

© Коллектив авторов, 2015
УДК 617.723-002

Г. М. Чернакова^{1, 2}
канд. мед. наук

Г. Ш. Аржиматова^{1, 3}
канд. мед. наук

Е. А. Клещева^{1, 2}
канд. мед. наук

Т. Б. Семенова²
докт. мед. наук

¹ Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

² ООО «Герпетический центр», Москва

³ Офтальмологическая клиническая больница, филиал № 1 ГКБ им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения, Москва

Офтальмогерпес: этиология, клиническая картина и перспективы терапии (литературный обзор)

В статье приведены современные данные о свойствах основных семи герпес-вирусов, способных вызывать воспаление тканей глаза человека. Рассмотрены особенности интраокулярной продукции, а также клинического течения офтальмоинфекции переднего сегмента глазного яблока при каждом герпес-вирусе. Освещены аспекты современной противовирусной терапии герпетических кератитов.

Ключевые слова: герпес-вирусы, кератит, кератопоеит, ганцикловир

Семейство *Herpesviridae* насчитывает более 100 представителей, из которых известно восемь патогенных для человека: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1 и ВПГ-2), вирус варицелла зостер (ВВЗ), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), герпес-вирусы человека 6-го, 7-го и 8-го типа (ГВЧ-6, ГВЧ-7, ГВЧ-8). Семь герпес-вирусов (кроме ГВЧ-8) рассматривают как этиологические факторы воспаления тканей глаза [1–5].

Все герпес-вирусы в той или иной степени обладают тропизмом к нервной ткани, клеткам кожи и слизистой оболочки, а также способностью проживать и размножаться в лейкоцитах и лимфоцитах. Для герпес-вирусов характерно латентное (скрытое) течение инфекции, которая может реактивироваться при определенных условиях [6, 7].

ВПГ-1, ВПГ-2 и ВВЗ объединены общими свойствами: «проживанием» в ядрах нейронов, способностью передвигаться анте- и ретроградно внутри аксонов, формированием пузырьковых (везикулезных) элементов в слизистой оболочке (в том числе и внутренних органов) и коже. Геномы всех трех вирусов имеют сходное строение с небольшими вариациями, определяющими, по-видимому, несколько разные типы клинических проявлений [1, 8]. ВПГ-1 и ВПГ-2,

как уже отмечалось в более ранних трудах, способны как к орофациальным, так и генитальным поражениям, современные публикации подтверждают этот факт [10, 11]. По данным литературы, в развитых странах отмечают тенденцию к росту числа случаев первичного герпетического кератита, обусловленного ВПГ-1 [9]. Возможно, что высокий уровень общественной гигиены и, как следствие, снижение вероятности заражения этим вирусом через слизистую оболочку рта в раннем детском возрасте ведут к смене «входных ворот» инфекции (эту роль начинает выполнять глазная поверхность). С другой стороны, на фоне эпидемии «генитального герпеса» растет удельный вес поражений глаз, обусловленных ВПГ-2 у детей, матери которых страдают хронической герпетической инфекцией [10, 11].

ВВЗ вызывает два разных по своим клиническим проявлениям заболевания — ветряную оспу и *Herpes Zoster* (опоясывающий лишай). У детей при ветряной оспе (остром инфекционном системном заболевании) может в 3–5 % наблюдаться поражение роговицы. После стихания клинической картины ветряной оспы, ВВЗ мигрирует в чувствительные ганглии, «оседая» в ядрах нейронов до момента возможной реактивации. Если реактивация ВВЗ произошла из тройничного узла с поражением его первой (глазной) ветви, то развивается так называемый *Herpes Zoster Ophthalmicus* — симптомокомплекс, включающий болевой синдром в соответствующей зоне иннервации и кожные вы-

Галина Мэлсовна Чернакова
e-mail: vernikov@mail.ru

сыпания [12–14]. Вероятность поражения глаз при этом составляет, по данным разных авторов, 7–50 %, что в пересчете на реальное количество населения земного шара составляет значительную цифру — до нескольких десятков миллионов человек [15].

Цитомегаловирус (ЦМВ) — герпес-вирус, инфицирование которым происходит от человека к человеку через секрет слюнных желез (основном месте его персистенции). Первичное инфицирование ЦМВ происходит или в бессимптомной форме, или в виде мононуклеозоподобного синдрома. Доля имеющих антитела к ЦМВ составляет в мировом масштабе от 45 % в развитых странах и до 100 % в развивающихся регионах — Африке, Южной Америке, Азии. Существенным фактом для офтальмологов является способность ЦМВ поражать клетки сетчатки, а также эпителий конъюнктивы и роговицы [16, 17].

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) поражает В-лимфоциты, но способен также инфицировать эпителиальные клетки, эпителий конъюнктивы и роговицы в частности [14]. Большинство взрослых имеют антитела к ВЭБ, встреча данного вируса и организма может протекать в виде острой системной инфекции (инфекционный мононуклеоз) или же быть бессимптомной [18]. В обоих случаях устанавливают скрытую инфекцию, при активизации которой наблюдают самые разные формы поражения органов и систем: пневмонию, гепатит, лимфаденопатию, нейтропению, эозинофилию, тромбоцитопению, кератоувеит [18].

Герпес-вирусы человека 6-го и 7-го типа (ГВЧ-6, ГВЧ-7) распространены повсеместно, являются этиологическими агентами внезапной экзантемы новорожденных, синдрома хронической усталости, кроме того, ассоциируются с тяжелыми инфекциями центральной нервной системы, гепатитом, пневмонитом [17]. Согласно сероэпидемиологическим данным, большинство детей 2–4 лет имеют антитела к этим вирусам [2].

Кератит — доминирующая форма герпетической инфекции глаз, что обусловлено рядом предрасполагающих факторов. Во-первых, гистологическими особенностями роговицы: в норме в ней отсутствуют кровеносные и лимфатические сосуды, что затрудняет контроль со стороны иммунной системы, а также, безусловно, снижает скорость «развертывания» противовирусной защиты [1]. Во-вторых, известно, что ВПГ используют нейроны чувствительных ганглиев и как место пребывания, и как транспорт-

ную структуру [5]. Эти факты, наряду с высокой плотностью нервных окончаний в слоях роговицы, создают предпосылки для локального накопления вирусных частиц и, соответственно, для развития герпетического кератита при определенных условиях [6, 9, 14, 19]. Еще в 1976 г. году С. R. Dawson и В. Togni впервые показали, что ВПГ-кератит является причиной «номер один» роговичной слепоты [5]. В настоящее время ВПГ лидирует как этиологический фактор развития роговичного изъязвления. По расчетным данным Farook и Sukla, сделанным на основании статистических отчетов ВОЗ (2008), в мире ежегодно регистрируют в среднем до 1,5 млн новых случаев кератита, обусловленного ВПГ.

Доминирующая форма поражения роговичного эпителия — так называемые древовидные язвы с округлыми утолщениями («луковицами») на концах разветвлений — патогномный признак поражения роговицы ВПГ. До настоящего времени морфогенез этих фигур не совсем ясен. Ранее считалось, что своеобразный вид поражений обусловлен дихотомическим делением роговичных нервов [1]. Метод бесконтактной фоторегистрации изменений роговицы при большом увеличении с использованием раствора флюоресцеина натрия и бенгальского розового позволил Н. Tabery (2009) сделать вывод, что древовидные фигуры в поверхностных слоях роговицы формируются путем слияния больших и малых «очагов». Последние, по мнению автора, возникают одновременно и представляют собой зоны цитопатического эффекта ВПГ на эпителиальные клетки. Использование раствора флюоресцеина натрия выявило его диффузию сквозь дефекты эпителия к строме, что говорит об альтерации глубоких слоев даже при поверхностных поражениях. Торпидность течения легких, на первый взгляд, поражений эпителия может быть отчасти объяснена этим наблюдением. В этой связи интересны результаты экспериментальных работ Wuest и Carr (2010), показавших, что инфицированные ВПГ эпителиальные клетки запускают процесс формирования «патологических» лимфатических и кровеносных сосудов, растущих в глубокие слои стромы. Можно предположить, что в роговице человека при герпетическом кератите происходят аналогичные события, и новообразованные лимфатические сосуды служат своего рода «каналом» для вирусной инвазии в глубь стромы и далее.

Кератит на фоне *Herpes Zoster Ophthalmicus* (HZO) обусловлен локальным размножением ВВЗ, причем вирус попадает в ткани глаза по

веточкам назоцилиарного нерва (длинным цилиарным нервам) и начинает активно размножаться в тканях глаза [3]. По мнению ведущих отечественных офтальмологов, поражение роговицы ВВЗ может иметь сходные клинические проявления с таковым при ВПГ: наблюдают точечные, древовидные, стромальные поражения, а также сочетания поражений роговицы с воспалением сосудистой оболочки (кератоувеиты) [1, 3, 12]. Древовидный кератит при поражении ВВЗ отличается меньшей выраженностью терминальных «луковиц» на концах разветвлений. Laflamme (1976 г.) и Partamiam (1981 г.) предположили, что при *HZO* возможна коинфекция ВПГ (как причина кератита) и ВВЗ (как причина кожных поражений). Существенным в случае кератоувеита при *HZO* (вне зависимости от возраста и тяжести кожных высыпаний) является настороженность офтальмолога в плане «исподволь» начинающегося воспаления структур сосудистой оболочки, грозящего в дальнейшем серьезными постувеальными осложнениями (секторальная атрофия радужки, окклюзия зрачка, вторичная глаукома и прочее). В литературе описаны также случаи так называемого «*zoster sine herpete*» — болевого синдрома без кожных высыпаний, обусловленного реактивацией ВВЗ, следствием таких состояний также могут быть воспалительные процессы в глазном яблоке [1, 20, 21], поэтому отсутствие кожных высыпаний не должно быть основанием исключения диагноза *Herpes Zoster Ophthalmicus*.

Доминирующими формами поражения глаз при ВЭБ-инфекции, по литературным данным, являются оптический неврит и хориоретинит, хотя этот вирус может играть определенную роль и при увеитах, особенно в качестве коинфекции с другими герпес-вирусами [14]. В небольшой доле наблюдений ВЭБ выделяется у пациентов без признаков воспаления в роговице, поэтому говорить о доказанном ВЭБ-кератите возможно в тех ситуациях, когда обнаруживают повышенные количества вируса или повышение соответствующих классов антител в сыворотке крови [14]. Кератит, как самостоятельную форму реактивации хронической инфекции ВЭБ, у 4 пациентов впервые описала Элис Матоба в 1986 г. R. Sundmacher приводит доказанный случай интерстициального кератита при реактивации хронической ВЭБ-инфекции [22]. Ямамото (2008) выделил ДНК ВЭБ из влаги передней камеры у 16 из 55 пациентов при увеитах без иммунодефици-

та, что может свидетельствовать о вероятной роли этого вируса в развитии интраокулярного воспаления.

ЦМВ известен практикующим офтальмологам как причина цитомегаловирусного ретинита у иммунокомпрометированных лиц, но в последнее время настораживает большое число сообщений, описывающих поражение этим вирусом эндотелия роговицы [7, 12, 16, 17]. Впервые в зарубежной литературе цитомегаловирусный эндотелиит как нозологическую форму описал R. Sundmacher (1981) — у новорожденного с внутриутробной инфекцией, вызванной ЦМВ. ЦМВ-эндотелиит проявляется отеком роговицы преимущественно в задних отделах, формированием «монетовидных» роговичных преципитатов, в части случаев — передним увеитом, офтальмогипертензией. Вероятность ведущей роли ЦМВ возрастает при клинически торпидном к кортикостероидам течении увеита. Тем не менее, синдром «вирусного эндотелиита» нельзя отнести к патогномичным признакам поражения именно ЦМВ, его также наблюдают при инфекции ВПГ, ветрянки-зостер и эпидемического паротита [23]. R. Sundmacher не исключает роль ЦМВ в развитии синдрома Позднера–Шлоссмана [22]. Г. И. Кричевская и соавт. (2000) исследовали роль активной ЦМВ-инфекции при воспалительной патологии у взрослых и детей. У взрослых в 18 % случаев серологическими методами была подтверждена реактивация ЦМВ-инфекции, причем в 1/3 случаев отмечали заинтересованность роговицы.

Роль ГВЧ-6 и ГВЧ-7 в развитии воспалительной офтальмопатологии в настоящее время активно обсуждается [2]. Имеются сообщения о роли ГВЧ-6 в развитии СПИД-ассоциированного ретинита, увеита, кератита и оптической нейропатии [17, 24]. Несмотря на то, что персистенция ГВЧ-6 может происходить в клетках крови — лейкоцитах, моноцитах, Т-лимфоцитах, S. Sugita и соавт. предполагают, что источником реактивации ГВЧ-6 при интраокулярном воспалении являются собственно клетки сосудистой оболочки или сетчатки, а не гематогенный занос ГВЧ-6 [24]. ГВЧ-6 может быть причиной как переднего увеита, так и эндофтальмита, а также самостоятельной причиной (или в паре с ВПГ) инфекционного кератита, что подтверждают и современные работы отечественных авторов [22]. Е. А. Миронкова и соавт. полагают, что ГВЧ-6 может являться причиной тяжелых язвенных поражений роговицы, а также быть фактором, оказывающим не-

гитивное влияние на прозрачное приживление роговичного трансплантата [2]. S. Sugita и соавт. указывают, что ГВЧ-6 способен персистировать в клетках пигментного эпителия с развитием клинической симптоматики [24]. Н. Yokogawa и соавт. приводят случай эндотелиита при инфекции ЦМВ и ГВЧ-6, отмечая при этом положительный эффект от местного применения ганцикловира в виде 0,15 % глазного геля и системного ацикловира внутрь [17]. В 2010 г. Т. Ipoie и соавт. впервые описали клинический случай эндотелиита, вероятной причиной которого был ГВЧ-7 [23]. Авторы сообщили о значительном снижении количества ГВЧ-7 во влаге передней камеры, а также о купировании симптомов на фоне местного применения ганцикловира в виде 0,15 % геля.

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что при размножении герпес-вирусов в роговице наблюдаются широкий спектр клинических форм: поверхностных — эрозии и язвы переднего эпителия, глубоких — с вовлечением стромы и эндотелия, очаговых — единичных и мультифокальных. Кроме того, площадь поражения, его локализация и форма также могут значительно варьировать. Практикующего офтальмолога такое разнообразие видов герпес-вирусных кератитов ставит в затруднительное положение, так как при отсутствии древовидного поражения кератит часто расценивается как бактериальный, травматический или даже, при невнимательном осмотре, — как конъюнктивит.

Несмотря на возросший в последние годы потенциал диагностических возможностей для выявления герпес-вирусной инфекции в короткие сроки, иммуофлуоресцентный метод, полимеразная цепная реакция в реальном времени, проточная флуометрия — эти современные методики доступны, как правило, для пациентов крупных офтальмологических центров. Однако на уровне поликлинического звена провести лабораторную диагностику инфекционного процесса, особенно в короткие сроки, зачастую не представляется возможным. Неверный клинический диагноз ведет к назначению антибактериальной, противовоспалительной, слезозаместительной или иной терапии, что, в лучшем случае, не приводит к излечению, а в худшем — к быстрому прогрессированию кератита. Все это, в большинстве случаев, заставляет назначать противовирусную терапию *ex juvantibus*. Такой подход оправдывает себя хотя бы тем, что, согласно данным масштабного ретроспективного анализа причин кератитов МНИИ им. Гельм-

гольца (1978–2007 гг.), герпетическая природа процесса стоит на первом месте. Если клиническая картина кератита определяется размножением герпес-вирусов, то в течение 1–3 сут от эмпирической терапии противовирусными средствами (аналогами нуклеозидов) следует ожидать значительной положительной динамики [25].

Аналоги нуклеозидов — вещества, имеющие химическое подобие с естественными нуклеозидными основаниями. Это сходство способствует их быстрому проникновению через мембраны клеток. Далее внутри «больной» клетки аналог нуклеозида превращается в активное вещество (трифосфат), блокирующее синтез вируса. Для здоровой клетки роговицы аналог нуклеозида достаточно инертен, так как образование активной формы протекает с участием ферментативной системы вируса. Одним из таких препаратов является ганцикловир, подавляющий размножение всех семи герпес-вирусов, включая не только ВПГ-1 и ВПГ-2, но и ВВЗ, ЦМВ, ВЭБ и ГВЧ-6 и ГВЧ-7 [25].

Ганцикловир более активен, чем первый аналог нуклеозида — ацикловир [25]. Возможно, это и позволяет использовать его в офтальмологической практике в гораздо более низкой концентрации — 0,15 % (против 3 %). Как следствие, снижается риск токсических кератопатий [25]. Ганцикловир быстро проникает в пораженные ткани в количестве, в десятки раз превышающем среднюю эффективную дозу для ВПГ (эффективная доза — доза вещества, необходимая для подавления 50 % вирусной популяции).

Герпес-вирусы способны размножаться в любых органах и тканях, поэтому глазное яблоко можно рассматривать как одну из гистологических «мишеней» этих политропных микроорганизмов. При этом, однако, необходимо помнить, что глаз — уникальный в иммунологическом смысле орган, так как здесь действуют законы сдерживания воспалительных процессов для сохранения прозрачности оптических сред и реализации основной функции органа зрения — получения и проведения зрительной информации. Иными словами, герпес-вирусы, стремясь попасть в глаз, достигают заведомо иммуносупрессивной среды, где начинают активно реплицироваться, обладая колоссальным деструктивным потенциалом [7, 19, 26]. Перед офтальмологом в этой ситуации стоят две задачи — быстро распознать «лицо» вирусной инфекции и безотлагательно начать активную и адекватную противовирусную терапию.

Литература

1. Каспаров А. А. Офтальмогерпес. М.: Медицина, 1994.
2. Миронкова Е. А., Демкин В. В., Слепова О. С. и др. Диагностика и роль ВГЧ-6 инфекции при кератопластике высокого риска // Рос. офтальмол. журн. 2012. № 3. С. 30–34.
3. Олиневич В. Б., Зиангирова Г. Г. Эмбриогенез и структурно-функциональные особенности нервов роговицы в норме и при патологии // Вестн. офтальмол. 2004. № 120 (4). С. 47.
4. Alfawaz A. Cytomegalovirus-related corneal endotheliitis: A review article // Saudi. J. Ophthalmol. 2013 (January). Vol. 27(1). P. 47–49.
5. Dawson C. R., Togni B. Herpes simplex eye infections: clinical manifestations, pathogenesis and management // Surv. Ophthalmol. 1976 (Sep-Oct). Vol. 21(2). P. 121–135.
6. Shimomura Y., Higaki S. The kinetics of herpes virus on the ocular surface and suppression of its reactivation // Cornea. 2011 (Oct). Vol. 30. (Suppl. 1). P. 3–7.
7. Suzuki T., Hara Y., Uno T., Ohashi Y. DNA of cytomegalovirus detected by PCR in aqueous of patient with corneal endotheliitis after penetrating keratoplasty // Cornea. 2007. Vol. 26. P. 370–372.
8. Kinchington P. R., Leger A. J. St., Guedon G., Hendricks R. L. Herpes simplex virus and varicella zoster virus, the house guests, who never leave // Herpesviridae. 2012. Vol. 3 (1). P. 5 [PubMed: 22691604].
9. Gelderen B. E., Lelij A., Treffers W. F., Gaag R. Detection of herpes simplex virus type 1, 2 and varicella zoster virus DNA in recipient corneal buttons // Brit. J. Ophthalmol. 2000. Vol. 84. P. 1238–1243.
10. Семенова Т. Б., Молочков В. А. Генитальный герпес. Клиника, диагностика, лечение и профилактика: Учеб. пособие для врачей. М., 2005.
11. Gupta R., Warren T., Wald A. Genital herpes // Lancet. 2007. Vol. 370 (9605). P. 2127–2137.
12. Майчук Ю. Ф. Клинические формы и лечение кератитов, вызываемых вирусом варицелла-зостер // Вестн. офтальмол. 2003. № 6. С. 35–38.
13. Liesegang T. J. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity // Ophthalmology. 2008 (Feb). Vol. 115 (2). P. 3–12.
14. Ongkosuwito J. V., Allegondj L., Bruinenberg M. et al. Increased presence of Epstein-Barr virus DNA in ocular fluid samples from HIV negative immunocompromised patients with uveitis // Brit. J. Ophthalmol. 1998. Vol. 82. P. 245–251.
15. Ragozzino M. W., Melton L., Kurland L. T. Population-based study of herpes zoster and its sequelae // Medicine (Baltimore). 1982. Vol. 61. P. 310–316.
16. Koizumi N., Yamasaki K., Kawasaki S. Cytomegalovirus in aqueous humor from an eye with corneal endotheliitis // Amer. J. Ophthalmol. 2006. Vol. 141. P. 564–565.
17. Yokogawa H., Kobayashi A., Yamazaki N., Sugiyama K. Identification of cytomegalovirus and human herpesvirus-6 DNA in a patient with corneal endotheliitis // Jpn. J. Ophthalmol. 2013 (Mar). Vol. 57(2). P. 185–190.
18. Corssmit E. P., Leverstein-van Hall M. A., Portegies P., Bakker P. Severe neurological complications in association with Epstein-Barr virus infection // J. Neurovirol. 1997 (Dec). Vol. 3(6). P. 460–464.
19. Robert P. Y., Traccard I., Adenis J. P. et al. Multiplex detection of herpesviruses in tear fluid using the «stair primers» PCR method: prospective study of 93 patients // J. med. Virol. 2002 (Apr). Vol. 66 (4). P. 506–511.
20. Аржиматова Г. Ш., Чернакова Г. М., Серова Н. К. и др. Клинический случай двустороннего оптического неврита вирусной этиологии // В сб.: Труды науч.-практич. нейроофтальмол. конф. «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». М., 2014. С. 11–14.
21. Mello V. B., Foureaux E. C., Porto F. B. Herpes zoster optic neuritis // Int. Ophthalmol. 2011 (Jun). Vol. 31 (3). P. 233–236.
22. Sundmacher R. Color Atlas of Eye Herpetic Disease // Springer. 2009. P. 183.
23. Inoue T., Kandori M., Takamatsu F. et al. Corneal endotheliitis with quantitative polymerase chain reaction positive for human herpesvirus 7 // Arch. Ophthalmol. 2010 (Apr). Vol. 128 (4). P. 502–503.
24. Sugita S., Shimizu N., Watanabe K. et al. Virological analysis in patients with human herpes virus 6-associated ocular inflammatory disorders // Inv. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. (Jul 12). Vol. 53 (8). P. 4692–4698.
25. 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 (Jul). Vol. 37 (7). P. 654–660.
26. Кочергин С. А., Чернакова Г. М., Клещева Е. А., Мезенцева М. В. Значение полимеразной цепной реакции в диагностике вирусных микст-инфекций глаз // В сб.: Научные труды «IX Всероссийская школа офтальмологов». М., 2010. С. 185–186.

G. M. Chernakova^{1,2}, G. Sh. Arzhimatova^{1,3}, E. A. Kleshcheva^{1,2}, T. B. Semenova²
Ophthalmoherpes: etiology, clinical features and therapy perspectives

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Studies, Moscow

²Herpetic Center, Moscow; ³Moscow Eye Hospital, Moscow

The article presents the current data on seven human herpesviruses (HHV), capable for eye tissue inflammation. Intraocular production and clinical manifestations in anterior segment for each herpes virus are highlighted. Modern aspects of antiviral therapy in herpetic keratitis are discussed.

Key words: herpesviruses, keratitis, keratouveitis, Ganciclovir