



Исаханова Д.Е.¹ ✉, Дуйсенова А.К.¹, Бржеский В.В.², Жумабек Д.Е.³

¹ Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

Хронический рецидивирующий офтальмогерпес: опыт диагностики и комбинированной терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: разработка концепции – Д.Е. Исаханова; исполнение – Д.Е. Исаханова, А.К. Дуйсенова; обработка результатов – Д.Е. Жумабек; научная интерпретация результатов – А.К. Дуйсенова, В.В. Бржеский; написание статьи – Д.Е. Исаханова, Жумабек Д.Е.

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

Подана: 10.09.2025

Принята: 10.11.2025

Контакты: djamilya.issakhanova@gmail.com

Резюме

Введение. В последние годы во всем мире наблюдается рост герпесвирусных поражений роговицы в общей структуре кератитов. Офтальмогерпес (ОГ) является серьезной проблемой в офтальмологии из-за высокого уровня осложнений и потери зрения.

Цель. Разработка клинико-диагностических алгоритмов, комплексная этиотропная терапия офтальмогерпеса и профилактика рецидивов.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 25 пациентов с диагнозом «рецидивирующий герпесвирусный кератит в стадии обострения». Проведено лабораторное исследование слезы, слюны методом ПЦР на выявление ДНК герпесвирусов (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, ВПГ-6), а также методом ИФА с определением антител IgM и IgG, индекса авидности IgG. Этиотропная терапия проводилась с использованием валацикловира, валганцикловира и рекомбинантного интерферона альфа-2b. Местная терапия включала инстилляции противовирусных, противовоспалительных средств и кератопротекторов.

Результаты. Выявлены положительные результаты ПЦР на герпесвирусы (слеза – 48%, слюна – 60% случаев), индекс авидности (AV) IgG менее 80% на капсидный антиген (VCA) в 72% случаев.

Выводы. Показана целесообразность применения ПЦР-диагностики при первых признаках затяжного течения воспаления роговицы для выявления герпесвирусной инфекции, что обосновывает назначение системной противовирусной терапии пролонгированным курсом. Затяжное и рецидивирующее течение кератитов может быть связано с клинической активацией ВПГ-1/2, ЦМВ и ВЭБ, что требует применения активной репаративной терапии с первых дней курации данной категории пациентов. Положительная динамика, активная эпителизация дефектов роговицы свидетельствуют в пользу корректной тактики врача-офтальмолога.



Ключевые слова: герпесвирусные инфекции, кератит, офтальмогерпес, ПЦР, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, вирус герпеса человека 6-го типа, интерферон

Jamilya Y. Issakhanova¹ ✉, Amangul K. Duisenova¹, Vladimir V. Brzheskiy²,
Dauren Y. Zhumabek³

¹ Kazakh National Medical University named after S. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Chronic Recurrent Ophthalmoherpes: Experience in Diagnosis and Combination Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept development – J. Issakhanova; execution – J. Issakhanova, A.K. Duisenova; processing of results – D. Zhumabek; scientific interpretation of the results – A. Duisenova, V. Brzheskiy; article writing – J. Issakhanova, D. Zhumabek.

Financial transparency: none of the authors has a financial interest in the materials or methods presented.

Submitted: 10.09.2025

Accepted: 10.11.2025

Contacts: djamilya.issakhanova@gmail.com

Abstract

Introduction. In recent years, there has been a global increase in the proportion of herpesvirus corneal lesions among the overall structure of keratitis. Ophthalmoherpes (OH) is a serious problem in ophthalmology due to its high rate of complications and vision loss.

Purpose. To develop clinical and diagnostic algorithms, and to implement comprehensive etiotropic therapy for ophthalmoherpes and prevention of its recurrences.

Materials and methods. The study involved 25 patients diagnosed with "Recurrent Herpetic Keratitis in the Acute Stage". Laboratory tests of tear fluid and saliva were performed using PCR to detect herpesvirus DNA (HSV, CMV, EBV, HHV-6), as well as ELISA to determine IgM and IgG antibodies, and the IgG avidity index. Etiotropic therapy included valacyclovir, valganciclovir, and recombinant interferon alfa-2b. Topical therapy involved instillations of antiviral, anti-inflammatory agents, and keratoprotectors.

Results. Positive PCR results for herpesviruses were detected in tears (48%) and saliva (60%). The IgG avidity index (AI) for the viral capsid antigen (VCA) was less than 80% in 72% of cases.

Conclusions. The use of PCR diagnostics is advisable at the first signs of a prolonged course of corneal inflammation to identify herpesvirus infection, which justifies the prescription of prolonged systemic antiviral therapy. The protracted and recurrent nature of keratitis may be associated with clinical activation of HSV1/2, CMV, and EBV, necessitating active reparative therapy from the first days of treatment in this patient category. Positive dynamics and active epithelialization of corneal defects indicate the correctness of the ophthalmologist's management tactics.

Keywords: herpesvirus infections, keratitis, ophthalmoherpes, PCR, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, human herpesvirus 6, interferon

■ ВВЕДЕНИЕ

Офтальмогерпес (ОГ) является одной из распространенных и социально значимых проблем из-за высокой частоты рецидивов, осложнений и неблагоприятных исходов, приводящих к слабовидению и потере зрения [1, 2].

Высокая инфицированность населения герпесвирусами, множественность путей передачи, способность существовать в латентной форме, пожизненно персистировать в организме человека и склонность к рецидивам затрудняют диагностику офтальмогерпеса.

Заболевание отличается чрезвычайным полиморфизмом клинических проявлений и может протекать под маской других офтальмологических заболеваний. Такие пациенты часто оказываются в группе с рецидивирующими глазными заболеваниями без идентификации у них герпесвирусной инфекции (ГВИ), не получают целенаправленного обследования и адекватной этиотропной терапии [3, 4].

Впервые в научной литературе термин «офтальмогерпес» описан в монографии Ю.Ф. Майчука «Вирусные заболевания глаз» в 1981 г. Доминирующей формой ОГ является кератит, поскольку герпесвирусы чаще поражают роговицу и вызывают более 60% роговичной слепоты [1].

По классификации Ю.Ф. Майчука и А.А. Каспарова различают поверхностный и глубокий кератит, разделение проводится и по патогенетическим формам – первичный и рецидивирующий герпес глаза (Кацнельсон А.Б., 1969; Каспаров А.А., 1989) [2].

В классификации Мальханова В.Б. (1994) 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 [3, 12].

В последние годы свыше 90% герпетических поражений глаз представляют рецидивирующие или послепервичные формы, возникающие в основном в одном глазу, реже – билатерально, причем каждый предыдущий рецидив значительно повышает риск развития следующего. Рецидивы герпесвирусного поражения роговицы наступают в 20–60% случаев. Ежегодные рецидивы ОГ возникают у каждого второго пациента, у каждого пятого наблюдается 2 и более рецидива в год. У 40% пациентов в течение жизни отмечают от 2 до 5 рецидивов, у 11% – от 6 до 15 (Reynaud C. et al., 2017) [18]. По данным M. Labetoulle et al. (2005), рецидивы кератита наиболее часто встречаются при эпителиальных (56,3%) и стромальных (29,5%) его формах. Другие авторы отмечают также превалирование рецидивов 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). Эпителиальный кератит герпесвирусной этиологии в первую очередь вызывается репликацией вируса и разрушением эпителиальных клеток [19].

Для диагностики ОГ большое значение имеет сбор эпидемиологического анамнеза: постоянный контакт с источником инфекции в семье (часто болеющие дети, подростки), профессиональные контакты (работники детских дошкольных и школьных учреждений, колледжей, вузов), медицинские работники (сотрудники роддомов, поликлиник, стационаров, особенно в отделениях, где получают лечение иммуносупрессированные пациенты), бытовые контакты (частое посещение общественных мест, в том числе питания). Провоцирующие факторы развития и пусковые



механизмы весьма разнообразны: переохлаждение, хронические стрессы, переутомления, микротравмы роговицы, длительные инстилляции аналогов простагландинов при глаукоме, офтальмохирургия, стоматологические вмешательства и другие факторы (Lobo A.-M. et al., 2019) [20].

Герпесвирусы являются слабыми индукторами интерферонов, которые обладают противовирусным и иммуномодулирующим эффектами. Рецидивы ГВИ происходят на фоне дефицита эндогенных интерферонов, уровень которых зависит от возраста и преморбидного фона пациента. В свою очередь, герпесвирусы усугубляют недостаточность интерферонового звена иммунитета, формируя порочный круг. К сожалению, рецидивы ГВИ глаз чаще остаются недиагностированными, особенно если они имеют стертые и атипичные клинические проявления либо протекают в виде микст-инфекции (вирусно-бактериальной). Эти факторы могут быть причиной неэффективной тактики лечения, несвоевременного начала этиотропной терапии, тяжелого течения ОГ и перехода в хроническую форму с тяжелым исходом, вплоть до потери зрения [6, 8]. Способность герпесвирусов к персистенции и латенции в инфицированном организме, высокая мутабельность позволяют им избегать иммунного надзора и вызывать хроническую и латентную инфекцию.

С учетом многообразия клинических проявлений, рецидивирующего течения заболевания и пожизненной персистенции герпесвирусов лечение офтальмогерпеса остается сложной и не всегда выполнимой задачей. Ни один из известных противовирусных препаратов не способен элиминировать вирус из организма и обуславливает его длительную персистенцию. Рецидив офтальмогерпеса вызван потерей контроля иммунной системы пациента за репликацией вируса. Часто это связано со вторичным иммунодефицитным состоянием, что поддерживает репликацию вируса. Нарушения в иммунном статусе сохраняются в период как рецидива, так и ремиссии, что необходимо учитывать при лечении пациентов с рецидивирующим ОГ и обосновывает проведение иммунореабилитации [17].

По данным зарубежных офтальмологов, кроме ВПГ-1/2, положительные результаты выявления герпесвирусов с выраженной лимфоцитотропностью (ЦМВ, ВЗВ, ВГЧ-6) играют немаловажную роль в развитии тяжелого течения ОГ и высокого риска рецидивирования [7, 9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка клинико-диагностических алгоритмов офтальмогерпеса, комплексной этиотропной терапии и профилактики рецидивов заболевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование: под наблюдением находились 25 пациентов (10 мужчин и 15 женщин в возрасте от 14 до 62 лет, средний возраст пациентов составил $36,4 \pm 2,3$ года) с диагнозом «рецидивирующий офтальмогерпес в стадии обострения».

Клиническая картина кератита была представлена поверхностными (40,0%, $n=10$) и глубокими формами воспаления роговицы (60%, $n=15$). Течение воспалительного процесса имело рецидивирующий характер у всех исследуемых пациентов.

Исследование проводилось на клинической базе НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова» в клинике OFTALMO-MEDICAL.

Критерием включения пациентов служило наличие длительного и рецидивирующего герпетического процесса в роговице.

Проведено обследование пациентов в динамике: до терапии, на фоне лечения и после его завершения. Тщательно собирался целенаправленный эпидемиологический анамнез, анамнез заболевания и обстоятельства его течения. Акцентировали внимание на локализации роговичного процесса, величине и глубине дефекта роговицы, частоте и длительности рецидивов. Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, включающее определение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), пневмотонометрию, биомикроскопию с использованием витальных красителей, офтальмоскопию при относительной прозрачности оптических сред, бактериоскопическое и культуральное исследование мазков и посевов с конъюнктивы. Все лабораторные исследования проведены в иммунологической лаборатории T-Helper: исследование слезы, слюны методом ПЦР в режиме реального времени (Real-timePCR) на определение ДНК герпесвирусов (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, ВПГ-6), а также методом ИФА с определением антител IgM и IgG, индекса авидности IgG.

Для количественного определения ДНК ВПГ-1/2, ЦМВ использовали реагенты для ПЦР в режиме реального времени. Результаты исследования и скорость накопления генетического материала верифицировали с помощью оригинального программного обеспечения Rotor Gene 6000 Series Software 1.8.17.5 (рис. 1–3).

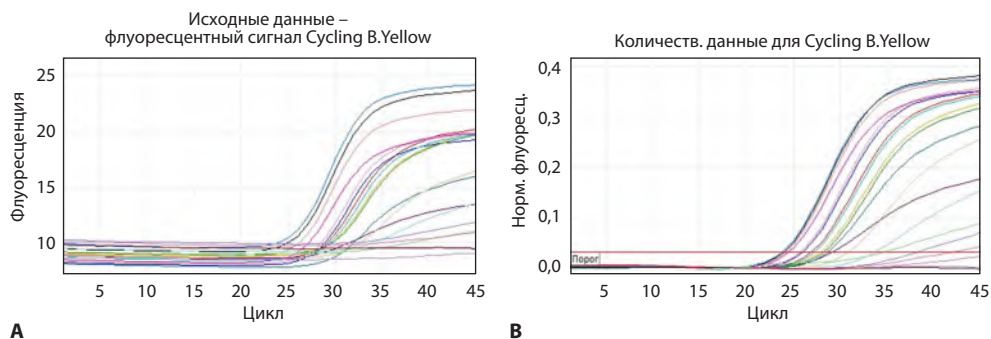


Рис. 1. HSV ts. printscreen детекции ВПГ-1/2
Fig. 1. HSV ts. Print screen for HSV1/2 detection

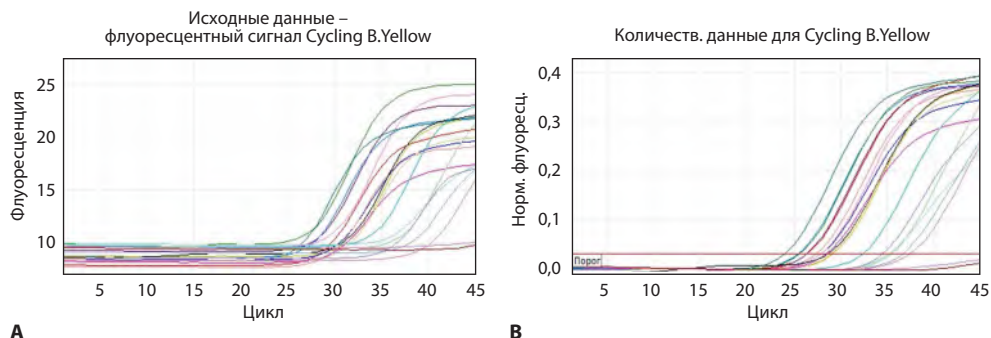


Рис. 2. CMV ts. printscreen детекции ЦМВ
Fig. 2. CMV ts. Print screen for CMV detection

No	Имя	Тип	СТ	Конц.Стандарт а (Копии)	Конц.Рашч (Копии)	Коэфф. Веряции %	Сред. Ст
1	Kha sz CMV	Образец	26,36				26,36
2	Kha sn CMV	Образец	29,15				29,15
3	Mun sz CMV	Образец	27,88				27,88
4	Mun sn CMV	Образец	26,30				26,30
5	Zh sz CMV	Образец	27,85				27,85
6	Zh sn CMV	Образец	25,38				25,38
7	Kon sz CMV	Образец	23,96				23,96
8	Kon sn CMV	Образец	27,32				27,32
9	Al sz CMV	Образец	25,56				25,56
10	Al sn CMV	Образец	28,38				28,38
11	Bal sz CMV	Образец	28,57				28,57
12	Bal sn CMV	Образец	32,29				32,29
13	Tka sz CMV	Образец	28,93				28,93
14	Tka sn CMV	Образец	35,40				35,40
15	Syd sz CMV	Образец	35,14				35,14
16	Syd sn CMV	Образец	36,61				36,61
17	Sha sz CMV	Образец	34,45				34,45
18	Sha sn CMV	Образец					
19	K+	Положительный контроль	37,40				37,40
20	K-	Отрицательный. контроль					

Параметры количеств. анализа

Порог	0,030
Исключить циклы до	1,000
Станд. кривая импортирована	Нет
График станд. (1)	N/A
График станд. (2)	N/A
Начать нормализацию с цикла	1
Корректировка уклона	Нет
Порог Фона (NTC)	0%
Порог Эффективности Реакции	Отключён
Метод нормализации	Динамич. фон нормализация
Цифровой Фильтр	Легкий
Страница образцов	Стр. 1
Импортированные Установки анализа	

Рис. 3. Отчет, созданный Rotor Gene 6000 Series Software 1.8.17.5 Copyright 2000-2006 Corbett Research, a Division of Corbett Life Science. Все права защищены. ISO 9001:2000 (Reg. No. QEC21313)
Fig. 3. Report generated by Rotor Gene 6000 Series Software 1.8.17.5
Copyright 2000–2006 Corbett Research, a Division of Corbett Life Science. All rights reserved. ISO 9001:2000 (Reg. No. QEC21313)

Выбор биологического материала (слюна и слеза) для исследования методом ПЦР был обусловлен тем, что при наличии характерных клинических проявлений и положительных результатов ИФА в крови генетический материал герпесвирусов не обнаруживался. Это можно объяснить тем, что герпесвирусная инфекция не носит генерализованного характера и органом-мишенью репликации является роговица.

Местная терапия острого периода включала назначение противовирусных препаратов ганцикловир и ацикловир (глазная мазь), рекомбинантного интерферона альфа-2b офтальмоферон в виде инстилляций, нестероидных противовоспалительных препаратов, кератопротекторов (декспантенол 5%), а также репаративных препаратов и мидриатиков. Системную противогерпетическую терапию назначали совместно с инфекционистом: пероральное использование селективных аналогов нуклеозидов: валацикловира в суточных дозировках (стартовая терапия) 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. При тяжелой клинической симптоматике офтальмогерпеса, вызванной ЦМВИ, назначали валганцикловир в дозировке 900 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня. Так как противовирусная терапия эффективна только в острой фазе инфекционного процесса, снижает выраженность клинических проявлений, однако не влияет на частоту, тяжесть развития рецидивов в последующем, целесообразно и патогенетически обосновано применение препаратов интерферона [11, 14, 17].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным клинических и биомикроскопических исследований, у пациентов обнаруживали блефароспазм, гиперемию конъюнктивы (62%), перикорнеальную и смешанную инъекцию глазного яблока (71,5%), хемоз (0,8%), центральную и пара-центральную инфильтрацию роговицы (41,5%), ее инфильтрацию вне оптической зоны (58,5%), снижение чувствительности роговицы у более половины пациентов.

При обследовании учитывали наличие следующих общих признаков, описанных А.А. Каспаровым (1994): сопутствующих герпетических высыпаний на коже лица и слизистой губ (1,3%), невралгических болей по ходу первой ветви тройничного нерва как предвестников повторного эпизода ОГ (11,5%), частых респираторных заболеваний (35,2%).

Вирусную этиологию заболевания предполагали, основываясь на наличии характерных признаков вирусного поражения глаз (Каспаров А.А., 1994., Майчук Ю.Ф., 1984., Tabbara K.F., Hyndiuk R., 1996) [10, 12].

Кератит герпесвирусной этиологии в качестве предварительного диагноза устанавливали пациентам с характерным поражением роговицы: эпителиальной эрозией в виде «веточки дерева», наличием дисковидного инфильтрата и географической эрозии. Роговичный синдром (светобоязнь, слезотечение, блефароспазм, чувство инородного тела, а также снижение чувствительности роговицы) расценивался как критерий клинической диагностики кератита.

Результаты лабораторной диагностики методом ПЦР выявили наличие герпесвирусов у обследуемых пациентов: в слезной жидкости – в 48%, в слюне – в 60% случаев.

Положительные результаты ИФА с выявлением антител IgG к ВПГ, ЦМВ, VCA ВЭБ, ВПГ-6 определялись у исследованных пациентов в 100% случаев, что закономерно указывает на хроническую герпесвирусную инфекцию у всех исследуемых пациентов (рис. 4) и свидетельствует о персистенции вируса и связи процесса реактивации с рецидивами кератита [5, 13].

Выявление изолированных IgG-антител к герпесвирусам не дает возможности выявить их этиологическую роль в развитии рецидивов кератитов. Поэтому в комплексной лабораторной диагностике в обязательном порядке проводилось определение индекса авидности специфических IgG, который позволяет дифференцировать обострение от хронической герпесвирусной инфекции в стадии ремиссии или латентного течения [5]. Следует учитывать так называемую серую зону, когда AV ниже 80%, но не достигает 90% и выше, что может указывать на недавнюю антигенемию за

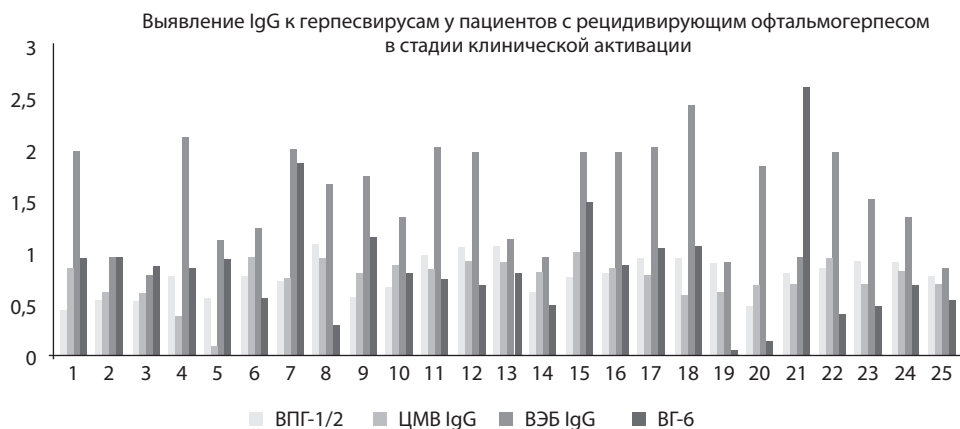


Рис. 4. Соотношение показателей IgG ГВИ при рецидиве офтальмогерпеса
Fig. 4. Ratio of IgG HVI indicators in recurrent ophthalmic herpes

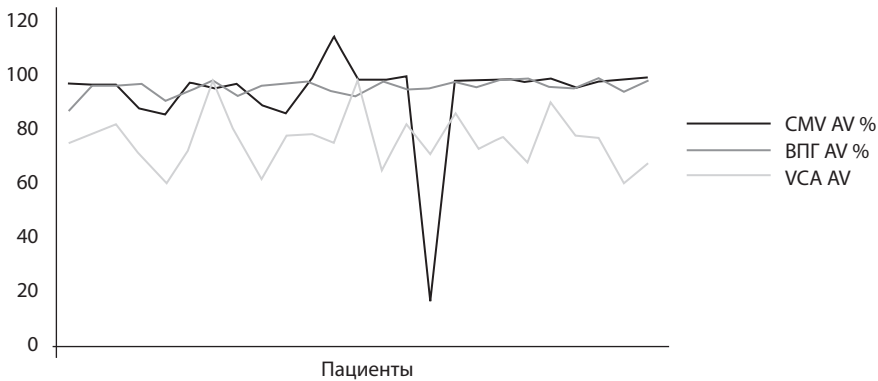


Рис. 5. Определение индекса avidности у пациентов с рецидивирующим офтальмогерпесом в стадии клинической активации
Fig. 5. Determination of the avidity index in patients with recurrent ophthalmic herpes in the clinical activation stage

счет репликации герпесвирусов с выработкой антител, которые не успели прочно связаться с антигенами, циркулирующими в крови. Иногда выявление низкоавидных антител имеет большую диагностическую значимость при отрицательных результатах ПЦР крови (Gutierrez et al., 1997, Hashido M. et al., 1997) [21].

В нашем исследовании индекс AV менее 80% превалирует у IgG к капсидному антигену (VCA) ВЭБ – 76%, n=19 (рис. 5). Выявление ниже порогового значения AV-антител у исследуемых пациентов коррелировало с выраженной клинической картиной, что свидетельствовало об обострении хронического процесса и обосновывало назначение противовирусной терапии [12].

В первый день обращения пациентам назначали местную терапию, инстилляции интерферона альфа-2b 4 раза в день, глазную мазь ацикловир 3% или ганцикловир (вирган), бромфенак, кератопротекторы, мидриатики и слезозаменители. Для санации бактериального компонента воспаления с учетом гемограммы назначали фторхинолоны IV поколения 4 раза в день в течение 7 дней.

После лабораторной верификации этиологической роли герпесвирусов назначали комплексную противовирусную терапию валацикловиром по 500 мг 2 раза в день в течение 10–21 дня в зависимости от тяжести инфекционного процесса с обязательным сочетанием с ректальными свечами рекомбинантного интерферона альфа-2. Схема лечения включала лечебную дозу по 1 млн Ед 2 раза в день в течение 10 дней, далее иммунореабилитацию в течение 3–6 месяцев по схеме, заимствованной при лечении рецидивирующих респираторных инфекций [15]. При тяжелом клиническом течении офтальмогерпеса, вызванного ЦМВ, назначали валганцикловир в дозировке 900 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня [11].

На фоне такой комплексной терапии у 72% пациентов наблюдалась положительная динамика клинических проявлений в виде регресса отека стромы роговицы к 10-му дню комплексного лечения. Следует отметить, что 2 случая (представлены ниже) входили в наиболее опасную категорию пациентов с точки зрения угрозы перфорации роговицы. У всех исследуемых пациентов купирован стромальный

отек, площадь поражения заметно сократилась. В дальнейшем в сроки от 10 до 15 дней терапии отмечалась активная эпителизация дефектов роговицы. Ближе к 30-му дню у 100% пациентов объективная биомикроскопическая картина позволяла расценивать клиническое состояние как период реконвалесценции. Исход рецидива фиксировался как полная эпителизация дефектов роговицы, в некоторых случаях – с образованием полупрозрачного или локального помутнения и оценивался как стабильная ремиссия.

Результаты выполненного нами лабораторного обследования позволили сделать вывод, что рецидивирование ОГ, длительное течение заболевания и формирование глубоких дефектов роговицы зависят от активации герпесвирусов, особенно в виде микст-инфекций (сочетание ВПГ-1/2 и ЦМВ в 36% случаях, $n=9$), что также отражалось на тяжести течения ОГ. Выявление ДНК герпесвирусов в исследуемых биологических жидкостях (слеза и слюна) доказывает их этиологическую роль и вклад в активацию инфекционного процесса и коррелирует с выраженностью клинических проявлений.

Приводим 2 клинических случая.

Клинический случай 1. Пациент Б., 27 лет. Жалобы на боли, светобоязнь, снижение зрения в правом глазу. В анамнезе заболевания кератит неясной этиологии с 2023 г. Пациент лечился амбулаторно в офтальмологических клиниках без видимого эффекта. На момент осмотра – 3-й эпизод кератита.

Объективно: острота зрения правого глаза 0,05 н/к, смешанная инъекция глазного яблока, блефароспазм, светобоязнь, распространенный интерстициальный отек стромы, глубокий кратерообразный стромальный дефект в центре с истончением роговицы и выраженной васкуляризацией (рис. 6, А), высокий риск перфорации роговицы. По результатам лабораторных исследований у пациента выявлена высокая вирусная нагрузка Ct (Cycle threshold – количество циклов амплификации в ПЦР): ВПГ-1/2 (слеза – 25,89, слюна – 29,15); ЦМВ (слеза – 27,88, слюна – 26,3). По результатам серологического исследования выявлены антитела к ВПГ-1/2, ЦМВ.

Выставлен клинический диагноз: рецидивирующий герпесвирусный (ВПГ-1/2+ЦМВ) стромальный кератит с изъязвлением (эпизод 3) (ПЦР ДНК ВПГ-1/2 слюны, слезы – положителен, ПЦР ДНК ЦМВ слюны, слезы – положителен).

Местная терапия включала вирупоп, мидриатики, кератопротекторы и репаративные препараты. Системная терапия: противовирусный препарат прямого действия валганцикловир 900 мг 2 раза в день (21 день) и рекомбинантный интерферон альфа-2b (суппозитории) по соответствующей схеме (лечение в течение 10 дней по 1 млн Ед 2 раза в день и далее по 500 тыс. Ед – 1 млн Ед 3 раза в неделю в течение 3–6 мес.). В результате комплексной терапии через 10 дней купированы боль, светобоязнь, достигнута положительная динамика биомикроскопической картины (частичная эпителизация дефекта роговицы, регресс стромального отека, васкуляризация и сокращение площади изъязвления) (рис. 6, В). Дальнейшую клиническую картину можно охарактеризовать как медленное прогрессивное улучшение с постепенной эпителизацией дефекта в течение 3 недель и формированием помутнения (рис. 6, С). Рекомбинантный интерферон альфа-2b (суппозитории) в предложенных схемах рекомендовано было продолжить в течение 3 месяцев с целью иммунореабилитации и предотвращения возможных рецидивов.

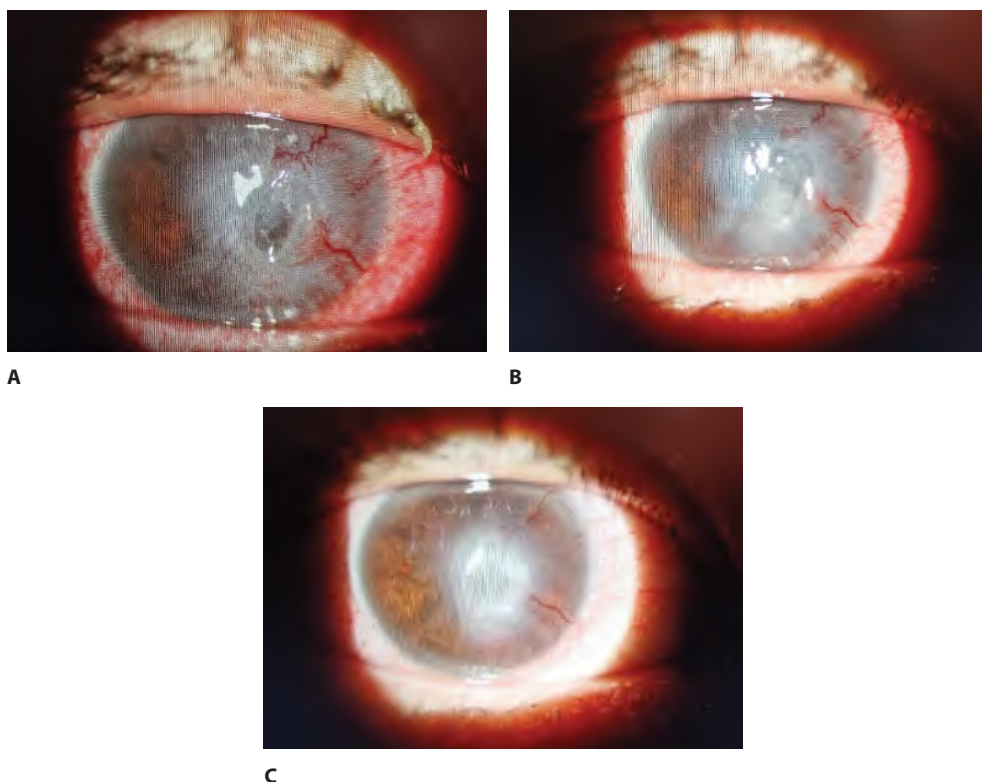


Рис. 6. Пациент Б.: А – биомикроскопическая картина стромального кератита с изъязвлением. Интерстициальный отек стромы, центральный глубокий кратерообразный дефект, выраженная васкуляризация; В – биомикроскопическая картина правого глаза через 2 недели лечения. Эпителизация дефекта роговицы, регресс стромального отека и васкуляризации, сокращение площади изъязвления; С – биомикроскопическая картина правого глаза через 1 месяц. Полная эпителизация дефекта со слабовыраженной васкуляризацией и формированием помутнения на месте дефекта

Fig. 6. Patient B.: A – biomicroscopic image of stromal keratitis with ulceration. Interstitial stromal edema, a central deep crater-shaped defect, and pronounced vascularization; B – the biomicroscopic image of the right eye after 2 weeks of treatment. Epithelialization of the corneal defect, regression of stromal edema and vascularization, and a reduction in the ulceration area; C – the biomicroscopic image of the right eye after 1 month. Complete epithelialization of the defect with weak vascularization and the formation of opacity at the defect site

Клинический случай 2. Пациент К., 24 г. Обратился с жалобами на снижение зрения, боль, дискомфорт в правом глазу, блефароспазм. В общем статусе – астения, слабость, состояние после перенесенной ОРВИ. Пациент считает себя больным в течение 15 дней, лечился амбулаторно по месту жительства. Часто болеет острыми респираторными заболеваниями, перенес COVID-19 в 2020 г. Предшествующая терапия по месту жительства включала инстилляции антибиотиков, противовоспалительные капли, мидриатики без эффекта. За 1 год пациент перенес 3 эпизода кератита неясной этиологии. На момент осмотра – 4-й эпизод кератита.

Объективно: острота зрения правого глаза 0,6 н/к. Острое начало, выраженный роговичный синдром, гиперемия конъюнктивы, выраженная перикорнеальная

инъекция глазного яблока, светобоязнь, блефароспазм. При биомикроскопии на роговице имеются четко очерченные 3 инфильтрата, расположенные вблизи лимбальной зоны с локальным отеком и выраженной васкуляризацией. Такая клиническая картина характерна для ЦМВ кератита (рис. 7, А).

По результатам лабораторных исследований у пациента выявлена высокая вирусная нагрузка Ct (Cycle threshold – количество циклов амплификации в ПЦР): ДНК CMV: слеза – 23,96; слюна – 27,32. ИФА IgG ЦМВ – положителен, AV=16,2%.

Выставлен клинический диагноз: рецидивирующий цитомегаловирусный кератит (эпизод 4) (ДНК CMV: слеза – 23,96; слюна – 27,32. ИФА IgG ЦМВ – положителен, AV=16,2%).

На фоне комплексной терапии отмечалась положительная динамика: быстрое купирование воспалительного процесса в роговице, эпителизация и уменьшение воспалительных инфильтратов на 7-е сутки, на момент выписки острота зрения повысилась до 0,8 (рис. 7, В, С).

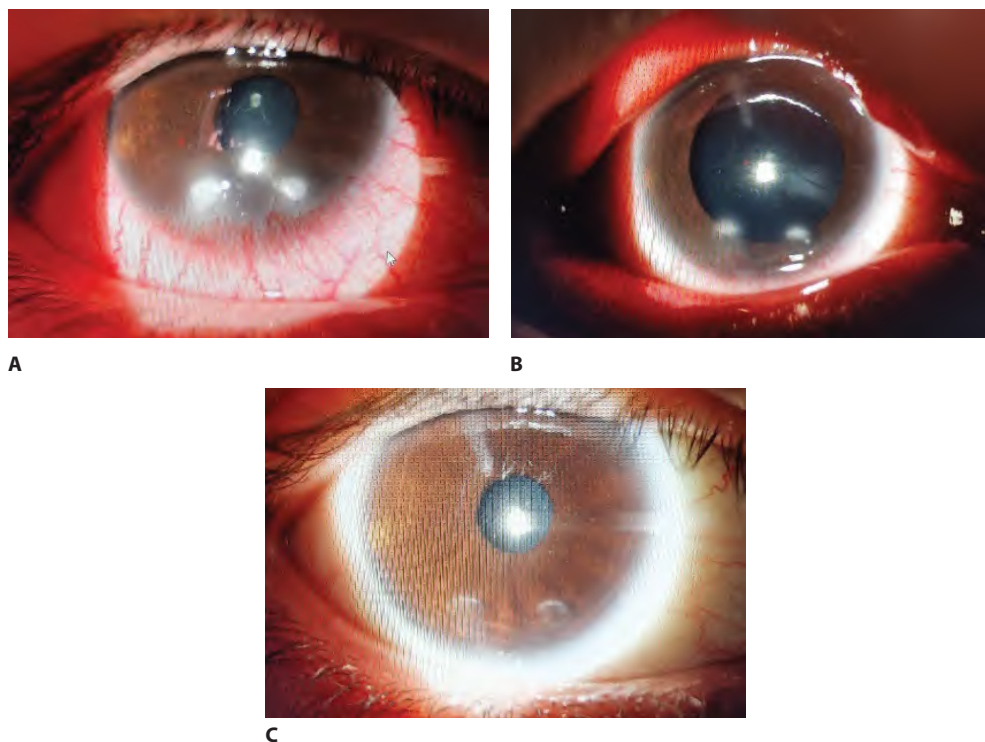


Рис. 7. Пациент К.: А – биомикроскопическая картина правого глаза. Ограниченный эпителиально-стромальный кератит. Четко ограниченные зоны поражения, контакт с лимбом. Быстрое развитие васкуляризации (2 нед.); В – биомикроскопическая картина правого глаза. Положительная динамика. Регресс воспалительного процесса, уменьшение васкуляризации и размеров инфильтратов; С – биомикроскопическая картина правого глаза. Полупрозрачное помутнение на месте дефектов

Fig. 7. Patient K.: A is the biomicroscopic image of the right eye. Limited epithelial-stromal keratitis. Clearly defined areas of damage, contact with the limbus. Rapid development of vascularization (2 weeks); B – the biomicroscopic image of the right eye. Positive dynamics. Regression of the inflammatory process, reduction in vascularization and the size of infiltrates; C – the biomicroscopic image of the right eye. Translucent opacity at the defect site



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш многолетний клинический опыт лечения рецидивирующих кератитов показал, что при использовании местной терапии и коротких курсов противовирусных препаратов эффект от лечения был неполным или краткосрочным. Несмотря на улучшение клинической картины непосредственно в динамике лечения, в последующем отмечались рецидивы, иногда до 2–3 раз в год и выше.

Для назначения таргетной этиотропной терапии необходимо доказать репликацию герпесвирусов. При традиционном исследовании методом ИФА почти у всех пациентов выявлялись антитела IgG-класса, что затрудняло интерпретацию при повсеместном инфицировании населения и не позволяло четко дифференцировать латентную инфекцию от активной. Индекс avidности IgG-антител также не имел достаточной доказательности, так как выработка антител зависит от многих факторов (возраста, сопутствующих заболеваний, силы иммунного ответа, давности течения воспалительного процесса и др.). Метод ПЦР крови также не давал положительных результатов при наличии характерных клинических проявлений и положительных результатов ИФА. Это можно объяснить тем, что герпесвирусная инфекция не носит генерализованного характера и органом-мишенью репликации является роговица. Поэтому в качестве биологического материала нами была исследована слеза (для выявления генетического материала ВПГ-1/2, ЦМВ, ВЭБ) и слюна (ВЭБ).

После использования данного комплекса диагностических мероприятий с включением клинического обследования (жалоб, эпидемиологического анамнеза, анамнеза заболевания, офтальмологического исследования) и сочетанного применения лабораторных методов удалось верифицировать герпесвирусную этиологию кератита, что позволило добиться непосредственного клинического эффекта при применении системной и местной противовирусной терапии.

Следующей задачей явилось закрепление долгосрочного эффекта от лечения и предотвращение рецидивов. Для этой цели мы заимствовали метод иммунореабилитации при ЦМВ-инфекции у детей с использованием рекомбинантного интерферона альфа-2b в виде ректальных свечей [11, 15–17].

Данная тактика позволила не только добиться положительных терапевтических эффектов непосредственно после лечения, при этом значительно улучшить результаты восстановления зрения, сократить сроки наступления клинического улучшения, но и уменьшить количество повторных эпизодов или полностью их предотвратить.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Maychuk Yu.F. *Herpesvirus diseases of the eye*. Smolensk: Farmagrafiks; 1997. (in Russian)
2. Kasparov A.A. *Ophthalmomogeres*. Moscow: Meditsina; 1994. (in Russian)
3. Malkhanov V.B., Zainutdinova G.H., Shevchuk N.E. The role of herpes infections in anterior endogenous uveitis and optimization of serological diagnostics. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012;(1):46–50. (in Russian)
4. Maychuk Yu.F., Pozdnyakov V.I., Pozdnyakova V.V. Complex therapy of severe inflammatory eye diseases using immunomodulators and specific treatment agents. *Medical technology*. 2010;FS-2007/020-y. (in Russian)
5. Shipulina O.Yu., Yatsyshina S.B. *L 125 Laboratory diagnostics of infectious diseases*. VG Akimkin, MG Tvorogova, eds. M.: Federal Budgetary Scientific Institution Central Research Institute of Epidemiology; 2020. 480 p. ISBN 978-5-9900432-0-6. (in Russian)
6. Khakhalin L.N. *Pathogenetic justification and principles of prevention and treatment of herpesvirus infections. Herpes: an unknown epidemic (pathogenesis, diagnosis, clinical picture, treatment)*. Pharmagrafiks. Smolensk; 1997. P. 32–57. (in Russian)
7. Okuno T., Hooper L.C., Ursea R., Smith J., Nussenblatt R., Hooks J.J., Hayashi K. Role of human herpes virus 6 in corneal inflammation alone or with human herpes viruses. *Cornea*. 2011;30(2):204–207. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181e2e9be

8. Anderson N., Buchan B., Ledebner N. Light microscopy, culture, molecular, and serologic methods for detection of herpes simplex virus. *J Clin Microbiol.* 2014;52:2–8.
9. Kerr J.R. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *Journal of clinical pathology.* 2019;72(10):651–658. doi: 10.1136/jclinpath-2019-205822
10. Tabbara K.F., Hyndiuk R., editors. *Infections of the Eye.* 2nd ed. Boston, MA: Little Brown & Co; 1996.
11. Vikulov G.Kh., Voznesensky S.L. Combination antiviral therapy in patients with severe herpes simplex: clinical and immunological features and quality of life assessment. *Infectious diseases.* 2019;17(4):79–91.
12. Malkhanov V.B. Chronic ophthalmic herpes: Abstract of a PhD thesis. Samara; 1997. 48 p. (in Russian)
13. Karazhas N.V., Malyshev N.A., Rybalkina T.N., et al. *Modern aspects of herpesvirus infection: epidemiology, clinical presentation, diagnostics, treatment, and prevention: guidelines.* M: Spetskniga; 2012. 128 p. (in Russian)
14. Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD002898. Published online. doi: 10.1002/14651858.CD002898.pub5
15. Malinovskaya V.V., Romantsov M.G. *Experimental and clinical studies of the use of recombinant alpha2b-interferon Viferon.* Moscow, 1997.
16. Randall R.E., Goodbourns S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J. Gen. Virol.* 2008;89:1–47.
17. Shulzhenko A.E., Zuikova I.N., Shchubelko R.V. Approaches to immunotherapy of recurrent herpes simplex. *Science of life and health.* 2014. (in Russian)
18. Reynaud C., Rousseau A., Kaswin G., M'garrech M., Barreau E., Labetoulle M. Persistent Impairment of Quality of Life in Patients with Herpes Simplex Keratitis. *Ophthalmology.* 2017;124(2):160–169.
19. Mikloska Z., Bosnjak L., Cunningham A.L. Immature monocyte-derived dendritic cells are productively infected with herpes simplex virus type 1. *J. Virol.* 2001;75:5958–5964.
20. Lobo A.-M., Agelidis A.M., Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: the host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. *Ocul Surf.* 2019;17(1):40–49. doi: 10.1016/j.jtos.2018.10.002
21. Hashido M., Lee F., Nahmias A.J. An epidemiologic study of herpes simplex virus type 1 and 2 infection in Japan based on type-specific serological assays. *Epidemiology and infection.* 1998;120(2):179–186.