его используют только местно. Кроме того, являясь нуклеозидом неселективного ингибирования репликации ДНК, он действует не только на пораженные вирусом, но и здоровые клетки. Несмотря на то, что трифлуридин превосходит ганцикловир с точки зрения его эффективности против ацикловир-устойчивых штаммов, его применение ограничено такими побочными эффектами, как увеличение внутриглазного давления, отек роговицы и чувство жжения в глазу (Yin M.T. et al., 2009).

Среди всех препаратов аномальных нуклеозидов для лечения ВПГ-обусловленных поражений глаз в настоящее время наиболее часто используется *Ацикловир* – синтетический аналог пуринового нуклеозида дезоксигуанидина, раннее название – ациклогуанозин, который впервые был разработан группой ученых в 1977 г. (Elion G.B. et al., 1977). До настоящего времени ацикловир остается основным базовым препаратом при лечении герпетических инфекций человека.

Ацикловир выпускается во флаконах по 0,25 г порошка (250 мг) в упаковке по 5 флаконов для приготовления инъекций; в таблетках по 0,2 г (200 мг) в упаковке

по 20 и 100 штук, в виде 3% глазной мази (30 мг в 1 г) в тубах по 4,5 или 5 г; 5% крема (50 мг в 1 г) в тубах по 5 г.

Данный препарат малотоксичен, сравнительно с другими нуклеозидами, и обладает хорошим лечебным эффектом. Установлено, что активность ацикловира против ВПГ типа 1, по сравнению с идоксуридином, выше в 10 раз. В порядке возрастания величины минимальной подавляющей концентрации данный препарат высокоактивен в отношении ВПГ типа 1 и 2, вируса Herpes zoster, вызывающего ветряную оспу и опоясывающий лишай, а также вируса Эпштейна-Барр (Жилякова Е.Т. с соавт., 2012). Недостатками ацикловира являются низкая биодоступность (10–30%), плохая растворимость и короткое время жизни препарата в кровотоке.

Для улучшения его растворимости и повышения биодоступности синтезированы несколько депо-форм ацикловира, из которых эффективным и безопасным оказался L-валиновый эфир ацикловира – *Валацикловир* (De Clercq E., Field H.J., 2006).

Близким по структуре к ацикловиру является *Ганцикловир* – ациклический аналог гуанозина, который проявляет активность в отношении ВПГ-1 и -2, ЦМВ, вирусов ветряной оспы и Эпштейна-Барр. В клинике системно его применяют только для лечения ЦМВ-инфекции (Martin J.C. et al., 1983). С целью улучшения биодоступности ганцикловира при оральном применении была синтезирована его депо-форма Валганцикловир или валиновый его эфир (Thust R. et al., 2000).

В последние годы в РФ для лечения ГК активно применяется препарат ганцикловир в форме геля (*Зирган, Вирган*). Он обладает селективной фармакологической активностью на вирусную тимидинкиназу и более низким потенциалом токсичности по отношению к здоровым клеткам человека. Ганцикловир-гель лучше переносится, имеет более низкие показатели затуманивания зрения и раздражения глаз, развития точечного кератита, чем 3% мазь ацикловира (Foster C., 2008; Croxtall J.D., 2011; Kaufman H.E., Haw W.H., 2012; Chou T.Y., Hong B.Y., 2014).

Препарат *Пенцикловир* – ациклический аналог гуанозина, близок к структурам ацикловира и ганцикловира, однако в экспериментах на клеточных линиях менее активен против ВПГ-1, чем ацикловир, но, в отличие от последнего, подавляет развитие штамма ВПГ-1, несущего ген мутантной ДНК-полимеразы (M.R. Boyd et al., 1987). Для улучшения биодоступности пенцикловира была синтезирована его депо-форма – Фамцикловир (диацетильное производное пенцикловира), который имеет важное преимущество – способность предотвращать латентную инфекцию ВПГ-1. В экспериментальных исследованиях показано, что при лечении фамцикловиром, по сравнению с депо-формой ацикловира – валацикловиром, в ганглиях мышей обнаруживается значительно меньше латентного вируса (Thackray A.M., Field H.J., 1998). По данным ряда авторов применение перорально препарата валацикловир или фамцикловир приводит к полной регрессии герпетического некротического ретинита (Aizman A.I. et al., 2007).

Анализ результатов исследования местного применения в лечении эпителиального ГК геля ганцикловира, сравнительно с 3% мазью ацикловира и раствором трифлуридина, проведенный в более чем в 100 плацебо-контролируемых клинических исследованиях, показывает отсутствие различий в их эффективности (la Lau C. et al., 1982; Hovding G., 1989; Panda A. et al. 1995; Hoh H.B. et al., 1996; Colin J. et al., 1997; Colin J., 2007; Wilhelmus K.R., 2015).

В научной литературе имеется определенное число работ, посвященных применению в лечении офтальмогерпеса различных комбинаций аномальных нуклеозидов. Так, в исследованиях in vitro установлено, что комбинация Трифлуридина и Ганцикловира обладает меньшей токсичностью и синергизмом действия на ацикловир-восприимчивые штаммы ВПГ типа 1. При этом их лечебный эффект проявляется при значительно более низких концентрациях, чем при использовании каждого по отдельности (J.A. Hobden et al., 2011).

На экспериментальной модели эпителиального ГК мышей показано, что положительный терапевтический эффект оказывает 5-дневное местное лечение 3% мазью ацикловира одновременно с приемом per os валацикловира или ганцикловира. Результаты лечения подтверждаются снижением числа копий ДНК ВПГ типа 1 в тройничном узле в Real-time PCR (S. Komoto et al., 2015).

При этом по результатам исследования клинической эффективности противогерпетических препаратов, проведенных на моделях ЭГК мышей, полезной альтернативой терапии ГК у пациентов с трудностями в применении для лечения мазевой формы препарата ACV может быть назначение таблетированных форм валацикловира (VCV) или ацикловира (ACV) (Shimomura Y., 2008).

Количественным показателем терапевтической эффективности противогерпетических препаратов может служить исследование во влаге передней камеры уровня средней эффективной лечебной дозы (ED50). Так, равнозначные показатели ED50 регистрируются при местном применении как раствора трифлуридина, так и мази ацикловира (Khan A.A. et al., 2009), системном – как ацикловира, так и валацикловира (Gupta N., 2010; Dias C. et al., 2002). При этом установлено, что терапевтический уровень ацикловира в водянистой влаге глаза достигается при приеме пациентом данного препарата по 400 мг 5 раз в сутки (Hung S.O. et al., 1984), а при местном его использовании в виде 3% мази 5 раз в день превышение уровня ED50 наблюдается даже у пациентов с интактным эпителием роговицы. Тогда как при использовании водного раствора трифлуридина уровень ED50 достигается лишь при наличии эпителиального дефекта роговицы (Poirier R.H. et al., 1982).

В ряде исследований установлено, что при глубоких формах ГК системное назначение препарата ацикловир более эффективно, сравнительно с местным (Бабушкин А.Э. с соавт., 1995; Shimomura Y., 2008; Reddy J.C., 2013). Причем проведение системной противовирусной терапии у больных офтальмогерпесом имеет особенно важное значение при установленной вирусемии (Грипась И.А., 1981).

По мнению исследователей, среди всех противовирусных препаратов, применяющихся в таблетированной форме для лечения офтальмогерпеса, наибольшую безопасность и клиническую эффективность показывают ацикловир, валацикловир и фамцикловир (таб. 52) (Collum L.M. et al., 1985; 1986). Причем самая высокая биодоступность (per os), согласно данным проведенных исследований, наблюдается у фамцикловира (77%), затем валацикловира (54%) и ацикловира (20%) (Шилова Н.П., Байкова И.А., 2011).

Однако известно, что курсы длительной терапии или профилактики ацикловиром могут стать причиной ацикловир-резистентных форм герпетических кератитов. Чаще такие случаи встречаются у иммунодефицитных (4–7%), чем иммунокомпетентных (≤1%), пациентов (Bacon T.H. et al., 2003; van Velzen M. et al., 2013). Резистентность к препаратам ацикловира объясняется мутациями как в ДНК-полимеразе, так и ти-

Таблица 52

Схемы системного применения противовирусных препаратов при офтальмогерпесе

Препарат	Схемы		
	Стандартная	Высокодозная	Профилактическая (супрессивная)
Ацикловир	200 мг 5 раз сутки, 10 дней	400 мг 4 раза в сутки, 3 дня	400 мг 2 раза в сутки, 2–12 мес.
Валацикловир	500 мг 2 раза в сутки, 10 дней	500 мг 4 раза в сутки 2 дня, затем 500 мг 2 раза в сутки – 1 день	500 мг 1 раз в сутки, 4–12 мес.
Фамцикловир	250 мг 3 раза в сутки, 10 дней	500 мг 3 раза в сутки, 3 дня	250 мг 2 раза в сутки, до 12 мес.

мидинкиназе, вируса герпеса (Коровина А.Н. с соавт., 2010; Andrei G. et al., 2013). Поэтому сегодня проводятся разработки методик генетического тестирования пациентов, мониторирование которых в ходе лечения противогерпетическими препаратами позволит своевременно установить резистентность ВПГ к данному препарату, что повысит рациональность их использования. Кроме этого, в настоящее время на стадии разработок находятся новые перспективные соединения, механизм действия которых отличается от препаратов нуклеозидов (Andrei G., Snoeck R., 2013; Piret J., Boivin G., 2016).

Таким образом, как показывают экспериментальные и клинические исследования, при поверхностных формах офтальмогерпеса к положительному терапевтическому эффекту может приводить даже местное применение химиопрепаратов из группы аномальных нуклеозидов, тогда как в случае глубоких и тяжело протекающих поражений роговицы лечение необходимо дополнять их системным назначением.

Глава 3. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Комбинированная консервативная терапия офтальмогерпеса должна применяться с учетом клинической картины заболевания, лабораторных и иммунологических данных, а также индивидуальных особенностей пациента.

Наибольшие трудности возникают при лечении глубоких форм данного заболевания. Тогда как в отличие от них, клинические симптомы эпителиального ГК могут быть успешно купированы применением, например, инстилляций интерферона и мазевой формы ацикловира (Майчук Ю.Ф., Вахова Е.С., 2010). По данным ряда авторов, применение у пациентов с офтальмогерпесом комбинации противовирусного препарата с интерфероном ускоряет заживление эпителиальных изъязвлений (Cantell K., 1995; Wilhelmus K.R., 2007, 2010).

Известно, что иммунологические нарушения составляют одно из главных звеньев патогенеза глубоких ВПГ-поражений глаз, имеющих затяжной и упорно рецидивирующий характер течения. Поэтому в лечении офтальмогерпеса, наряду со специфическими противовирусными химиопрепаратами, важное место занимают интерфероны и иммуномодуляторы, обладающие противовирусным, антибактериальным, иммуномоделирующим действием (Майчук Ю.Ф., 1981; Каспаров А.А., 1994; Мальханов В.Б., 1994; Reddy J.C., Rapuano C.J., 2013).

Однако следует помнить, что препараты иммуномодуляторов лишь способствуют восстановлению механизмов иммунорегуляторной защиты организма от инфекции, и поэтому не могут быть альтернативными средствами целевой иммунофармакотерапии, являясь препаратами второй линии. Они могут обеспечивать лишь повышение эффективности этиотропных химиотерапевтических средств.

Иммунотерапия герпетических заболеваний глаза в РФ строится на использовании интерферонов (IFN) и индукторов интерферона, специфических антител (пассивная специфическая иммунотерапия) и специфических вакцин (активная специфическая иммунотерапия).

При острой форме офтальмогерпеса в основном применяется *неспецифическая иммунотерапия*, которая включает использование иммуноглобулинов, интерферонов и индукторов эндогенного интерферона, а также препаратов, стимулирующих клеточный и гуморальный иммунитет (процесс фагоцитоза, Т- и В-клеточное звенья иммунитета).

Среди *иммуноглобулинов* в лечебной практике находят применение *иммуноглобулин человеческий* или *γ-глобулин, интраглобин, октагам, пентаглобин, сандоглобулин* и др. Их назначение преследует цель заместительной или иммуномодулирующей терапии. При рецидивах офтальмогерпеса применяется нормальный человеческий иммуноглобулин, содержащий антитела к герпесвирусу. При тяжело протекающих формах (с выраженным иммунодефицитом) герпетической инфекции, в том числе глаз, проводят внутривенные вливания препаратов иммуноглобулинов с повышенным содержанием противогерпетических антител, таких как *Сандоглобулин* (Швейцария) или раствор иммуноглобулина для внутривенного введения отечественного производства (Тюриков Ю.М., 2008).

Интерфероны. Главным фармакологическим свойством всех IFN является противовирусный эффект. При этом, как иммунорегуляторные молекулы, будучи составной частью общей цитокиновой сети организма, они оказывают действие на все клетки иммунной системы.

Целесообразность клинического применения IFN, представляющего собой белок, способный индуцировать резистентность клеток к широкому спектру вирусов, состоит в создании барьера из неспецифических клеток вокруг очага внедрения вируса, что ограничивает распространение вирусной инфекции (Горгиладзе Т.У. с соавт., 1996). В настоящее время в клинике успешно используются лекарственные средства для местного применения при офтальмогерпесе в виде глазных капель, содержащие *интерферон альфа-2β* (Окоферон, Офтальмоферон).

Показано, что монотерапия интерфероном при поверхностных формах ГК имеет положительный, но менее выраженный, клинический эффект, чем использование противогерпетических средств (Wilhelmus K.R., 2007).

Наиболее часто при офтальмогерпесе используется препарат человеческого α-IFN с М.В. ниже 5000, частично очищенный от балластных веществ (активность 2000 ед/мл), в виде инстилляций в конъюнктивальную полость. По нашим данным, повышение активности α-IFN с 200 до 5000 ед. не оказывает существенного влияния на его терапевтическую эффективность. Однако при использовании очищенного препарата IFN отмечается значительное снижение аллергических осложнений (Мальханов В.Б., 1994). Следует заметить, что препараты естественных IFN имеют высокую активность, но их получение обходится дорого, кроме того, они быстро разрушаются. При этом IFN, полученные методом генной инженерии, неэффективнее человеческого α-интерферона.

В экспериментальных исследованиях проведенная нами апробация противовирусного средства интерферон на гелевой основе – 2% раствора сополимера стирола с малеиновым ангидридом, показывает отсутствие аллергической реакции, хорошую терапевтическую эффективность (Патенты РФ № 2135187, 2302881). В сравнительных исследованиях на клеточных культурах установлено также усиление противовирусной активности при комбинировании лейкоцитарного интерферона с антиоксидантным средством таурин (Штро А.А. и др., 2012).

В схему лечения больных ГК в РФ в последние годы входит препарат *Офтальмоферон*. Он представляет собой комбинированное средство, обладающее выраженным противовирусным и противовоспалительным действием за счет содержания в нем рекомбинантного альфа-2β интерферона, димедрола (антигистаминный эффект), борной кислоты (антибактериальный эффект). Полимерная лекарственная основа (поливинилпирролидон и гипромеллоза) выполняет функцию заменителя слезы и пролонгатора. Эффективность препарата в лечении различных форм ГК доказана в эксперименте и клинике (Гулиева М.Г., 2006).

В особую группу выделяют *интерфероногены* или *индукторы интерферона* (табл. 53), которые, будучи веществами природного или синтетического происхождения, способны индуцировать выработку эндогенного интерферона (Ершов Ф.И., 1996). Препараты индукторов, как и рекомбинантные IFN, имеют более узкий терапевтический эффект. Однако они сравнительно дешевые, хорошо хранятся и не представляют опасности микробного заражения. Индукторы образования эндогенного интерферона пирогенал, полудан и продигиозан были первыми препаратами

иммунокорригирующего действия, использованными в офтальмологии. В настоящее время по происхождению иммуномодуляторы классифицируют на микробные, тимические, костномозговые, растительные, цитокины, нуклеиновые кислоты и химически чистые (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2005).

Ранее проведенные нами сравнительные исследования терапевтической эффективности препаратов – *a-IFN, Пирогенала* и *γ-глобулина* у 242 больных с поверхностными формами офтальмогерпеса достоверных различий между ними не установили (50–75%). При глубоких формах более выраженная клиническая эффективность обнаружена у препарата *Продигиозан*. Следует также отметить, что дополнительно к а-интерферону назначение препаратов γ-глобулина или пирогенала, или химиопрепаратов (ИДУ, ацикловира или бонафтона) не приводила к сокращению сроков лечения, а монотерапия a-IFN, пирогеналом или γ-глобулином была более эффективной в острой стадии офтальмогерпеса, по сравнению с затяжной.

К современным индукторам IFN-образования относят Меглюмина акридонацетат *(Циклоферон*), важным преимуществом которого перед рекомбинантным интерфероном является отсутствие антигенности и относительно длительная циркуляция в крови, что позволяет достигать терапевтического уровня даже при однократном применении в сутки (Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П., 2001; Кетлинский С.А., 2002; Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В., 2012). Сочетание данного препарата (Циклоферона) с ацикловиром при лечении глубоких форм ГК сокращает сроки выздоровления, повышает остроту зрения и нормализует показатели относительного числа CD95+ лимфоцитов и уровней IL-1β, TNF-α, IL-2 и IFN-γ в сыворотке крови и слезной жидкости пациентов (Марванова З.Р., 2003).

Эффективность лечения офтальмогерпеса, как показывают экспериментальные и клинические исследования, повышает и дополнение базовой терапии естественным биологическим препаратом Дезоксирибонуклеат натрия (*Деринат*) (Вьючная М.Б., 2008; Стирманова Е.Р., 2012). При этом достижение клинической ремиссии у больных совпадает с коррекцией иммунологических расстройств (Вьючная М.Б., 2008).

Высокой эффективностью при рецидивах офтальмогерпеса тяжелого течения отличается иммуностимулятор из экстракта тимуса теленка (*Тактивин*) (Микули С.Г., 1985). Применение эндогенных экстрактов тимуса (*Тактивина, Тималина*) также ускоряло выздоровление при вялотекущем герпетическом процессе в глазу и его частых рецидивах, отсутствии эффекта от общепринятой терапии и сниженных показателях числа Т-лимфоцитов с нарушением их функциональной активности (Каспаров А.А. с соавт., 1989; Майчук Ю.Ф. с соавт., 1988; Полянская Н.К., 2000).

Стойкая ремиссия передних и задних увеитов в сроки наблюдения 10–16 месяцев установлена при использовании препарата Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (*Имунофан*) (Величко Т.В. с соавт., 2013).

Широкий спектр противовирусного действия имеет индуктор эндогенного интерферона – препарат из биосинтетического двунитчатого комплекса полиаденциловой и полиуридиловой кислот (*Полудан*) (Каспаров А.А. с соавт., 1972; Каспарова Е.А., 2001). Ряд авторов отмечают сокращение сроков лечения и уменьшение вероятности формирования резистентных штаммов ВПГ при комбинировании высокоактивных форм интерферона или полудана с ацикловиром (виролексом) per os (Майчук Ю.Ф., Казаченко М.А., 1988; Каспаров А.А. с соавт., 1990, 1991).

Среди синтетических иммуностимулирующих, по данным экспериментальных и клинических исследований, при лечении различных форм ГК выявлена

Таблица 53

Схемы применения иммуноглобулина, интерферона и его индукторов при офтальмогерпесе

Группа препаратов	Название препарата	Схема применения
Иммуно-глобулины	Иммуноглобулин нормальный человеческий	по 0,15–0,2 мл на 1 кг массы тела в/м 1 раз в сутки через 2–3 дня. Курс лечения 4–5 инъекций
Интерфероны	Интерферон лейкоцитарный человека (активность 250 ед/мл.)	Для инстилляций в конъюнктивальную полость от 3 до 6–8 раз/сутки
	Интерферон альфа-2β (Виферон)	по 1 суппозиторию 1 млн МЕ 2 раза в сутки, в течение 10 дней
	Офтальмоферон	Для инстилляций в конъюнктивальную полость от 3 до 6–8 раз/сутки
Индукторы интерфероно-образования	Тилорон (Амиксин)	первые 2 дня 1–2 таб. (125–250 мг), затем по 1 таб. через день до 4 нед. (курс 10–20 таб.). В течение 2 мес. по 1 таб. 125 мг 1 раз в нед.
	Меглюмина акридонацетат (Циклоферон)	Раз. доза 300–600 мг (2–4 таб.) на 1-е, 2-е, 4-е, 6-е, 8-е, 11-е, 14-е, 17-е, 20-е и 23-е сут. На курс 3–6 г (20–40 таб), в/в или в/м в дозе 250 мг, на курс № 10.
	Тимуса экстракт (Тактивин)	В острой фазе подкожно (для взрослых 25 мкг), курс 8–10 инъекций с интервалом в 1 день. Для профилактики рецидивов каждые 3–6 месяцев. В фазе ремиссии одноразовая доза препарата 50 мкг (0,5 мл раствора), курс № 5.
	Тимуса экстракт (Тималин)	Ежедневно по 1 мл в/м, курс № 10.
	Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (Имунофан)	Субконъюнктивально или парабульбарно ежедневно в первые 5 дней, затем через день по 0,5 мл 0,005% р-ра 1 раз/сутки. Курс № 5–15.
	Двунитчатый комплекс полиадениловой и полиуридиловой кислот (Полудан)	Субконъюнктивально по 0,5 мл (100 мкг) ежедневно или через день, курс № 14–20; в инстилляциях 6–8 раз/сутки
	Аминобензойная кислота (Актипол)	Для инстилляций в конъюнктивальную полость от 3 до 6–8 раз в день; парабульбарно, субконъюнктивально и ретробульбарно в виде р-ра по 0,3–0,5 мл, на курс № 3–15
	Глюкозаминилмурамил-дипептид (Ликопид)	*При легкой форме* – сублингвально по 2 мг 1–2 раза/сут в течение 6 дней; *при тяжелой* – сублингвально по 10 мг 1–2 раза/сут 6 дней. *Per os* по 10 мг 2 раза/сут в течение 3 дней. После перерыва в 3 дня курс лечения повторяют.
	Дезоксирибонуклеат натрия (Деринат)	Для инстилляций в конъюнктивальную полость 2–3 раза/сутки в течение 14–15 дней
	Азоксимера бромид (Полиоксидоний)	Короткая схема – 6 мг в/м через день № 5, пролонгированная – 6 мг в/м ежедневно № 5 дней, затем 6 мг в/м через день № 5, затем 6 мг в/м 2 раза в неделю 1 месяц, курс лечения 45 дней
	Трансферфакторный препарат (Аффинолейкин)	п/к 0,5–2 ед. препарата + 1,0 мл 0.9% р-ра натрия хлорида через 2–7 дней в течение 2–6 нед.
	Кислый пептидогликан с молекулярной массой 1000–40 000 кД (Иммуномакс)	в/м 100–200 ЕД 1 раз/сут.

эффективность препарата Аминобензойной кислоты (*Актипола*). Кроме того, он обладает регенераторными и антиоксидантными свойствами (Акберова С.И., 2002).

При отсутствии эффективности от традиционной фармакотерапии при поражениях стромы роговицы хороший клинический эффект (61%) показывает трансферфакторный препарат (*Аффинолейкин*). Его действующим веществом являются антигенспецифичные белки Т-клеточного происхождения (Пархоменко Т.Г., Мац А.Н., 2006). В более ранних экспериментальных исследованиях нами было установлено, что при введении субконъюнктивально данный препарат ускоряет сроки выздоровления животных с ЭГКК (Патент РФ № 2032401).

Для лечения глубоких форм офтальмогерпеса разработаны и внедрены различные схемы (таб. 54). Так, позиционируются как эффективные комбинации противовирусного препарата Ацикловир со следующими иммуномодуляторами: *иммуномаксом* (Бабушкин А.Э., Зайнутдинова Г.Х., Патент РФ № 2328252), аминобензойной кислотой (*Актипол*), ликопидом или аффинолейкином (Майчук Ю.Ф с соавт., 2010), азоксимером бромидом (*Полиоксидоний*) и полуданом (Булатова А.А., 2012), тилороном (*Амиксином*) и интерфероном альфа-2β (*Окофероном*) (Козько В.Н., Бездетко П.А., 2015), а также при тяжелых формах дополнение лечения гормональным препаратом пропионат Тестостерона (рис. 56) (Зайнутдинова Г.Х., 2002).

У пациентов мужского пола с тяжелым течением ГК и пониженным содержанием в крови гормона тестостерона (менее 10,4 нмоль/л) дополнительное назначение гормонозаместительной терапии препаратом *Тестостерон* позволило нам ускорить сроки выздоровления. Известный факт, что тестостерон в мужском организме проявляет иммуномодулирующие свойства, повышая активность Т-клеточного звена иммунитета, за счет стимуляции СД8+ лимфоцитов (Шардин С.А., 1994), нормализует азотистый и фосфорный обмен, обмен кальция. В более ранних наших исследованиях сокращение сроков выздоровления наблюдалось также при назначении такой категории больных препаратов *анаболических стероидов* (Мальханов В.Б., 1996).

Применение иммуностимуляторов системно в различных комбинациях по данным ряда авторов приводит к более быстрому клиническому эффекту у больных с герпетическими увеитами (Максимов В.Ю. и др., 2003; Черешнева М.В. и др., 2004; Дербасова Н.Н., 2007; Сенченко Н.Я. и др., 2010).

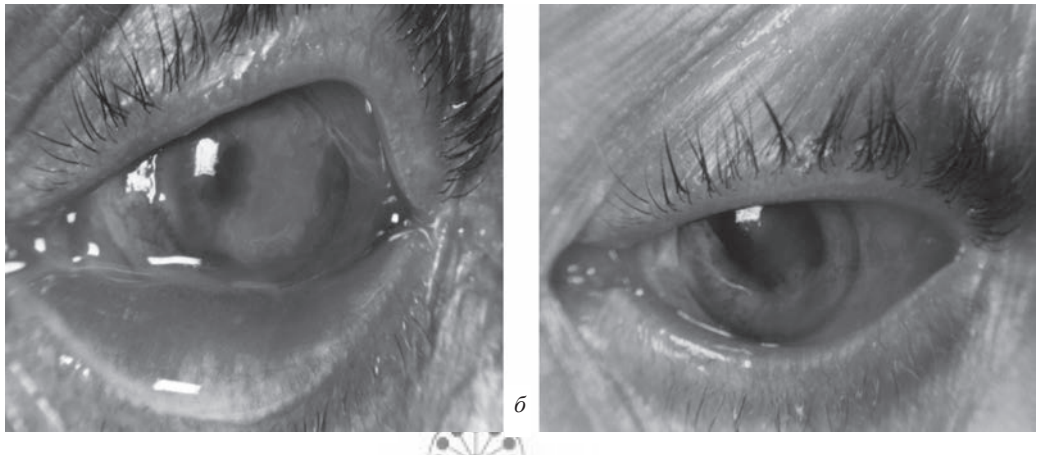
Кортикостероиды. Среди большого арсенала средств иммунотерапии наибольшие споры вызывает вопрос о применении при ГК *кортикостероидов*, которые, как известно, обладают выраженным противовоспалительным и десенсибилизирующим действием, но при этом вызывают в организме напряжение и стресс, а это в свою очередь приводит к снижению иммуногенеза, вследствие торможения пролиферации фибробластов, угнетения функции лимфоидной ткани и т.д.

Предложение о включении в комплексную терапию офтальмогерпеса препаратов кортикостероидов основано на предположении возникновения реакции гиперчувствительности к вирусным антигенам (Kaufman H.E. et al., 1963). Определенные данные показателей местного иммунитета (секреторного Ig S) и функционального состояния Т-клеточного иммунитета могут служить основанием назначения кортикостероидов, из которых предпочтение имеет дексаметазон. Выбор лекарственной формы и дозы данного препарата определяется характером заболевания, клинической формой и стадией процесса.

Таблица 54

Схемы лечения глубоких форм офтальмогерпеса

Противовирусные препараты	Иммуномодуляторы
Ацикловир в/в капельно по 500 мг на физиологическом растворе 2 раза в день 3 дня, затем с переходом на прием препарата per os по 1000 мг в сутки 5–10 дней	Азоксимера бромид (Полиоксидоний) 6 мг в/в капельно ежедневно 1 раз в день 5 дней, затем ректально или в/м 20 дней; Виферон – 500 000 МЕ 2 раза в день ректально до 1 месяца или Имунофан 50 мг в/м 1 раз в день, ежедневно, 5–10 дней
Введение полудана методом локальной экспресс-аутоцитокинотерапии	Аминобензойная кислота (Актипол) + Азоксимера бромид (Полиоксидоний)
Ацикловир	Тилорон (Амиксин) + интерферон альфа-2β (Окоферон)
Ацикловир в/в кап-но по 250 мг на физ. р-ре 100,0 мл 3 р. в день 5–7 дней + одновременно р-р ацикловира 1,0 мл (2,5 мг) под конъюнктиву нижнего свода на новокаиновой подушке 1 раз в сут. № 10	Иммуномакс в/м 1,0 мл 1 раз в день на 1-й, 2-й, 3-й, 8-й, 9-й, 10-й дни
Ацикловир в/в кап-но по 250 мг на физ. р-ре 100,0 мл 3 р. в день № 3–4, затем табл. по 200 мг 5 раз в день № 10, одновременно 3% мазь ацикловира 5 раз в день	Тималин (Т-активин) 1,0 в/м; 5% р-р тестостерона пропионата 1,0 в/м № 3 (лицам до 70 лет) 1 раз в нед. или метилтестостерон по 0,005 г 2 раза в день под язык до полного рассасывания, 14 дней (лицам старше 70 лет). Симптоматическая терапия: гл. кап. 1% р-ра Атропина, 4% р-ра Тауфона, Дикло-Ф, гель Актовегин или Солкосерил
Ацикловир в/в кап-но по 250 мг на физ. р-ре 100,0 мл 3 р. в день № 3–4, затем табл. по 200 мг 5 раз в день № 10, одновременно 3% мазь ацикловира 5 раз в день.	Раствор Панавира 200 мкг в/в медленно или струйно, № 2 с интервалом 48 или 24 часа. Повторный курс через 1 месяц
Офтальмоферон в инстилляциях 6 раз в день или 3% глазная мазь Зовиракс 6 раз в день; Валтрекс в таб. по 500 мг 2 раза в сутки, курс № 5	Ликопид по 1 мг 2 раза в день, курс 10 дней или Аффинолейкин подкожно по 0,5–2,0 ЕД 1–3 раза в неделю, курс 2-6 нед. Местно: р-р Наклоф или Дикло-ф, 2 раза в день, Баларпан 3 раза в день и 1,0% р-р Атропина 1 раз в день. При эпителизации роговицы: Офтан-дексаметазон или Дексапос 2 раза в день, до 2 месяцев препараты искусственной слезы (Хило-комод, Гипромелоза П, Дефислез или Офтолик).
Ацикловир в/в кап-но по 250 мг на физ. р-ре 100,0 мл 3 р. в день № 3–4, затем табл. по 200 мг 5 раз в день № 10, одновременно 3% мазь Ацикловир 5 раз в день.	Лицам мужского пола в возрасте до 70 лет: тестостерона пропионат 5% р-р в/м 1,0 мл 2 раза в неделю в определенные дни и часы, на курс № 3–5; в возрасте 70 лет и старше 0,005 г метилтестостерона по 1 таб. 2 раза в день под язык до полного рассасывания, курс лечения 2 недели.



а *б*

Рис. 56. Герпетический кератоувеит с изъязвлением до (*а*) и после (*б*) лечения. Клиническая картина в динамике при дополнении комплексной терапии пациентов мужского пола препаратом тестостерона

В острой фазе герпетического воспаления роговицы с ее изъязвлением, независимо от глубины процесса, по принятому в РФ алгоритму лечения данной патологии глаз, применение кортикостероидных препаратов абсолютно исключается.

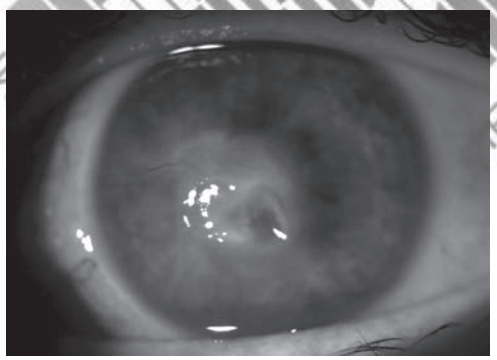
При активной эпителизации изъязвления в подострой стадии, при условии возможности тщательного наблюдения за состоянием роговицы, с целью снятия увеальных явлений рекомендуется введение 0,4% раствора дексаметазона парабульбарно по 0,3–0,5 мл 2–3 раза в неделю. Но даже при полной эпителизации роговицы (постгерпетической кератопатии) предполагается подключение кортикостероидов только под строгим клиническим наблюдением и под прикрытием противовирусных средств (Майчук Ю.Ф., 1981). Первые 2–3 дня проводятся инстилляции разведенного раствора дексаметазона (0,001–0,05%), в дальнейшем, лишь при необходимости и сохранении целостности эпителия, применяют 0,1% раствор, увеличивая число инстилляций в течение 2–3 дней от 1 до 3 раз в сутки (Федерал. рук-во, 2010). Контролем лечения больного с ГК, кроме клинического наблюдения, может служить уровень секреторного Ig S в слезной жидкости. Так, если при его сниженных значениях назначение дексаметазона противопоказано (Тахчиди Х.П., 1983), то при повышенных, наоборот, является показанием к его применению (Кайнарбаева К.А., 1983). При этом стероидную терапию можно назначать при концентрации секреторного Ig S в слезе не ниже 55,8±5,3 мг/% и его повышении до 580±41 мг/% в сыворотке крови (Тахчиди Х.П., 1983).

Однако при стромальном ГК без изъязвления роговицы и кератоувеите, в патогенезе которых, по мнению некоторых авторов, важную роль играет аутоиммунный процесс, глюкокортикостероиды (например, 0,1% раствор дексаметазона, максидекс, офтан-дексаметазон) рекомендуется назначать как можно раньше, но обязательно под «прикрытием» противовирусных средств (Майчук Ю.Ф., 1997; Чекина А.Ю., 2013; Wilhelmus K.R. et al., 1994; Reddy J.C., Rapuano C.J., 2013). Такой подход к лечению, как правило, приводит к более быстрому разрешению отека с редким формированием стромальных рубцов и, соответственно, сохранению зрения.

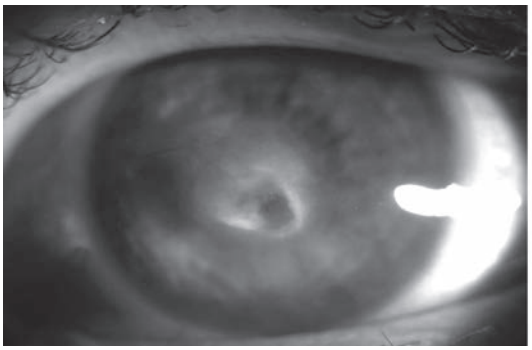
У пациентов со стромальным (дисковидным) ГК без изъязвления роговицы продемонстрировано значительное сокращение продолжительности воспалительного процесса на роговице при сочетании 3% мази ацикловира (или глазных капель трифлуридина) с инстилляциями 0,1% и 0,01% раствора бетаметазона, сравнительно с лицами, получавшими только противовирусный препарат (Power W.J. et al., 1992; Wilhelmus K.R. et al., 1994). При этом если дополнение лечения препаратом ацикловир per os значимо не влияет на сокращение сроков клинического выздоровления, то в отдаленном периоде (через 6 месяцев) значительно более высокая острота зрения отмечается именно у пациентов, дополнительно пролеченных ацикловиром (Barron B.A. et al., 1994).

При стромальном кератите с изъязвлением роговицы актуальна комплексная терапия с назначением антибиотиков и противовирусных средств в лечебной дозе перорально (например, ацикловир 400 мг 5 раз в день или валацикловир 500 мг 3 раза в день, или фамцикловир 250 мг 3 раза в день в течение 1–2 недель). При данной форме ГК лишь некоторые авторы считают, что стероиды в инстилляциях можно назначать в разумных дозах, сокращая их частоту (Reddy J.C., Rapuano C.J., 2013).

При остром переднем увеите, ассоциированном с герпетической инфекцией, нами установлен положительный клинический эффект (сокращение сроков лечения, повышение остроты зрения) при дополнении системной терапии ацикловиром инстилляциями раствора дексаметазона и введением внутривенно препарата Панавир, одновременно имеющего противовирусное и иммуностимулирующее действие.



или



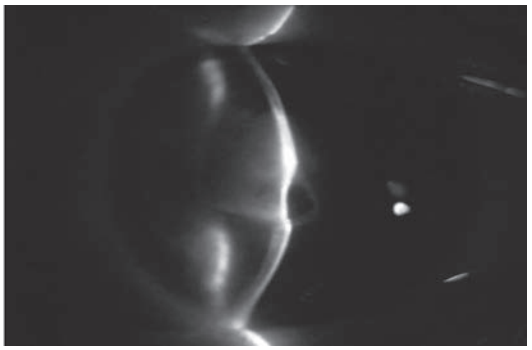
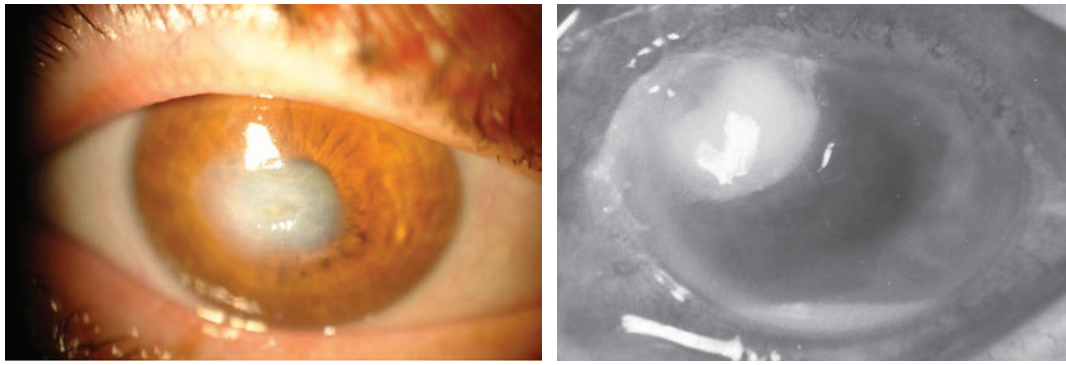


Рис. 57. Васкуляризированное бельмо роговицы. Рецидив герпетического кератита с изъязвлением после инстилляций 0,1% раствора дексаметазона в течение 1,5 месяцев



а *б*

Рис. 58. Герпес-стафилококковый стромальный кератит с изъязвлением. Инфильтрат в глубоких слоях роговицы: *а* – с поверхностным изъязвлением в оптической зоне, *б* – краевой с гипопионом в передней камере

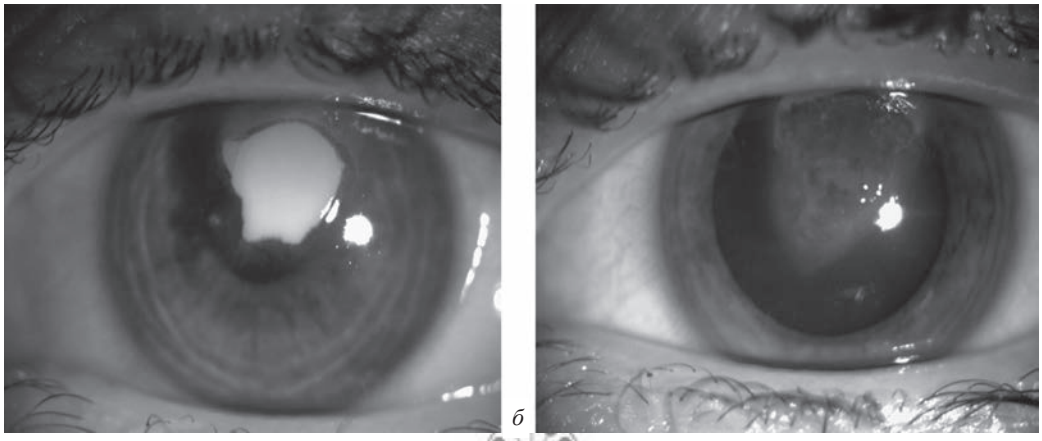
Сравнительно с пациентами контрольной группы, получавшими только традиционное лечение, в основной наступает более раннее, на 0,9–3,1 дня ($p<0,05$), исчезновение отдельных клинических симптомов (преципитатов, десцеметита, гипопиона, синехий, серозного экссудата), сокращение сроков клинического выздоровления (на 3,7–5,5 суток, $p<0,05$). Кроме того, острота зрения 0,05 и ниже у больных основной группы встречается в 2 раза реже.

Однако кортикостероиды, применяемые при ГК (рис. 57), могут стать причиной затяжного течения и тяжелых осложнений: изъязвления, некроза и перфорации роговицы, присоединения вторичной бактериальной инфекции, трансформации поверхностных форм в глубокие (Сюняева С.И. и др., 1972; Майчук Ю.Ф., 1982). Кроме этого, использование кортикостероидных препаратов при ГК является причиной дальнейшего прогрессирования воспаления в роговице вследствие подавления выработки в слезной жидкости Ig всех классов, т.е. снижения местного иммунитета (Катаргина Л.Г., 1976).

При развитии бактериального осложнения в результате длительного применения кортикостероидных препаратов при стромальном ГК процесс приобретает быстро прогрессирующее течение и за 3–5 дней распространяется на всю поверхность роговицы. В начале процесса изменяется цвет инфильтрата, который становится серым, затем появляется гнойный налет, в последующем наступает изъязвление и расплавление тканей роговицы (рис. 58).

При осложнении герпеса глаза грибковой инфекцией, что также может быть связано с длительным применением стероидных препаратов, используются антигрибковые препараты общего (кетоконазол, низорал, ораназол) и местного (мирамистин) действия (Майчук Ю.Ф., Дядина У.В., 1994). Нами представлен случай такого осложнения ГК на рисунке 59. Дополнение консервативной терапии выскабливанием инфильтрата роговицы и проведением аппликаций диодным лазером привело к значительному сокращению сроков выздоровления данной пациентки.

Применение кортикостероидов у больных офтальмогерпесом может приводить к такому серьезному осложнению, как повышение ВГД. Поэтому необходимо обязательно контролировать ВГД, а при его повышении назначать антиглаукомные препараты.



а *б*

Рис. 59. Герпетический стромальный кератит, осложненный грибковой инфекцией: *а* – до лечения, *б* – после выскабливания инфильтрата на 2-е сутки

Избегать назначения инстилляций кортикостероидов, которые могут приводить к осложнениям, позволяет применение в лечении офтальмогерпеса препарата *Циклоспорин* в виде инстилляций на фоне использования ацикловира per os. Назначение циклоспорина может быть особенно полезным у пациентов с повышением ВГД, стероидной глаукомой, изъязвлением роговицы. Однако для окончательных выводов о возможности применения циклоспорина при лечении офтальмогерпеса необходимы дополнительные исследования (Heiligenhaus A., Steuhl K.P., 1999; Rao S.N., 2006; Knickelbein J.E. et al., 2009).

Согласно принятого в РФ руководства по лечению герпетических заболеваний глаз, комбинированная патогенетически ориентированная терапия обязательно включает, кроме специфических противовирусных средств (например, ацикловира), противовоспалительные препараты общего действия (например, НПВС), а также средства патогенетической терапии (мидриатики, энзимы), по показаниям – репаративного действия (баларпан, витА-ПОС, корнерегель и др.). Так, дополнительно к основной терапии рекомендуется назначать инстилляции раствора Наклоф или Дикло-Ф 2 раза в день, Баларпана 3 раза в день и 1,0% раствора Атропина сульфата 1 раз в день, что способствует сокращению сроков эпителизации на роговице (на 4–8 дней) и медикаментозного лечения (на 4–7 дней). На этапе выздоровления, когда наступает эпителизация роговицы, переходят к инстилляциям глазных капель Офтан-Дексаметазон или Декса-ПОС 2 раза в день и длительное время (до 2 месяцев) применяют препараты искусственной слезы (Хило-комод, Гипромелоза П, Дефислез или Офталик) (Майчук Ю.Ф. и др., 2010). Позже предложена усовершенствованная схема лечения острого и рецидивирующего офтальмогерпеса (табл. 55), которую рекомендуется проводить и пациентам с кератитом неясного генеза при наличии в анамнезе перенесенного ранеее ГК, герпетических поражений кожных покровов и условно положительном результате ИФА крови на антитела к любому из герпесвирусов (ВПГ, ЦМВ и др.). Кроме того, при рецидивирующей эрозии роговицы герпетической этиологии (табл. 56) автор считает, что для прерывания «порочного круга» воспаления на роговице необходимо максимально снизить местный иммунитет назначением инстилляций дексаметазона в конъюнктивальную полость

Таблица 55

Терапия острых герпетических поражений глаз (Майчук Д.Ю., 2015)

Этапы лечения	Препараты и их дозы	Сроки назначения
I	*Основная терапия* Местно: гель Зирган 5 раз в день + затем 3 раза в день; Офтальмоферон 6 раз в день; Внутрь: Ацикловир (Валтрекс, Зовиракс, Ацикловир) 5 табл. в день (суточная доза 1000 мг) *Дополнительная терапия* НПВС (Броксинак 1 раз в день); репаративные препараты (корнерегель, солкосерил) 4 раза в день; антибиотики (Сигнецеф, Офтаквикс) 4 раза в день или антисептик (Витабакт); мидриатики (Ирифрин) 1–2 раза в день; антигистаминные (внутрь)	14 дней 7 дней 7 дней (до 10 дней) 5 дней (до 1 месяца) в первые 7–10 дней
II	*Иммуномоделирующая терапия* кортикостероиды (Офтан-дексаметазон) при улучшении процесса на роговице (осторожно !): 1 раз в день 3 дня, 2 раза в день 3 дня, 3 раза в день 3 дня, 4 раза в день 3 дня, затем постепенно снижая кратность инстилляций *Дополнительная терапия* репаративные (Хилозар-комод, Визмед гель); рассасывающая (Траумель по 1 табл. 3 раза в день); при необходимости на кожу: мазь Герпферон; мазь Гидрокортизон-ПОС 2,5%	с 7–10-го дня до 4–6 недель до 6 месяцев 1 месяц

больного глаза в разведении (Майчук Д.Ю., 2015). Противовирусный курс лечения при частых рецидивах (каждые 2–3 месяца) ГК, а также у пациентов, находящихся на иммуносупрессивных препаратах, повторяется каждые 3 месяца в течение 1 года, даже если на роговице все спокойно.

При отсутствии эффективности лечения ГК противовирусными средствами, наслоении бактериальной инфекции, а также для стимуляции трофических и регенеративных процессов в роговой оболочке, помимо консервативной терапии, при затяжном течении заболевания возможно дополнительно проводить диатермокоагуляцию, микродиатермопластику, лазерную инфракрасную термотерапию роговицы. Так, имеются сообщения о том, что сочетание средств противовирусной терапии с микрохирургическим воздействием при лечении язв роговицы позволяет добиться излечения у 92–95% больных (Краснов М.М. и соавт., 1976; Каспаров А.А. и соавт., 1989; Майчук Ю.Ф. и соавт., 1977; А.Г. Щуко, 2004; Каспарова Е.А. и соавт., 2016).

В исходе ГК одной из важных причин ухудшения зрения может быть *неоваскуляризация роговицы*. За последние годы изучены иммунные механизмы, приводящие к лимфангиогенезу роговицы, и сделаны попытки разработать более эффективные профилактические и лечебные мероприятия. Установлено, что ВПГ-инфицированные эпителиальные клетки роговицы являются основным источ-

Таблица 56

Терапия рецидивирующей герпетической эрозии (Майчук Д.Ю., 2015)

Этапы лечения	Препараты и их дозы	Сроки назначения
I	*Основная терапия* Местно: гель Зирган 5 раз в день + затем 3 раза в день; Офтальмоферон 4–5 раз в день; Внутрь: Валтрекс по 2 табл. в день (1000 мг) *Дополнительная терапия* антибиотики (Сигнецеф, Офтаквикс) 4 раза в день; репаративные препараты (Корнерегель, Солкосерил) 4 раза в день	 14 дней 7 дней 7 дней 1 месяц в первые 7 дней 10–30 дней
II	*Иммуномоделирующая терапия* – *Слезозаместительная терапия:* препаратами *низкой вязкости* (искусственная слеза) или Гиалуроновой кислоты (Визмеды), на ночь: Визмед гель или ВитА-ПОС; *в случае лекарственной аллергии:* монотерапия – Левокабастин 2 раза в день – Дексаметазон в разведении: в пять раз – 0,02% раствор, затем в десять раз – 0,01% раствор; *В тяжелых случаях и при частых рецидивах:* – Циклоспорин А (Рестасис) – 2 раза в день только после проведения противогерпетической терапии! – *Мягкие контактные линзы с бандажной целью:* Johnson Acuvue Moist, 1-дневные, диаметр кривизны (DC) 8 или Johnson Acuvue Oasys, 2-недельные, диаметр кривизны (DC) 8,8 (вариант – 8,4). Смена линзы 1 раз в неделю. На линзу Витабакт и репаративные препараты 4 раза в день. *При отсутствии положительного эффекта:* фототерапевтическая кератоэктомия (до операции необходим полный курс противогерпетической терапии)	В течение 1 года по убывающей схеме 3 недели 3 недели 6 месяцев 1–2 месяца

ником продукции VEGF-A (Wuest T.R., Carr D.J.J., 2010). На модели стромального ЭГК получены обнадеживающие результаты лечения неоваскуляризации роговицы субконъюнктивальным введением бевацизумаба. Применение данного препарата, по результатам проведенных предварительных исследований, приводит к инволюции новообразованных сосудов, а также и значительно снижает воспалительную реакцию (Bock F. et al., 2008; Saravia M. et al., 2009).

Общеизвестно, что в острой фазе офтальмогерпеса в основном применяется консервативная терапия, даже при сопутствующей глазной гипертензии. Однако при безуспешности противовоспалительной терапии при герпес-бактериальных поражениях роговицы показано как можно раньше переходить к хирургическим методам лечения (Каспаров А.А., 1972; Гимранов Р.М., 1986). Так, при перфорации роговицы требуется незамедлительное микрохирургическое вмешательство – кератопластика, которая в настоящее время считается основным патогенетически ориентированным методом лечения пациентов с таким осложнением.

Среди различных вариантов микрохирургических операций выделяют следующие: амниопластика, послойная кератопластика, стромэктомия + кератопластика (глубокая послойная, вплоть до десцеметовой мембраны), сквозная кератопластика. При этом тот или иной метод или их комбинация используются в зависимости от глубины и обширности поражения, а также периода заболевания.

У пациентов со стромальным ГК с изъязвлением роговицы в случае ее перфорации положительные результаты лечения получены при сочетании комбинации трансплантация амниотической мембраны + назначение ацикловира и кортикостероидного препарата (Shi W.Y. et al., 2005; 2007; Meller D. et al., 2010).

У больных с помутнением роговицы после перенесенного стромального ГК наиболее перспективно, в плане сохранения эндотелиальных клеток и получения высокого визуального результата, проведение глубокой передней ламеллярной (ГПЛК), в отличие от сквозной, кератопластики (Sarnicola V., Toro P., 2010; Wu S.Q. et al., 2012; Wang J. et al., 2012; Li J. et al., 2014). В послеоперационном периоде пациенты обязательно должны получать системно препарат ацикловира (2×400 мг/ сут) в течение не менее одного года (Чекина А.Ю., 2013; Seitz B., Heiligenhaus A., 2015).

А.А. Каспаровым (1972) была предложена схема лечения острого офтальмогерпеса путем применения неспецифической иммунотерапии индуктором эндогенного интерферона – полуданом, рациональной комбинации противогерпетических препаратов и микрохирургии с применением локально экспресс-аутоцитокинотерапии (введение аутокрови), в период ремиссии проводить курс профилактики рецидивов герпетической вакциной.

Научные исследования, проведенные генетиками, установили, что человек, являющийся носителем аллеля ε4 в гене ApoE, имеет наибольшую вероятность развития глазного заболевания (77–78%) и повышенный риск реактивации герпетических высыпаний (Burgos J.S. et al., 2003, 2006; Hill J.M. et al., 2007; Bhattacharjee P.S. et al., 2008). В настоящее время проводятся исследования с целью разработки терапевтического средства из ApoE, которое может предотвратить как развитие воспаления, так и прогрессирование заболевания (Bhattacharjee P.S. et al., 2008, 2009, 2010).

Таким образом, применение противовирусных средств в комбинации с иммуномодулирующими препаратами при лечении больных с офтальмогерпесом, протекающем с нарушениями в иммунной системе на местном и системном уровне, которые устанавливают до назначения препаратов, является обоснованным и патогенетически ориентированным. Немногочисленные факты более частой заболеваемости ГК мужчин и более тяжелом его клиническом течении у них, требуют дальнейших углубленных исследований состояния и функции эндокринной и иммунной систем для выяснения целесообразности проведения заместительной терапии гормонами.

Что касается применения иммуномодуляторов в комплексной терапии офтальмогерпеса, хочется добавить, что результаты многих представленных исследований получены на значительном клиническом материале. Однако, данные проспективных исследований, например, двойного слепого рандомизированного многоцентрового плацебо-контролируемого, которые на сегодняшний день являются наиболее доказательными, могли бы представить большую статистическую достоверность результатов приведенных выше данных об иммуномодуляторах.

Глава 4. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОФИЛАКТИКУ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

Важной задачей, требующей решения офтальмологов всего мира, является профилактика рецидивов герпетическоих заболеваний глаз, так как каждое следующее обострение добавляет рубцы на роговице и приводит к значительному снижению зрения. В многочисленных исследованиях установлено, что кратковременное терапевтическое использование противовирусного средства, как местно, так и перорально, не снижает риск развития рецидива герпетического кератита (Wilhelmus K.R., 2007). В связи с этим возникает вопрос о возможности и необходимости с целью профилактики рецидивов офтальмогерпеса долгосрочного применения таблетированных форм противогерпетических препаратов. Первые исследования в этом направлении касаются применения бромнафтохинона (бонафтона) (Мальханов В.Б., Грипась И.А., 1976).

В последующих работах показано, что препараты валацикловира (в течение одного года и больше) и фамцикловира могут эффективно применяться в профилактике рецидива данного заболевания глаз, что имеет большую ценность для пациентов с частыми атаками ВПГ-инфекции (Miserocchie E., 2007; Chong D. et al., 2009). При этом у иммунокомпетентных пациентов ежедневный прием таблеток ацикловира после первого эпизода стромального ГК приводит к сокращению числа обострений в два раза, по сравнению с группой-плацебо, но не влияет на развитие новых эпизодов ГК у больных с его поверхностными формами (HEDS, 1998, 2000; Kim T., Chang V., 2011). У пациентов, перенесших атаку эпителиальной формы заболевания, назначение перорально противовирусного препарата (ацикловир 400 мг 5 раз в день) дополнительно к местной терапии трифлуридином также не предотвращает развитие в дальнейшем стромального герпетического кератита (HEDS, 1997). При этом показано, что профилактика рецидива приемом таблеток валацикловира по 500 мг один раз в день или ацикловира по 400 мг два раза в день по эффективности не различается (Miserocchie E. et al., 2007).

Установлено, что прием низких суточных доз противогерпетического препарата per os в течение года после эпизодов первой атаки у взрослых значимо снижает число рецидивов блефарита, конъюнктивита, эпителиального или стромального ГК (Uchoa U.B.C. et al., 2003; Young R.C. et al., 2010). Такие же результаты получены у детей, принимавших профилактические дозы валацикловира в таблетированной форме в течение года (Hsiao C.H. et al., 2009).

По данным других исследователей эффективной профилактикой рецидивов стромального ГК без изъязвления роговицы является дополнение длительной противовирусной терапии (например, ацикловира – 400 мг 2 раза в сутки, валацикловира – 500 мг 1–2 раза в день или фамцикловира – 250 мг 1–2 раза в день) инстилляцией стероидного препарата при постепенном снижении его кратности под постоянным контролем клинической картины заболевания (Reddy J.C., Rapuano C.J., 2013).

К весьма положительному результату приводит профилактика рецидивов ГК у больных после сквозной кератопластики. Использование ацикловира в дозе 800 мг 3 раза в день, в раннем послеоперационном периоде, со снижением в дальнейшем

его дозы до 400 мг 2 раза в день, в течение, по крайней мере, одного года, позволяет значительно уменьшить частоту рецидивов ГК у данных пациентов. При этом проведение противовирусной терапии обосновано до тех пор, пока пациент получает кортикостероидные препараты (Чекина А.Ю., 2013; Seitz B., Heiligenhaus A., 2011).

Одним из вариантов специфической иммунотерапии офтальмогерпеса является применение герпетических вакцин. В настоящее время создание эффективной вакцины при герпесвирусных инфекциях представляет определенную проблему, так как особенности патогенеза герпетической инфекции не позволяют организовать мероприятия по вакцинопрофилактике ввиду, в частности, высокой распространенности в популяции и персистенции вируса.

Несмотря на многочисленные исследования, до недавнего времени не было получено ни одной достаточно эффективной профилактической вакцины против вирусов простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов. Разработанные на настоящее время вакцины (живые, убитые и рекомбинантные) не нашли широкого применения из-за отсутствия надежных методов оценки эффективности курсов вакцинации и критериев ее продолжительности при реабилитации больных герпесвирусной инфекцией. Кроме того, следует сказать, что отсутствие достаточной эффективности вакцинации, чтобы предотвратить рецидив офтальмогерпеса, зависит не только от состояния иммунной системы больного, но также и вирулентности штамма ВПГ (Kaufman H.E., 2002).

Если целью профилактических вакцин является предотвращение при инфицировании клинических проявлений инфекции и повышения дозы вируса, необходимого для первичного инфицирования и установления латентной инфекции, то лечебные вакцины предназначаются для профилактики рецидивов заболевания. В связи с тем, что до сих пор не определены основные детерминанты эффективного иммунитета, активация которых могла бы быть полезной в увеличении порога инфекции или предотвращении развития рецидива заболевания, наиболее перспективным направлением является возможность применения вакцинации как лечебного и иммуномодулирующего средства (Stanberry L.R., 2004; Баринский И.Ф. с соавт., 2013). Как показывают экспериментальные исследования, вакцина, содержащая смесь липопептидов ВПГ типа 1, имеет защитное действие при рецидивирующем герпетическом процессе на роговице (Bettahi I., 2007).

Скептическое отношение к использованию убитой герпетической поливакцины против ВПГ-1 и ВПГ-2 с целью профилактики рецидивов заболевания и специфической иммунокоррекции, существовавшее долгие годы среди зарубежных офтальмологов, да и в России, уходит в прошлое. Результаты многолетних исследований на моделях хронических герпетических инфекций у животных (офтальмогерпес у кроликов и морских свинок) с использованием герпетической поливакцины обнадеживающие. Так, установлено, что проведение курса внутрикожной вакцинации (5 инъекций) кроликам с моделированным хроническим ГК сопровождается усилением в 3–4 раза специфических реакций Т-клеточного иммунитета (реакция бласттрансформации лимфоцитов – РБТЛ), реакции задержки миграции лейкоцитов, тогда как высокий уровень В-клеточных реакций (титр АТ, выявляемый в реакциях нейтрализации и связывания комплемента) остается неизменным. При этом усиление РБТЛ на антигены ВПГ сохраняется у хронически инфицированных ВПГ животных в течение 45 дней. В период ремиссии офтальмогерпеса проведение двух курсов

вакцинации в год вызывает повышение уровня Ig A в слезной жидкости больных, не оказывая при этом влияния на содержание специфических Ig M (Баринский И.Ф. с соавт., 2001).

Последующий клинический опыт контролируемых испытаний герпетической поливакцины показывает, что в настоящее время этот препарат является единственным средством профилактики рецидивов болезни (Баринский И.Ф. с соавт., 2013).

Для лечения и профилактики рецидивов хронической герпетической инфекции в нашей стране с 1985 г. используется поливакцина, разработанная в ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, производителем которой было Одесское предприятие бакпрепаратов, затем, с 1994 г., Институт вакцин и сывороток Минздрава России (Санкт-Петербург), с 2005 г. – фирма «Витафарма» (г. Москва).

Проведение профилактики рецидивов офтальмогерпеса с помощью герпетической вакцины и показания к ее применению были впервые предложены и разработаны Каспаровым А.А. (1972). Специфическая иммунотерапия сухой инактивированной герпетической вакциной проводится пациентам с частыми рецидивами офтальмогерпеса на стадии ремиссии. Схема лечения составляет до 5 внутрикожных инъекций вакцины по 0,2 мл через 1–2 дня, курсы которой повторяют через каждые 6 месяцев в течение 3 лет.

Анализ результатов в течение 3–10-летнего наблюдения за пациентами с часто рецидивирующим офтальмогерпесом, которым проводилось профилактическое лечение герпетической вакциной, показывает полное прекращение рецидивов в более чем 60% случаев, их редкое развитие – почти в 30% случаев и прежний уровень частоты только в 10% случаев. Причем в расчете на 1 больного после вакцинации развитие рецидивов офтальмогерпеса различных форм (кератита, иридоциклита и кератоиридоциклита) снижается в 3 и более раз (Баринский И.Ф. с соавт., 1999, 2013).

По данным нашего стационара после использования герпетической вакцины на стадии ремиссии ГК отмечается прекращение рецидивов у более 75% и легкое течение с уменьшением его средней продолжительности у 23% пациентов. Исследование до и после курса вакцинопрофилактики уровня ScIg A в слезной жидкости пациентов исследуемой группы выявляет увеличение числа больных с его нормализацией (с 43% до 69%), уменьшение – с гиперглобулинемией (с 36% до 7%) и состоянием иммунодефицита (с 21% до 7%).

Перспективным направлением на сегодня являются разработки по применению вакцин в сочетании с иммуномодуляторами. Так, в эксперименте на животных установлено, что иммуногенность вакцин существенно повышается при сочетании убитой формалином вакцины против ВПГ-1 и ВПГ-2 с иммуностимулятором *Полиоксидонием*. Кроме того, как показывают экспериментальные исследования, при однократном введении мышам чувствительной (DBA/2) герпетической мукозальной вакцины, представляющей собой инактивированный вирус или вирусные антигены, вводимые на поверхность слизистых оболочек (перорально, интраназально, внутривагинально, per rectum), в сочетании с гиалуроновой кислотой способствует повышению функциональной активности макрофагов, что, в свою очередь, коррелирует с повышением выживаемости животных до 60% (Наурская Е.В., 2008).

В клинике установлено, что прием индуктора интерферона *Амиксина* во время курса вакцинации и после его окончания в период ремиссии офтальмогерпеса нормализует функции иммунной системы организма, в том числе интерфероновой

защиты (Абаева М.Р., 2004; Исаков В.А. с соавт., 2006; Баринский И.Ф. с соавт., 2014). Другими авторами в период введения герпетической вакцины предлагается проводить инстилляции полудана или актипола в течение 4–7 дней 2–3 раза в день (Мошетова Л.К., Чернакова Г.М., 2004).

В настоящее время доклиническое и клиническое изучение проходят полностью инактивированные вакцины, аттенуированные живые вакцины, субвирусные вакцины, рекомбинантные субъединичные вакцины (гликопротеидные вакцины) и ДНК-вакцины, предназначенные для профилактики и лечения различных герпетических инфекций (Jones C.A., Cunningham A.L., 2004; Баринский И.Ф., 2014). Так, вакцина Zostavax, как безопасное и эффективное средство, рекомендуется для применения у лиц в возрасте старше 50 лет с целью предотвращения рецидивов вируса Herpes zoster (Arnou R., 2011; Vesikari T. et al., 2013; Gabutti G. et al., 2014). Запатентована инактивированная формальдегидом вирионная вакцина против ЦМВ (Баринский И.Ф. и др., 2002). В качестве кандидата в вакцины против ВЭБ предлагается вирусный гликопротеин gp350 в растворимой форме, который в единственных проводимых испытаниях на людях (фаза 2) показывает снижение частоты развития мононуклеоза (Cohen J.I. et al., 2013; Sokal E.M. et al., 2007).

Следовательно, стандарт медицинской помощи больным с офтальмогерпесом включает в себя применение противовирусных препаратов, которые эффективны только при тех клинических формах и стадиях болезни, когда имеется репликация ВПГ. При глубоких формах офтальмогерпеса лечение при определенных показаниях может быть дополнено иммунотерапевтическими средствами, среди них, например, местно кортикостероидами, имеющими серьезные побочные эффекты, которые не всегда приводят к положительным результатам лечения. Поэтому ингибирование вирусной реактивации в инфицированных ганглиях методом терапевтической вакцинации, возможно, будет наиболее перспективным профилактическим методом,

конечно, в случае создания совершенных вакцин, хотя бы с целью снижения числа рецидивов офтальмогерпеса. Следует также отметить, что в процессе лечения больного расширение числа используемых терапевтических средств должно быть строго обосновано. Например, назначение антибактериальных препаратов, НПВС, антигистаминных, мидриатических и т.д. Следовательно, важной составляющей терапии герпетических заболеваний глаз на уровне современных научных знаний позиционируется также профилактика, в составе которой могут применяться как антигерпетические препараты, так и герпетическая вакцина.

Таким образом, несмотря на определенные достижения в изучении герпетических заболеваний глаз, лечение офтальмогерпеса, по-прежнему, остается актуальной проблемой. На современном этапе перед исследователями стоят такие важные задачи, как расширение средств противовирусной терапии, разработка способов воздействия на иммунную систему для коррекции вторичных иммунодефицитных состояний, что, несомненно, позволит оптимизировать лечение и профилактику рецидивов герпетических заболеваний глаз.

Литература

1. *Абаева М.Р.* Профилактика рецидивов офтальмогерпеса переднего отдела глаза амиксином в комбинации с противогерпетической вакциной: автореферат дисс. … канд. мед. наук. – М., 2004. – 21 с.

2. *Акберова С.И.* Актипол в лечении стромального герпетического кератита // Вестн. офтальм. – 2002. – № 2. – С. 17–19.

3. *Бабушкин А.Э., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х.* Сравнительная оценка эффективности лечения герпетического кератита при системном и местном применении ацикловира // Актуальные вопросы офтальмологии: сб. науч. тр. – Уфа, 1995. – С. 17–18.

4. *Балабанова Р.М., Егорова О., Сажина Е.* Панавир при ревматоидном артрите, ассоциированном с герпетической инфекцией // Врач. – 2009. – №12. – С. 49–53.

5. *Баринский И.Ф., Каспаров А.А., Лазаренко А.А. и др.* Инактивированная вакцина против вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов как средство иммунокоррекции при хронической герпетической инфекции // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1999. – № 6. – С. 98–102.

6. *Баринский И.Ф., Сидорович И.Г., Лазаренко А.А. и др.* Способность полиоксидония повышать иммуногенность герпесвирусных вакцин // Иммунология. – 2001. – № 2. – С. 17–20.

7. *Баринский И.Ф., Лазаренко А.А., Давыдова А.А. и др.* Механизм лечебного эффекта герпетической поливакцины при хронической герпетической инфекции // Герпес (приложение к Рос. журн. кожных и венерических болезней). – 2007. – Т. 2. – С. 20–24.

8. *Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А. и др.* Вакцина как средство иммунокоррекции при герпетических инфекциях // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 5.

9. *Баринский И.Ф., Ляшенко В.А., Алимбарова Л.М. и др.* Экспериментальные подходы к разработке мукозальных вакцин при вирусных заболеваниях, передающихся половым путем // Иммунология. – 2013. – Т. 34, № 2. – С. 119–122.

10. *Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А. и др.* Вакцины как средство специфической иммунокоррекции при герпетических инфекциях // Вопросы вирусологии. – 2014. – Т. 59, № 1. – С. 5–11.

11. *Бархалев О.А., Ладыженская И.П., Воробьева М.С.* Витагерпавак – первая отечественная вакцина против вируса простого герпеса, полученная на перевиваемой линии клеток Vero B // Вопросы вирусологии. – 2009. – № 5. – С. 33–37.

12. *Булатова А.А., Рябцева А.А., Русанова Е.В.* Клинико-лабораторная оценка эффективности применения различных иммуномодуляторов при лечении тяжелых форм офтальмогерпеса // Офтальмология. – 2012. – № 1.

13. Вакцинопрофилактика. Иммунизация вакциной «Витагерпавак» (герпетическая культуральная инактивированная сухая) для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов // Методические рекомендации МР 3.3.1. 0002-10. – Изд. официальное. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование РФ. – М., 2010. – 12 с.

14. *Величко Т.В., Лебедев В.В., Катаргина Л.А., Слепова О.С.* Коррекция атипичной реакции на стероидную терапию у детей с иммуновоспалительными заболеваниями // ЭФ. Аллергология и иммунология. – 2013. – № 2. – С. 34–37.

15. *Веретенникова М.А.* Современная фармакотерапия герпеса с использованием различных лекарственных форм // Fundamental. research. – 2014. – № 8. – С. 1630–1634.

16. *Вьючная М.Б.* Дифференцированная иммунокоррекция в комплексном лечении герпетического кератита: автореферат дисс. …канд. мед. наук. – Курск, 2008. – 24 с.

17. *Галегов Г.А.* Лекарственная терапия герпес-вирусной инфекции: фундаментальные аспекты и современные клинические достижения // Consilium-medicum. – 2002. – Т. 4, № 5. – С. 240–242.

18. *Гимранов Р.М.* Клинико-экспериментальное изучение офтальмогерпеса, сочетающегося с бактериальной инфекцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1989. – 22 с.

19. *Горгиладзе Т.У., Гайдамака Т.Б.* Комплексное лечение и профилактика рецидивов офтальмогерпеса // Офтальмологический журнал. – 1987. – № 3. – С. 157–158.

20. *Гулиева М.Г.* Экспериментальные и клинические исследования глазных капель Офтальмоферона в лечении герпетических кератитов: автореферат дисс. … канд. мед. наук. – М., 2006. – 21 с.

21. *Дербасова Н.Н.* Особенности иммунных нарушений при герпетической инфекции глаз и клинико-иммунологическая эффективность различных схем терапии: автореферат дисс. … канд. мед.наук. – Владивосток, 2007. – 23 с.

22. *Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П.* Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 100–104.

23. *Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В.* Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека // Врачу-практику. – 2012. – № 5. – 91 с.

24. *Кетлинский С.А.* Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 77–79.

25. *Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М.* Современная терапия герпесвирусных инфекций: руководство для врачей. – СПб.; М., 2004. – 168 с.

26. *Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г.* Герпес-вирусная инфекция: рекомендации для врачей. – СПб., 2006. – 96 с.

27. *Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В.* Герпесвирусная инфекция человека: пособие для медиков. – СПб., 2006. – 304 с.

28. *Жилякова Е.Т., Новикова М.Ю., Новиков О.О. и др.* Изучение ассортимента противовирусных глазных лекарственных форм // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1. – С. 179–183.

29. *Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М.* Современная терапия герпесвирусных инфекций: руководство для врачей. – СПб.; М., 2004. – 168 с.

30. *Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В.* Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека // Украинский медицинский журнал – онлайн. – 2012. – № 5 (91).

31. *Каспарова Е.А., Зайцев А.В., Каспарова Е.А., Каспаров А.А.* Микродиатермокоагуляция в лечении инфекционных язв роговицы // Офтальмология. – 2016. Т. 13, № 3. – С. 157–162.

32. *Каспаров А.А.* Основные направления в лечении офтальмогерпеса // Офтальмологический журнал. – 1981. – № 3. – С. 129–133.

33. *Каспаров А.А.* Офтальмогерпес. – М.: Медицина. 1994. – 222 с.

34. *Каспаров А.А. Вильнер Л.М., Зейтленок Н.А.* Лечение герпетических поражений глаз интерфероногеном ИВС // Интерфероны и интерфероногены: сб. тр. – М., 1987. – С. 75–83.

35. *Каспарова Е.А.* О применении цитокинов и их комплексов в офтальмологии // Вестн. офтальмологии. – 2002. – № 4. – С. 47–49.

36. *Каспаров А.А., Воробьева О.К., Каспаров Е.А.* Современные аспекты лечения офтальмогерпеса / А.А. Каспаров // Вестн. Рос. АМН. – 2003. – № 2. – С. 44–49.

37. *Каспаров А.А., Каспарова Е.А., Павлюк А.С.* Локальная экспресс-аутоцитокинотерапия (комплекс цитокинов) в лечении вирусных и невирусных поражений глаз // Вестн. офтальмологии. – 2004. – № 1. – С. 2932.

38. *Каспаров А.А.* Лечение герпес-вирусного кератита // Герпес. – 2006. – № 1. – С. 13–19.

39. *Кетлинская О.С.* Провоспалительные цитокины в патогенезе офтальмогерпеса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 1995. – 20 с.

40. *Климова Р.Р., Федорова Н.Е., Козлов А.Ю. и др.* Влияние препарата Панавир на течение герпесвирусных инфекций in vitro // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 6. – С. 52–56.

41. *Коровина А.Н., Гуськова А.А., Скоблов М.Ю. и др.* Анализ мутаций в генах ДНК полимераз и тимидинкиназ клинических изолятов вируса простого герпеса, резистентных к антигерпетическим препаратам // Молекулярная биология. – 2010. – Т. 44. – С. 488–496.

42. *Краснов М.М., Каспаров А.А., Большунов А.В.* Опыт использования аргонового лазера для лечения герпетического кератита // Вестник офтальмологии. – 1976. – № 2. – С. 208–210.

43. *Майчук Ю.Ф.* Вирусные заболевания глаз. – М.: Медицина. – 1981. – 272 с.

44. *Майчук Ю.Ф.* Новые лекарственные и диагностические средства для офтальмологической практики // Вестн. офтальмологии. – 1988. – № 6. – С. 5–9.

45. *Майчук Ю.Ф.* Герпетические кератиты // Офтальмологический журнал. – 1996. – № 4. – С. 193–199.

46. *Майчук Ю.Ф., Казаченко М.А.* Новый интерферон локферон – в лечении герпетического кератита // Офтальмологический журнал. – 1998. – № 6. – С. 447–450.

47. *Майчук Ю.Ф.* Герпетические кератиты. Клинические формы, методы лечения // Рос. мед. журнал. – 1998. – № 6. – С. 3–6.

48. *Майчук Ю.Ф.* Успехи и проблемы фармакотерапии инфекционных и аллергических заболеваний глаз // Рус. офтальмол. журн. – 2000. – № 1. – С. 13–17.

49. *Майчук Ю.Ф.* Фармакотерапия воспалительных заболеваний глаз: вчера, сегодня, завтра // Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз: сб. науч. тр. – М., 2001. – С. 7–17.

50. *Майчук Ю.Ф.* Селективная противовирусная и иммуномодулирующая терапия при герпетических кератитах // Клин. медицина. – 2001. – Т. 79, № 9. – С. 70–71.

51. *Майчук Ю.Ф., Позднякова В.В., Казаченко М.А.* Иммуномодулятор Ликопид в комплексной терапии воспалительных заболеваний глаз: пособие для врачей. – М., 2002. – 9 с.

52. *Майчук Ю.Ф.* Офтальмоферон. – М., 2004. – 37 с.

53. *Майчук Ю.Ф.* Клинические диагностические критерии при выборе эмпирической терапии инфекционных язв роговицы // Федоровские чтения. Современные методы диагностики в офтальмологии: сб. трудов научно-практ. конф. – М., 2006. – С. 251–255.

54. *Майчук Ю.Ф., Вахова Е.С.* Комплексная терапия тяжелых герпесвирусных кератитов и кератоувеитов // Медицинская технология. – М., 2010. – 13 с.

55. *Майчук Ю.Ф., Поздняков В.И., Позднякова В.В.* Комплексная терапия тяжелых воспалительных заболеваний глаз с применением иммуномодуляторов и средств специфического лечения: пособие для врачей. – М., 2010. – 11 с.

56. *Майчук Д.Ю.* Герпетический кератит – схема лечения от первой атаки до рецидива // Иммуномоделирующая и противовирусная терапия при лечении воспалительных заболеваний глаз различной этиологии (в рамках XXI международного офтальмологического конгресса «Белые ночи): материалы симпозиума. – СПб., 2015. http://www.eyepress.ru.

57. *Максимов В.Ю., Дмитриева О.Г., Евсеев С.Ю., Александрова Н.М.* Диагностика и лечение увеитов герпесвирусной и хламидийной этиологии // РМЖ «Клиническая офтальмология». – 2003. – № 4. – С. 168–173.

58. *Мальханов В.Б.* Офтальмогерпес: клиника, диагностика, лечение. – Уфа: Гилем, 1994. – 104 с.

59. *Мальханов В.Б.* Офтальмогерпес хронического течения: автореф. дисс. … докт. мед. наук. – Самара, 1997. – 34 с.

60. *Марванова З.Р.* Клинико-иммунологическое прогнозирование и корригирующая терапия циклофероном герпетического кератита: автореферат дисс. … канд. мед. наук. – Уфа, 2003. – 22 с.

61. *Мошетова Л.К., Чернакова Г.М.* Герпетическая инфекция глаз (офтальмогерпес) // *Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М.* Современная терапия герпесвирусных инфекций: руководство для врачей. – СПб.; М., 2004. – С. 53–58.

62. *Наурская Е.В., Зайцева А.Г., Кобец Н.В., Алимбарова Л.М., Баринский И.Ф.* Особенности функционального состояния перитонеальных макрофагов мышей, чувствительной и устойчивой линий при интравагинальном заражении вирусом простого герпеса типа 2 и мукозальной вакцинации // Бюллетень экспериментальной биологии. – 2008. – Т. 145, № 2. – С. 196–200.

63. *Панкратов О.В.* Иммуномодуляторы в лечении герпетической инфекции // Охрана материнства и детства. – 2011. – № 1 (17). – С. 80–89.

64. *Пархоменко Т.Г., Мац А.Н.* Иммунотерапия с применением аффинолейкина // Лечащий врач. – 2006.

65. *Рублева О.В.* К вопросу о терапии и профилактике вирусных инфекций // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т.20, № 11. – С. 571–574.

66. *Сенченко Н.Я., Щуко А.Г., Малышев В.В.* Увеиты: руководство // М., ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 144 с.

67. *Сергиенко В.И.* Противовирусные свойства препарата Панавир. – М.: 2005. – С. 5–111.

68. *Симбирцев А.С.* Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета // Иммунология. – 1998. – № 3. – С. 3–8.

69. *Степанов М.И., Архипов Г.С.* Особенности использования витаминов и эссенциальных микроэлементов для лечения и профилактики рецидивов простого герпеса // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7 (часть 2). – С. 456–462.

70. *Стирманова Е.Р.* Применение новых глазных капель деринат® в комплексной терапии герпетических кератитов (экспериментально-клиническое исследование): автореферат дисс. … канд. мед. наук. – М., 2012. – 21 с.

71. *Тюриков Ю.М.* Разработка препарата иммуноглобулина для внутривенного введения и использование его для терапии иммунодефицитных состояний. – М., 2008. – 23 с.

72. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Выпуск XI. – М.: Эхо. 2010. – 944 с.

73. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. – М.: ФАРМАРУС ПРИНТ, 2005. – 28 с.

74. *Хутиева Л.М.* Иммуномодулятор полиоксидоний в комплексной терапии иммунокомпрометированных больных: автореферат дисс. … канд. мед. наук. – М., 2002. – 21 с.

83. *Чекина А.Ю.* Стромальные герпетические кератиты и осложнения герпесвирусных заболеваний глаз // Мат-лы юбил. науч.-практ. конф. с междунар. уч., посвященной актуальным вопросам офтальмологии. – Минск, 2013. – С. 25–32.

84. *Черешнева М.В., Шилов Ю.И., Черешнев В.А. и др.* Иммунокоррекция в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями роговой и сосудистой оболочек глаза // Екатеринбург, 2004. – 253 с.

85. *Шардин С.А.* Пол, возраст и болезни: Введение в инфлогенитологию. – Екатеринбург: Издательство Уральского Университета. – 1994. – 174 с.

86. *Шилова Н.П., Байкова И.А., Курс О.В.* Особенности личности пациентов с рецидивирующим простым герпесом // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2011. – № 2 (6). – С. 108–113.

87. *Штро А.А. и др.* Активность интерферона в комбинации с антиоксидантами против ДНК-и РНК-содержащих вирусов человека // Лечащий врач. – 2012. – № 10. – С. 22–26.

88. *Щуко А.Г., Пасковский А.А., Букина В.В., Старунов Э.В.* Лазерная инфракрасная термотерапия роговицы в лечении глубокого герпетического кератита // Бюл. Вост-Сиб. науч. Центра СО РАМН. – 2004. – № 2. – С. 262–264.

89. *Aizman A.L., Johnson M.W., Elner S.G.* Treatment of acute retinal necrosis syndrome with oral antiviral medications // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114, № 2. – P. 307–12.

90. *Andrei G., Georgala A., Topalis D. et al.* Heterogeneity and evolution of thymidine kinase and DNA polymerase mutants of herpes simplex virus type 1: implications for antiviral therapy // The Journal of infectious diseases. – 2013. – Vol. 207. – P. 1295–1305.

91. *Andrei G., Snoeck R.* Herpes simplex virus drug-resistance: new mutations and insights // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 26, № 6. – P. 551–560. doi: 10.1097/QCO.0000000000000015.

92. *Arnou R., Fiquet A., Thomas S., Sadorge C.* Immunogenicity and safety of ZOSTAVAX(®) approaching expiry potency in individuals aged ≥50 years // Hum. Vaccin. – 2011. – Vol. 7, №10. – P. 1060–5. doi: 10.4161/hv.7.10.16480. Epub 2011 Oct 1.

93. *Bacon T.H., Levin M.J., Leary J.J. et al.* Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – Vol. 16. – P. 114–128.

94. *Barron B.A. et al.* Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of oral acyclovir for herpes simplex stromal keratitis. Ophthalmology. – 1994. – Vol. 101. – P. 1871–1882.

95. *Bettahi I., Nesburn A.B., Yoon S. et al.* Protective immunity against ocular herpes infection and disease induced by highly immunogenic self-adjuvanting glycoprotein D lipopeptide vaccines // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2007. – Vol. 48. – P. 4643–4653.

96. *Bhattacharjee P.S., Neumann D.M., Foster T.P. et al.* Effect of human apolipoprotein E genotype on the pathogenesis of experimental ocular HSV-1 // Exp. Eye Res. – 2008. – Vol. 87, № 2. – P. 122–130.

97. *Bhattacharjee P.S., Neumann D.M., Foster T.P. et al.* Effective treatment of ocular HSK with a human apolipoprotein E mimetic peptide in a mouse eye model // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2008. – Vol. 49, №10. – P. 4263–4268.

98. *Bhattacharjee P.S., Neumann D.M., Hill J.M.* A human apolipoprotein E mimetic peptide effectively inhibits HSV-1 TK-positive and TK-negative acute epithelial keratitis in rabbits // Curr. Eye Res. – 2009. – Vol. 34, № 2. – P. 99–102.

99. *Bhattacharjee P.S., Huq T.S., Mandal T.K. et al.* A novel peptide derived from human apolipoprotein E is an inhibitor of tumor growth and ocular angiogenesis // PLoS One. – 2010. – Vol. 6, № 1. – P. 15905.

100. *Bock F., Onderka J., Dietrich T. et al.* Blockade of VEGFR3-signalling specifically inhibits lymphangiogenesis in inflammatory corneal neovascularisation // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 246, № 1. – P. 115–119.

101. *Boyd M.R., Bacon T.H., Sutton D., Cole M.* Antiherpesvirus activity of 9-(4-hydroxy-3-hydroxy-methylbut-1-yl)guanine (BRL 39123) in cell culture // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 1987. – Vol. 31. – P. 1238–1242.

102. *Burgos J.S., Ramirez C., Sastre I., Bullido M.J., Valdivieso F.* ApoE4 is more efficient than E3 in brain access by herpes simplex virus type 1 // NeuroReport. – 2003. – Vol. 14, № 14. – P. 1825–1827.

103. *Burgos J.S., Ramirez C., Sastre I., Valdivieso F.* Effect of apolipoprotein E on the cerebral load of latent herpes simplex virus type 1 DNA // J. Virol. – 2006. – Vol. 80, № 11. – P. 5383–5387.

104. *Cantell K.* Development of antiviral therapy with alpha interferons: promises, false hopes, and accomplishments // Annals of Medicine. – 1995. – Vol. 27. – P. 23–28.

105. *Chong D., Johnson M., Huynh T. et al.* Vitreous penetration of orally administered famciclovir // Am. J. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 148. – P. 38–42.

106. *Chou T.Y., Hong B.Y.* Ganciclovir ophthalmic gel 0.15% for the treatment of acute herpetic keratitis: background, effectiveness, tolerability, safety, and future applications // Ther. Clin. Risk. Manag. – 2014. – Vol. 10. – P. 665–681.

107. *Coen D.M., Schaffe P.A.* Antiherpesvirus drugs: a promising spectrum of new drugs and drug targets // Nature reviews Drug discovery. – 2003. – Vol. 2. – P. 278–288.

108. *Cohen J.I., Mocarski E.S., Raab-Traub N., Corey L., Nabel G.J.* The need and challenges for development of an Epstein-Barr virus vaccine / Vaccine. – 2013/ – Vol. 31 (Suppl. 2). – P. 194–196.

109. *Collum L.M., Akhtar J., McGettrick P.* Oral acyclovir in herpetic keratitis // Trans. Ophthalmol. Soc. K. – 1985. – Vol. 104. – P. 629–632.

110. *Collum L.M., McGettrick P., Akhtar J. et al.* Oral acyclovir (Zovirax) in herpes simplex dendritic corneal ulceration. // Br. J. Ophthalmol. – 1986. – Vol. 70. – P. 435–438.

111. *Colin J., Hoh H.B., Easty D.L. et al.* Ganciclovir ophthalmic gel (Virgan; 0.15%) in the treatment of herpes simplex keratitis // Cornea. – 1997. – Vol.16. – P. 393–399.

112. *Colin J.* Ganciclovir ophthalmic gel, 0.15%: a valuable tool for treating ocular herpes // Clin. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 1. – P. 441–453.

113. *Croxtall J.D.* Ganciclovir ophthalmic gel 0.15%: in acute herpetic keratitis (dendritic ulcers) // Drugs. – 2011. – P. 26, № 71. – P. 603–610.

114. *Cursiefen C.I., Maruyama K., Jackson D.G. et al.* Time course of angiogenesis and lymphangiogenesis after brief corneal inflammation // Cornea. – 2006. – Vol. 25, No 4. – P. 443–447.

115. *De Clercq E., Field H.J.* Antiviral prodrugs – the development of successful prodrug strategies for antiviral chemotherapy // British journal of pharmacology. – 2006. – Vol. 147. – P. 1–11.

116. *Dias C., Nashed Y., Atluri H. et al.* Ocular penetration of acyclovir and its peptide prodrugs valacyclovir and val-valacyclovir following systemic administration in rabbits: An evaluation using ocular microdialysis and LC-MS // Curr. Eye Res. – 2002. – Vol. 25. – P. 243–252.

117. *Ekblad M., Adamiak B., Bergefall K. et al.* Molecular basis for resistance of herpes simplex virus type 1 mutants to the sulfated oligosaccharide inhibitor PI-88 // Virology. – 2007. – Vol. 367. – P. 244–252.

118. *Ekblad M., Adamiak B., Bergstrom et al.* A highly lipophilic sulfated tetrasaccharide glycoside related to muparfostat (PI-88) exhibits virucidal activity against herpes simplex virus // Antiviral research. – 2010. – Vol. 86. – P. 196–203.

119. *Elion G.B., Furman P.A., Fyfe J.A., de Miranda P., Beauchamp L., Schaeffer H.J.* Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1977. – Vol. 74. – P. 5716–5720.

120. *Foster C.* Ganciclovir gel: a new topical treatment for herpetic keratitis // US. Ophthal. Rev. – 2008. – Vol. 3. – P. 52–56.

121. HEDS. A controlled trial of oral acyclovir for the prevention of stromal keratitis or iritis in patients with herpes simplex virus epithelial keratitis. The Epithelial Keratitis Trial. The Herpetic Eye Disease Study Group // Arch. Ophthalmol. – 1997. – Vol. 115. – P. 703–712.

122. HEDS. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. Herpetic Eye Disease Study Group // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 300–306.

123. HEDS. Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease: effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis. Herpetic Eye Disease Study Group // Arch. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 118. – P. 1030–1036.

124. *Heiligenhaus A., Steuhl K.P.* Treatment of HSV-1 stromal keratitis with topical cyclosporin A: a pilot study // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 237, № 5. – P. 435–438.

125. *Hill J.M., Bhattacharjee P.S., Neumann D.M.* Apolipoprotein E alleles can contribute to the pathogenesis of numerous clinical conditions including HSV-1 corneal disease // Exp. Eye Res. – 2007. – Vol. 84, № 5. – P. 801–811.

126. *Hoh H.B., Hurley C., Claoue C. et al.* Randomised trial of ganciclovir and acyclovir in the treatment of herpes simplex dendritic keratitis: a multicentre study // Br. J. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 80. – P. 140–143.

127. *Hovding G.* A comparison between acyclovir and trifluorothymidine ophthalmic ointment in the treatment of epithelial dendritic keratitis. A double blind randomized parallel group trial // Acta Ophthalmol. (Copenh). – 1989. – Vol. 67. – P. 51–54.

128. *Hsiao C.H, Yeung L., Yeh L.K., Kao L.Y., Tan H.Y., Wang N.K., Lin K.K., Ma D.H.* Pediatric herpes simplex virus keratitis // Cornea. – 2009. – Vol. 28, № 3. – P. 249–253. doi: 10.1097 / ICO.0b013e3181839aee.

129. *Hung S.O., Patterson A., Rees P.J.* Pharmacokinetics of oral acyclovir (Zovirax) in the eye // Br. J. Ophthalmol. – 1984. – Vol. 68. – P. 192–195.

130. *Gabutti G., Valente N., Sulcaj N., Stefanati A.* Evaluation of efficacy and effectiveness of live attenuated zoster vaccine // J. Prev. Med. Hyg. – 2014. – Vol. 55, № 4. – P. 130–136.

131. *Gupta N., Sachdev R., Tandon R.* Sutureless patch graft for sterile corneal melts // Cornea. – 2010. – Vol. 29. – P. 921–923.

132. *Jones C.A., Cunningham A.L.* Vaccination strategies to prevent genital herpes and neonatal herpes simplex virus (HSV) disease // Herpes. – 2004. – Vol. 11, № 1. – P. 12–17.

133. *Karpenko I.L., Jasko M.V., Andronova et al.* Synthesis and antiherpetic activity of acyclovir phosphonates // Nucleosides, nucleotides & nucleic acids. – 2003. – Vol. 22. – P. 319–328.

134. *Katsumata K., Chono K., Sudo K. et al.* Effect of ASP2151, a herpesvirus helicase-primase inhibitor, in a guinea pig model of genital herpes // Molecules. – 2011. – Vol. 16. – P. 7210–7223.

135. *Kaufman H.E., Martola E.L., Dohlman C.H.* Herpes simplex treatment with IDU and corticosteroids // Arch. Ophthalmol. – 1963. – Vol. 69. – P. 468–472.

136. *Kaufman H.E.* Treatment of viral diseases of the cornea and external eye // Prog. Retin. Eye Res. – 2000. – Vol. 19, № 1. – P. 69–85.

137. *Kaufman H.E.* Can we prevent recurrences of herpes infections without antiviral drugs? // Invest. Ophthalmol.Vis. Sci. – 2002. – Vol. 43, № 5. – P. 1325–1329.

138. *Kaufman H.E., Haw W.H.* Ganciclovir ophthalmic gel 0.15 %: safety and efficacy of a new treatment for herpes simplex keratitis // Curr. Eye Res. – 2012. – Vol. 37. – P. 654–660.

139. *Kim T., Chang V.* Part two: the clinical perspective: Advances in the management of ocular herpetic disease // Candeo Clinical/Science Communications. – 2011. – P. 10–15.

140. *Khan A.A., Kelly R.J., Carrim Z.I.* 10-Minute consultation: Acute anterior uveitis // Br. Med. J. – 2009. – Vol. 339. – P. 1030.

141. *Knickelbein J.E., Hendricks R.L., Charukamnoetkanok P.* Management of herpes simplex virus stromal keratitis: an evidence-based review // Surv. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 54, № 2. – P. 226–234. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.12.004.

142. *Komoto S., Higaki S., Fukuda M., Shimomura Y.* Effects of antiviral medications on herpetic epithelial keratitis in mice // Jpn. J. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 59, № 3. – P. 194–200. doi: 10.1007/s10384-015-0375-3.

143. *Kumar M. J.A., Kaufman H.E. et al.* In vitro synergism of trifluorothymidine and ganciclovir against HSV-1 // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 830–833. doi: 10.1167/iovs.10-567.

144. *La Lau C., Oosterhuis J.A., Versteeg J. et al.* Acyclovir and trifluorothymidine in herpetic keratitis: a multicentre trial // Br. J. Ophthalmol. – 1982. – Vol. 66. – P. 506–508.

145. *Li J., Ma H., Zhao Z. et al.* Deep anterior lamellar keratoplasty using precut anterior lamellar cap for herpes simplex keratitis: a long-term follow-up study // Br. J. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 98, № 4. – P. 448–453. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304199.

146. *Martin J.C., Dvorak C.A., Smee D.F. et al.* 9-[(1,3-Dihydroxy-2-propoxy)methyl]guanine: a new potent and selective antiherpes agent // Journal of medicinal chemistry. – 1983. – Vol. 26. – P. 759–761.

147. *Miserocchi E., Modorati G., Galli L. el al.* Efficacy of valacyclovir vs acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease: a pilot study // Am. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 144. – P. 547–551.

148. *Meller D., Thomasen H., Steuhl K.* Amniotic membrane transplantation in herpetic corneal infections // Klin. Monbl. Augenheilkd. – 2010. – Vol. 227, № 5. – P. 393–399. doi: 10.1055/s-0029-1245339.

149. *Sarnicola V., Toro P.* Deep anterior lamellar keratoplasty in herpes simplex corneal opacities // Cornea. – 2010. – Vol. 29, № 1. – P. 60–64. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181a317d3.

150. *Seitz B., Heiligenhaus A.* The Chameleon of Herpetic Keratitis - Diagnosis and Therapy. //Klin. Monbl. Augenheilkd. – 2015. – Vol. 232, № 6. – P. 745–753. doi: 10.1055/s-0035-1545975.

151. *Shi W.Y., Chen M., Wang F.H. et al.* Multilayer amniotic membrane transplantation for treatment of necrotizing herpes simplex stromal keratitis // Zhonghua Yan Ke Za Zhi. – 2005. – Vol. 41, № 12. – P. 1107–1111.

152. *Shi W., Chen M., Xie L.* Amniotic membrane transplantation combined with antiviral and steroid therapy for herpes necrotizing stromal keratitis // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114, № 8. – P. 1476–1481.

153. *Shimomura Y.* Herpes simplex virus latency, reactivation, and a new antiviral therapy for herpetic keratitis // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. – 2008. – Vol. 112, № 3. – P. 247–264; discussion 265.

154. *Sokal E.M., Hoppenbrouwers K., Vandermeulen C. et al.* Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebocontrolled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults // J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 196. – P. 1749–1753.

155. *Stanberry L.R.* Clinical trials of prophylactic and therapeutic herpes simplex virus vaccines // Herpes. – 2004. – Vol. 11, Suppl 3:161A-169A.

156. *Thust R., Tomicic M., Klocking R. et al.* Comparison of the genotoxic and apoptosis-inducing properties of ganciclovir and penciclovir in Chinese hamster ovary cells transfected with the thymidine kinase gene of herpes simplex virus-1: implications for gene therapeutic approaches // Cancer gene therapy. – 2000. – Vol. 7. – P. 107–117.

157. *Panda A., Das G.K., Khokhar S. et al.* Efficacy of four antiviral agents in the treatment of uncomplicated herpetic keratitis // Can. J. Ophthalmol. – 1995. – Vol. 30. – P. 256–258.

158. *Piret J., Boivin G.* Antiviral resistance in herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections: diagnosis and management // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 29, № 6. – P. 654–662.

159. *Poirier R.H., Kingham J.D., de Miranda P. et al.* Intraocular antiviral penetration // Arch Ophthalmol. – 1982. – Vol. 100. – P. 1964–1767.

160. *Prusof W.H.* Synthesis and biological activities of iododeoxyuridine, an analog of thymidine // Biochimica et biophysica acta. – 1959. – Vol. 32. – P. 295–296.

161. *Rao S.N.* Treatment of herpes simplex virus stromal keratitis unresponsive to topical prednisolone 1% with topical cyclosporine 0.05% // Am. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 141, № 4. – P. 771–772.

162. *Reddy J.C., Rapuano C.J.* Current Concepts in the Management of Herpes Simplex Anterior Segment Eye Disease // C.J. Curr. Ophthalmol. Rep. – 2013. – Vol. 1. – P. 194–203. doi:10.1007 / s40135-013-0024-2.

163. *Saravia M., Zapata G., Ferraiolo P. et al.* Anti-VEGF monoclonal antibody-induced regression of corneal neovascularization and inflammation in a rabbit model of herpetic stromal keratitis // Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2009. – Vol. 247, Issue 10. – P. 1409–1416.

164. *Seitz B., Heiligenhaus A.* Herpetic keratitis. Various expressions require different therapeutic approaches // Ophthalmologe. – 2011. – Vol. 108, № 4. – P. 385–395; quiz 396-7. doi: 10.1007/s00347-011-2346-5.

165. *Shimomura Y.* Herpes simplex virus latency, reactivation, and a new antiviral therapy for herpetic keratitis // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. – 2008. – Vol.112, № 3. – P. 247–264.

166. *Stevens N.M., Engle C.G., Fisher P.B.* In vitro antiherpetic activity ofwater-soluble amphotericin M methyl ester // Arch. Virol. – 1975. – Vol. 48, № 4. – P. 391–394.

167. *Thackray A.M., Field H.J.* Famciclovir and valaciclovir differ in the prevention of herpes simplex virus type 1 latency in mice: a quantitative study // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 1998. – Vol. 42. – P. 1555–1562.

168. *Uchoa U.B.C., Rezenda R.A., Carrasco M.A. et al.* Long-term acyclovir use to prevent recurrent ocular herpes simplex virus infection // Arch. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 121. – P. 1702–1704.

169. *Young R.C., Hodge D.O., Liesegang T.J., Baratz K.H.* Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976–2007: the effect of oral antiviral prophylaxis // Arch Ophthalmol. – 2010. – Vol. 128. – P. 1178–1183.

170. *Van Velzen M., van de Vijver D.A., van Loenen F.B. et al.* Acyclovir prophylaxis predisposes to antiviral resistant recurrent herpetic keratitis // J. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 208. – P. 1359–1365.

171. *Vesikari T., Hardt R., Rümke H.C. et al.* Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine (Zostavax®) in individuals aged ≥ 70 years: a randomized study of a single dose vs. two different two-dose schedules // Hum Vaccin Immunother. – 2013. – Vol. 9, № 4. – P. 858–864. doi: 10.4161/hv.23412.

172. *Wang J., Zhao G., Xie L., Chen M., Zhao J.* Therapeutic effect of deep anterior lamellar keratoplasty for active or quiescent herpetic stromal keratitis // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 250, № 8. – P. 1187–1194. doi: 10.1007/s00417-012-1947-2.

173. *Wilhelmus K.R., Gee L., Hauck W.W. et al.* Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis // Ophthalmology. – 1994. – Vol. 101. – P. 1883–1895; discussion 95-6.

174. *Wilhelmus K.R.* Therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis // Cochrane Database. Syst. Rev. – 2007. – CD002898.

175. *Wilhelmus K.R.* Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. 12. doi: 10.1002/14651858.CD002898.

176. *Wilhelmus K.R.* Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – Vol. 9. – № 1: CD002898. doi: 10.1002/14651858.CD002898.

177. *Wuest T.R., Carr D.J.J.* VEGF-a expression by HSV-1-infected cells drives corneal lymphangiogenesis // J. Exp. Med. – 2010. – Vol. 207, № 1. – P. 101–115.

178. *Wu S.Q., Zhou P., Zhang B. et al.* Long-term comparison of full-bed deep lamellar keratoplasty with penetrating keratoplasty in treating corneal leucoma caused by herpes simplex keratitis // Am. J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 153, № 2. – P. 291–299. e2. doi: 10.1016/j.ajo.2011.07.020.

179. *Yin M.T., James C.M., Brust H.V.T., Hammer S.M.* // Clinical Virology. – 3rd Edition ASM Press, Washington D.C., USA. – 2009. – P. 217–264.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате многочисленных исследований на протяжении многих лет наши знания в понимании основных аспектов патогенеза герпетических заболеваний глаз значительно расширились и продвинулись вперед. Тем не менее, многие вопросы еще остаются открытыми и требуют проведения дальнейших глубоких исследований. Пока еще нет объективных объяснений: почему в одних случаях развиваются лишь поверхностные формы, в других – глубокие, в одних случаях рецидивы заболевания встречаются часто, в других – редко. Кроме того, известны случаи, когда у больных постоянно рецидивируют поверхностные формы ГК, но воспалительный процесс никогда не переходит в строму роговицы. Клинические проявления стромального ГК, как показывают наши экспериментальные исследования, различаются по частоте развития у разных видов лабораторных животных, а по данным зарубежных авторов, отличительные признаки в клинической картине обнаруживаются даже у генетически идентичных мышей, которые заражены одной и той же дозой одного и того же штамма ВПГ типа 1.

Видимо, для более полного понимания сложных взаимосвязей между ВПГ и его носителем (человеком) необходимо расшифровать функции вирусных генов, вирусной экспрессии генов в регуляции клеточного противовирусного иммунного ответа хозяина, что позволит разработать оптимизированный подход к лечению данной инфекции.

В настоящее время известные схемы лечения острых проявлений офтальмогерпеса, как правило, приводят к купированию воспалительного процесса, хотя с различными результатами по остроте зрения, но при этом не могут предотвратить возникновение в дальнейшем серьезных рецидивов, а также бессимптомное носительство вируса герпеса. Так, в отдельных случаях до сих пор весьма затруднительной остается диагностика и лечение герпетического стромального кератита. Данная форма офтальмогерпеса, как известно, наиболее часто встречается и наиболее тяжело протекает, отличаясь склонностью к рецидивированию в течение всей жизни, часто приводя к нарушению остроты зрения в больном глазу вплоть до слабовидения или слепоты с инвалидизацией пациента. Поэтому изучение механизмов его патогенеза, включающих изменения не только в адаптивной, но и врожденной, иммунной системе, является актуальной проблемой.

В ближайшее десятилетие, судя по научным достижениям, полученным при изучении иммунопатогенеза офтальмогерпеса, можно прогнозировать улучшение его химиотерапии. В настоящее время подход к лечению офтальмогерпеса остается комплексным с включением основного препарата базисной противогерпетической терапии ациклогуанозина, по показаниям дополненной симптоматическими средствами (противовоспалительными, антивазопролиферативными и др.).

Результаты лечения офтальмогерпеса, возможно, могут стать более успешными, если проводимые в настоящее время исследования пептидов гена АроЕ, способного предотвратить помутнение роговицы и ее неоваскуляризацию, а также ингибитора моноаминооксидазы, приведут к внедрению их в терапию больных с герпетическими заболеваниями глаз.

Перспективным направлением в снижении числа рецидивов офтальмогерпеса остается создание совершенной герпетической вакцины, способной ингибировать реактивацию вируса простого герпеса.

Итак, на сегодняшний день, несмотря на имеющиеся достижения в области диагностики, лечения и профилактики рецидивов герпетических заболеваний глаз, актуальность данной проблемы, по-прежнему, сохраняется и требует своего решения.

Оглавление

Предисловие 3

Часть I. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ 5

Глава 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ 5

1.1. Классификация герпетических заболеваний глаз 5

1.2. Клинические проявления герпетических заболеваний глаз 11

Глава 2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ГЛАЗ 48

Глава 3. АНТИГЕНЫ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ I КЛАССА (HLA) ПРИ ОФТАЛЬМОГЕРПЕСЕ 58

ЧАСТЬ II. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ 64

Глава 1. ПАТОМОРФОГЕНЕЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ГЛАЗ 64

1.1. Герпетическая инфекция органных культур тканей глаза 64

1.2. Герпетическая инфекция глаз лабораторных животных 68

Глава 2. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ ТКАНЕЙ ГЛАЗА НА ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА 79

2.1. Системные иммунные реакции при герпесвирусных заболеваниях глаза 82

2.2. Состояние клеточного противовирусного иммунитета больного при воспалении роговицы и увеального тракта герпетической этиологии 84

2.3. Характеристика гуморального звена иммунитета при офтальмогерпесе 85

2.4. Цитокиновый профиль пациентов с острым кератитом и передним увеитом герпетической этиологии 89

БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЧЕСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

Глава 3. Вирусемия в патогенезе офтальмогерпеса 108

Глава 4. Состояние гормонов системы гипофиз-гонады-надпочечники больного острым кератитом и передним увеитом герпетической этиологии 114

Глава 5. Взаимосвязь показателей иммунной и гормональной систем при воспалении роговой и сосудистой оболочек глаза герпетической этиологии 122

Часть III. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ 131

Глава 1. Ингибиторы репродукции вируса простого герпеса..... 131

Глава 2. Аномальные нуклеозиды – основные препараты в терапии герпетических заболеваний глаз 134

Глава 3. Комплексный подход к патогенетически ориентированному лечению герпетических заболеваний глаз и их осложнений..... 138

Глава 4. Современный взгляд на профилактику герпетических заболеваний глаз 151

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 165

БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

**Бикбов Мухаррам Мухтарамович, Шевчук Наталья Евгеньевна,
Мальханов Владимир Борисович, Зайнутдинова Гузель Халитовна**

ГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЛАЗ

КЛИНИКА. ДИАГНОСТИКА. ЛЕЧЕНИЕ

Редактор: *И.С. Сырлыбаева*
Технический редактор: *Д.Н. Махмутова*
Компьютерная верстка: *Е.Т. Хомякова*

Подписано в печать 20.12.2016 г. Формат 70×100 $^{1}/_{16}$. Бумага офисная «Снегурочка».
Гарнитура «Таймс». Печать на ризографе. Усл. печ. л. 13,65. Уч.-изд. л. 13,49
Тираж 100 экз. Заказ № 25.

Издательство «Гилем» НИК «Башкирская энциклопедия».
450006, г. Уфа, ул. Революционная, 55. Тел.: (347) 250-06-72
gilem@bashenc.ru

Отпечатано в типографии НИК «Башкирская энциклопедия».
450006, г. Уфа, ул. Революционная, 55. Тел.: (347) 251-02-27.