

Полимеразная цепная реакция в практике ведения пациентов с офтальмогерпесом переднего отдела глаза: сравнительное исследование эффективности клинического применения



Г.М. Чернакова

ООО «Герпетический центр»
ул. Гримау, 10а, стр. 2, Москва, 117292, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(3):630–637

Целью данной публикации является информирование врачей-офтальмологов о высокой клинической информативности ПЦР при офтальмогерпесе переднего отдела глаза. **Пациенты и методы.** Под нашим наблюдением за период с 2013 по 2021 г. находились 172 пациента с офтальмогерпесом переднего отдела глаза, группу сравнения составили здоровые добровольцы ($n = 28$). Выявление ДНК семи герпесвирусов (ВПГ-1, 2, ВВЗ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, ВГЧ-7) в слезе, слюне, сыворотке крови и моче проводили методом ПЦР с флуоресцентной детекцией результатов по конечной точке (формат «Flash») в качественной и количественной модификации до и на фоне системной противовирусной терапии в повышенных суточных дозировках (3 г валацикловира / 1,5 г фамцикловира). **Результаты.** В группе пациентов наблюдалась продукция герпесвирусов со следующей частотой: от 2,7 до 15,2 % в слезе, до 30,4 % в слюне, от 6 до 20,1 % в моче, и реже всего ДНК герпесвирусов выявлялась в сыворотке крови. Проведенный сравнительный анализ показал достоверность различий в распределении частот продукции ДНК герпесвирусов между здоровыми и пациентами. В 61 % случаев клиническая манифестация офтальмогерпеса сопровождается детекцией 2-х и более герпесвирусов. Системная противовирусная терапия в повышенных дозах к 28-му дню наблюдения приводит к сокращению доли пациентов, продуцирующих ДНК герпесвирусов и к редукции клинических симптомов. **Выводы.** Офтальмогерпес переднего отдела глаза является микст-герпетическим воспалительным заболеванием глаза, при котором метод ПЦР выявляет первичную вирусную нагрузку в биологических секретах и позволяет проводить контроль эффективности проводимой системной противовирусной терапии.

Ключевые слова: офтальмогерпес, герпетический кератит, ПЦР, герпесвирусы, валацикловир, фамцикловир, аналоги нуклеозидов

Для цитирования: Чернакова Г.М. Полимеразная цепная реакция в практике ведения пациентов с офтальмогерпесом переднего отдела глаза: сравнительное исследование эффективности клинического применения. *Офтальмология.* 2022;19(3):630–637. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-630-637>

Прозрачность финансовой деятельности: Автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Polymerase Chain Reaction in the Management of Patients with Anterior Ophthalmoherpes: a Comparative Study of the Effectiveness of Clinical Use

G.M. Chernakova

Herpesclinic

Grimau str. 10A, bld. 2, Moscow, 117292, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):630-637

Patients and methods. We observed 111 patients with various forms of prolonged herpetic keratitis and inflammatory ENT pathology. All patients underwent a study of biological secretions (tear, saliva, blood and urine) for the presence of DNA of herpetic viruses by PCR, systemic antiviral therapy was prescribed. All patients underwent a standard otolaryngological examination, CT scan of the paranasal sinuses (if necessary), microbiological study of nasopharynx swabs. Local therapy of herpetic keratitis included anti-inflammatory and antibacterial components. **Results and discussion.** Isolated sinus inflammation occurred in 59 % of cases (65 patients), in 38 % of cases (42 patients) there were variants of combinations of sinus inflammation (sinusitis, sphenoiditis, pansinusitis). In 24 % of those included in the study ($n = 27$), during examination, in addition to the presence or absence of sinusitis, chronic tonsillitis was determined. In 30 % of cases (more often than in other secrets), herpetic viruses were detected in saliva, coccal flora dominated in swabs from the nasopharynx. A marked reduction in ophthalmological symptoms correlated with start of ENT therapy. **Conclusions.** This clinical and laboratory study showed a close pathogenetic relationship of anterior ophthalmic herpes and concomitant inflammatory pathology of the paranasal sinuses and oropharynx. Active etiotropic therapy of sinusitis and tonsillitis promotes short-term reduction of ophthalmic symptoms.

Keywords: herpetic keratitis, sinusitis, sinusitis, tonsillitis, herpesviruses, PCR, Miramistin, Okomistin

For citation: Chernakova G.M. Polymerase Chain Reaction in the Management of Patients with Anterior Ophthalmoherpes: a Comparative Study of the Effectiveness of Clinical Use. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):630-637. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-630-637>

Financial Disclosure: The author has no financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

До недавнего времени в офтальмологической практике наиболее прочные позиции в диагностике офтальмогерпеса занимали исключительно методы иммунофлюоресценции и иммуноферментный анализ [1–6]. После открытия и внедрения в медицинскую практику в других специальностях, и в офтальмологии в том числе, принципиально нового метода выявления ДНК и РНК вирусов — полимеразной цепной реакции (ПЦР) возможность получать ценную лабораторную информацию при подозрении на офтальмогерпес существенно выросла [7–13]. Несмотря на значительное время использования ПЦР при герпетических проблемах глаз и немалое количество публикаций на данную тему, обобщения опыта по результатам скринингового сравнительного исследования на все патогенные для тканей глаза герпес-вирусы пока не было опубликовано.

Целью данной публикации является информирование врачей-офтальмологов о высокой клинической информативности ПЦР при офтальмогерпесе переднего отдела глаза (на основании собственного опыта) как при уточнении этиологии данного состояния, так и при определении эффективности проводимой системной противовирусной терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим динамическим наблюдением за период с 2013 по 2021 г. находились 172 пациента с офтальмогерпесом переднего отдела глаза, в качестве группы

сравнения привлекались здоровые добровольцы (без признаков воспалительной офтальмопатологии и острых инфекционных заболеваний). В качестве материала для ПЦР-исследования на наличие ДНК следующих герпесвирусов: вируса простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ), вируса варицелла-зостер (ВВЗ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ), вирусов герпеса человека 6 и 7 типа (ВГЧ-6, ВГЧ-7) — использовали пробы четырех биологических секретов: соскоба с конъюнктивы («слеза»), соскоба с эпителия щеки («слюна»), венозной крови («кровь») и уретральной порции мочи («моча»). Были определены следующие клинические формы офтальмогерпеса: у 37 пациентов — эпителиальный кератит, у 43 — стромальный кератит с изъязвлением, у 44 — стромальный кератит без изъязвления и у 48 — кератоувеит. Средние сроки наличия жалоб у данной выборки составили $69,3 \pm 4,6$ дня («затяжное» течение).

Жалобы и симптомы фиксировали при проведении стандартного офтальмологического обследования (визометрия, пневмотонометрия, биомикроскопия) до, на фоне терапии и в конце терапии офтальмогерпеса. ПЦР-исследование выполняли до начала терапии и в период от 21 до 28 дня после этого момента. Все исследования проводились в лаборатории ООО «МедЮтас» (заведующая лабораторией кандидат биологических наук Елена Витальевна Коваленко) по соглашению с ООО «Герпетический центр» г. Москвы (главный

G.M. Chernakova

Contact information: Chernakova Galina M. chernakova111@yandex.ru

Polymerase Chain Reaction in the Management of Patients with Anterior Ophthalmoherpes...

врач — доктор медицинских наук, профессор Татьяна Борисовна Семенова). Выявление ДНК герпесвирусов в биологических секретах проводили методом ПЦР с флуоресцентной детекцией результатов по конечной точке (формат «Flash») в качественной и количественной модификации (реагенты предоставлены НПФ «ДНК-технология» и ООО «Изоген», Россия).

Местная терапия острого периода включала инстилляцию противовирусного препарата «Офтальмоферон» (ЗАО «Фирн-М», Россия) 6 раз в день, нестероидного противовоспалительного препарата «Броксинак» («Сентисс», Швейцария) 2 раза в день, мидриатиков 1–3 раза в день каждый час, при очевидной редукции симптомов воспаления кратность всех инстилляций постепенно сокращали. Корнеопротекторная терапия была представлена препаратом «ХИЛОПАРИН-КОМОД®» («Урсафарм Арцнаймиттель ГмбХ», Германия) в комбинации с гелем, содержащим 5 % декспантенол — «Корнерегель» («Бауш Хелс», Германия). Выбор корнеопротектора в инстилляциях был обусловлен доказанными противовирусными свойствами гепарина в составе препарата

«ХИЛОПАРИН-КОМОД®» [14, 15]. Системная противогерпетическая терапия включала пероральное использование селективных аналогов нуклеозидов: ацикловира, валацикловира и фамцикловира в повышенных суточных дозировках. У большинства участников исследования (за исключением индивидуальных вариантов) схема системной противовирусной терапии была следующей: стартовая терапия — фамцикловир 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней, далее (поддерживающая) валацикловир в дозе 1 г 3 раза в сутки в течение 10 дней, далее — валацикловир в дозе 1 г в сутки 2 раза в сутки в течение 10 дней, далее в дозе 500 мг 2 раза в день 10 дней. Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью программы SPSS 23-й версии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее количество выполненных исследований составило 4128 (пациенты) и 672 (здоровые), всего было проведено 4800.

В группе пациентов наблюдалась продукция герпесвирусов во всех биологических секретах — слезе,

Таблица 1. Распределение положительных и отрицательных (да/нет) результатов детекции ДНК герпесвирусов (ПЦР) в группе пациентов (4128 исследований)

Table 1. Distribution of positive and negative (yes/no) results of herpesviruses DNA detection (PCR) in patients (4128 studies)

Биологические секреты / Media	ВПГ, да/нет / HSV, pos/neg	ВВЗ, да/нет / VZV, pos/neg	ВЭБ, да/нет / EBV, pos/neg	ЦМВ, да/нет / CMV, pos/neg	ВГЧ-6, да/нет / HHV-6, pos/neg	ВГЧ-7, да/нет / HHV-7, pos/neg	Всего, да/нет / Total, pos/neg
Слез / Tear	15/157	30/142	25/147	5/167	25/147	10/162	110/922
%	8,9/91,3	17,4/82,6	14,5/85,5	2,9/97,1	14,5/85,5	5,8/91,2	10,6/89,5
Слюна / Saliva	22/150	16/156	52/120	5/167	57/115	32/140	184/848
%	12,8/87,2	9,3/90,7	30,2/69,8	2,9/97,1	33,1/66,9	18,6/81,4	17,8/82,2
Кровь / Serum	5/167	2/170	1/171	0/172	6/166	3/169	17/1015
%	2,9/97,1	1,2/98,8	0,6/99,4	-	3,5/96,5	1,7/98,3	1,65/98,35
Моча / Urine	23/149	17/155	11/161	15/157	36/136	22/150	124/908
%	13,4/86,6	9,9/90,1	6,4/93,6	8,7/91,3	20,9/71,1	12,8/87,2	12/88
Итого / Total	65/623	65/623	89/599	25/663	124/564	67/621	435/3693
%	9,4/90,6	9,4/90,6	13/87	3,6/96,4	18/82	9,7/90,3	10,5/89,5

Таблица 2. Распределение положительных и отрицательных (да/нет) результатов ПЦР-исследований, выполненных в группе здоровых (672 исследования)

Table 2. Distribution of positive and negative (yes/no) results of PCR studies in a group of healthy (672 studies)

Биологические секреты / Media	ВПГ, да/нет / HSV, pos/neg	ВВЗ, да/нет / VZV, pos/neg	ВЭБ, да/нет / EBV, pos/neg	ЦМВ, да/нет / CMV, pos/neg	ВГЧ-6, да/нет / HHV-6, pos/neg	ВГЧ-7, да/нет / HHV-7, pos/neg	Всего, да/нет / Total, pos/neg
Слез / Tear	0/28	0/28	0/28	0/28	0/28	0/28	0/168
%	-	-	-	-	-	-	-
Слюна / Saliva	2/26	1/27	7/21	0/28	3/25	2/26	15/153
%	7,1/92,9	3,6/96,4	25/75	-	10,7/89,3	7,1/92,9	8,9/91,1
Кровь / Serum	1/27	0/28	0/28	0/28	0/28	0/28	1/167
%	3,6/96,4	-	-	-	-	-	0,6/99,4
Моча / Urine	1/27	1/27	0/28	0/28	1/27	2/26	5/163
%	3,6/96,4	3,6/96,4	-	-	3,6/96,4	7,1/92,9	3/97
Итого / Total	4/108	2/110	7/105	0/112	4/108	4/108	21/651
%	3,6/96,4	1,8/98,2	6,25/93,75	-	3,6/96,4	3,6/96,4	3/97

слюне, крови и моче со следующей частотой: от 2,7 до 15,2 % в слезе, до 30,4 % в слюне, от 6 до 20,1 % в моче, и реже всего ДНК герпесвирусов выявлялась в сыворотке крови (табл. 1).

В группе здоровых (табл. 2) ни в одном случае не определялась ДНК герпесвирусов в слезной жидкости. В сыворотке крови ни в одном случае не наблюдалась вирусемия (за исключением ДНК ВПГ у одного добровольца). Здоровые в низком проценте случаев продуцируют герпесвирусы в слюне и еще реже в моче — ВПГ, ВГЧ-6 и ВГЧ 7-го типа.

В отношении продукции отдельных вирусов примечательно, что здоровые вообще не продуцируют ЦМВ (ни в одном секрете), тогда как продукция данного вируса у пациентов с офтальмогерпесом наблюдается, хотя и в невысоком проценте. Это свидетельствует о том, что ЦМВ можно отнести к вероятным биомаркерам активного воспаления в переднем отделе глаза.

Для дальнейшего анализа общее количество полученных положительных результатов в группе пациентов (435 результатов) было соотнесено с количеством обследованных (172 человек). Количество положительных результатов вдвое превышает количество обследованных, что связано с тем, что у каждого обследованного было более одного положительного результата. В действительности все обследованные пациенты разделились на три группы в зависимости от полученных вариантов анализов (рис. 1).

Проведенный сравнительный анализ со 100 % убедительностью (значимость 0,000) показал достоверность различий в распределении частот продукции между здоровыми и пациентами (критерий Манна — Уитни для независимых выборок). Факт отсутствия продукции вирусов у пациентов с типичным анамнезом и клинической картиной офтальмогерпеса у 4 человек при первичном ПЦР-обследовании можно объяснить как биологией некоторых интрацеллюлярных герпесвирусов (например, ВЭБ), так и влиянием предшествующей системной терапии¹.

Для определения удельного веса совокупной продукции каждого вируса и сравнения частот их выявления



Рис. 1. Удельный вес моно- и микст-продукции герпетических вирусов в группе пациентов с офтальмогерпесом переднего отдела глаза

Fig. 1. The proportion of mono- and mixed production of herpetic viruses in the group of patients with anterior ophthalmic herpes

между здоровыми и пациентами был проведен еще один сравнительный статистический анализ, учитывающий продукцию того или иного вируса вне зависимости от биологического секрета. Например, у пациента С. выявлены ДНК ВПГ в слезе, слюне и моче и ДНК ВЭБ в слюне — в данном анализе он будет учитываться как пациент, продуцирующий ВПГ, и ВЭБ. Аналогично и здоровый, продуцирующий ВГЧ-6 в двух биологических секретах, будет учтен как продуцирующий ВГЧ-6. При таком учете множественной продукции герпесвирусов от каждого пациента различия в продукции между пациентами с офтальмогерпесом и здоровыми становятся очевидными (табл. 3, рис. 2).

Результаты сравнительного анализа совокупной продукции подтверждают статически достоверную разницу между здоровыми и пациентами с офтальмогерпесом переднего отдела глаза по продукции ДНК пяти герпетических вирусов методом ПЦР (критерий Манна — Уитни для независимых выборок), имеется тенденция к различиям по продукции ВГЧ-7.

При попытке выявить взаимосвязь между продукцией определенного вируса (вирусов) и развитием определенной (эпителиальной или стромальной) формы герпетического кератита нами не было получено статистического подтверждения данной гипотезы (таблица 4, критерий χ -квадрат, проверка связи между номинальными

¹ Кицак В.Я. Вирусные инфекции у беременных: патология плода и новорожденных. Информационно-методическое пособие. Новосибирск: Вектор-Бест, 2004. 84 с.

Таблица 3. Сравнение совокупной продукции ДНК герпетических вирусов у пациентов ($n = 172$) и здоровых ($n = 28$)

Table 3. Comparison of the total DNA production of herpetic viruses in patients ($n = 172$) vs healthy ($n = 28$)

Группы / Groups	ВПГ, да/нет / HSV, pos/neg	ВВЗ, да/нет / VZV, pos/neg	ВЭБ, да/нет / EBV, pos/neg	ЦМВ, да/нет / CMV, pos/neg	ВГЧ-6, да/нет / HHV-6, pos/neg	ВГЧ-7, да/нет / HHV-7, pos/neg
Здоровые / Healthy	3/25	2/26	5/23	0/28	3/25	4/24
% детекции / % detection	10,7	7,1	17,8	-	10,7	14,3
Пациенты / Patients	49/123	51/121	71/102	22/150	87/85	49/123
% детекции / % detection	28,5	29,6	41,3	12,8	50,6	28,5
Значимость различий (p) / Significance of differences (p)	0,047	0,013	0,018	0,045	0,000	0,115



* $p \leq 0,05$ (критерий Манна — Уитни для независимых выборок)

Рис. 2. Совокупная продукция герпетических вирусов во всех средах (метод ПЦР) в группах здоровых и пациентов ($n = 172$, $p \leq 0,05$ (критерий Манна — Уитни для независимых выборок))

Fig. 2. Total production of herpetic viruses by PCR in all media in patients vs healthy ($n = 172$, $p \leq 0,05$ (Mann-Whitney test for independent samples))

переменными, $p \geq 0,05$). Аналогично не было получено подтверждения взаимосвязи между моно- и микст-продукцией вирусов и развитием той или иной формы кератита, из чего можно заключить, что клиническая манифестация офтальмогерпеса переднего отдела глаза вне зависимости от его формы (поверхностный кератит, глубокий кератит, кератоувеит) обусловлена системной продукцией герпетических вирусов, что однозначно является основанием для применения повышенных доз системной терапии аналогами нуклеозидов при любой форме поражения роговицы.

Мы наблюдали следующую динамику жалоб на фоне применения системной противовирусной терапии в трех периодах (рис. 3) — от первичной интенсивности уже к 7–14-му дню критически снижалась частота болевых ощущений, чувства инородного тела, светобоязни и слезотечения, что с учетом длительности существования жалоб у рассматриваемого контингента (средние сроки $69,3 \pm 4,6$ дня) можно отнести за счет клинического эффекта системной противовирусной и местной патогенетической терапии. К 28-му дню лишь в небольшом проценте случаев сохранялись редкие болевые ощущения слабой интенсивности (в большей степени связанные с роговичным ксерозом), слабая светобоязнь

и слезотечение. Такая жалоба, как чувство «онемения» глаза, обусловленное извращением нервной чувствительности веточек тройничного нерва, имеет тенденцию к полной редукции в сроки до 14 дней от начала терапии.

Динамика объективных симптомов на фоне применения системной противовирусной терапии была аналогичной динамике жалоб. При первичном приеме выраженная дезэпителизация определялась в данной выборке ($n = 172$) у 81 пациента (47,1 %) и в 17 случаях умеренная (9,9 %), то есть у 98 пациентов (57 %). Инфильтрация наблюдалась в 111 случаях, что составило

64,5 % случаев, выраженная инфильтрация стромы определялась в 92 случаях (53,5 %) и в 19 — умеренная (11 %). Роговичная преципитация определялась выраженная в 33 случаях (19,2 %), в 20 случаях умеренная (11,6 %), всего выявлена в 53 случаях (30,8 %). На фоне применения комплексной терапии объективное офтальмологическое обследование отражает постепенное снижение частоты визуализации объективных симптомов (табл. 5).

Эндотелиальная преципитация и инфильтрация стромы купируются несколько быстрее закрытия эпителием язвенно-эрозивных дефектов. Широко известен факт замедленной эпителизации при герпетическом кератите, обусловленный как активностью протеолитических ферментов (матричных металлопротеаз), так и снижением витального ресурса эпителиоцитов вследствие самой герпетической инфекции, поэтому назначение корнеопротектора с противовирусным потенциалом ХИЛОПАРИН-КОМОД® с первых дней лечения крайне важно. В 5 % случаев достижение окончательной эпителизации выходило за рамки 1,5 месяца. Таким образом, применение повышенных доз системной противовирусной терапии оказало значимое воздействие на выраженность объективных клинических

Таблица 4. Совокупная детекция ДНК герпетических вирусов методом ПЦР при разных клинических формах офтальмогерпеса ($n = 172$)

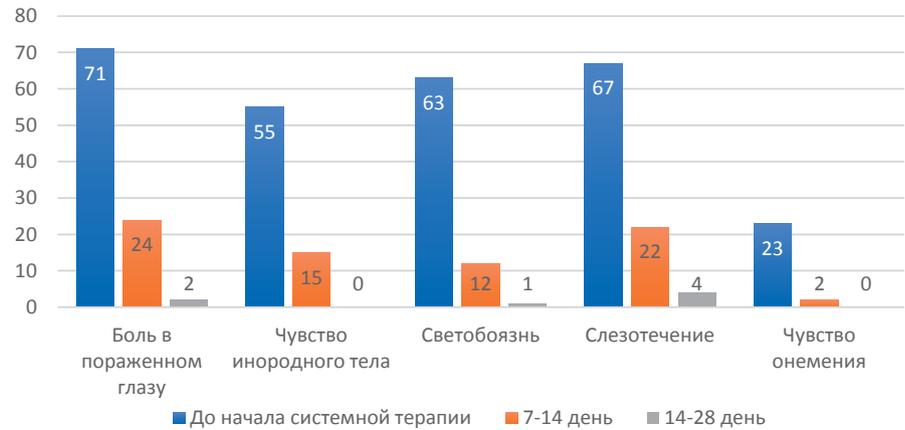
Table 4. Cumulative detection of DNA of herpetic viruses by PCR in different clinical forms of ophthalmic herpes ($n = 172$)

	Клинические формы офтальмогерпеса переднего отдела глаза / Clinical forms of anterior ophthalmic herpes				Всего / Total
	Эпителиальный / Epithelial	Стромальный с изъязвлением / Stromal (ulcer)	Стромальный без изъязвления / Disciform	Кератоувеит / Anterior uveitis	
ВПГ / HSV	11	13	15	10	49
ВВЗ / VZV	11	11	16	13	51
ВЭБ / EBV	11	20	18	22	71
ЦМВ / CMV	5	9	6	2	22
ГВЧ-6 / HHV-6	20	24	25	18	87
ГВЧ-7 / HHV-7	9	10	12	18	49

симптомов, приводя к полному купированию инфильтративного отека стромы, к рассасыванию преципитатов на эндотелии и к эпителизации дефектов почти во всех случаях в сроки до 1,5 месяца наблюдения. Редукция явлений воспаления и купирование объективных симптомов на фоне применения системной противовирусной терапии аналогами нуклеозидов в повышенных дозах коррелировало с критическим снижением частоты продукции совокупной продукции ДНК герпетических вирусов к 28-му дню терапии (табл. 6).

Как следует из данной таблицы, такие вирусы, как ВПГ и ЦМВ, не определялись уже к 28-му дню терапии, тогда как частота детекции ВВЗ, ВЭБ и ВГЧ-6 существенно сокращалась. Данные результаты отражают влияние системной противовирусной терапии и ее эффективность у такой категории пациентов, которые *de facto* на протяжении нескольких месяцев имели пролонгированный эпизод воспаления в переднем отделе глаза, обусловленный активацией одного или нескольких герпетических вирусов.

Результаты оценки эффективности проводимой под контролем ПЦР комплексной терапии герпетических кератитов, учитывающие одновременно и объективные симптомы манифестации кератитов и кератопуевитов, и данные ПЦР, легли в основу разработки способа определения тактики ведения пациентов



* $p \leq 0,05$ (критерий знаковых рангов Уилкоксона для связанных выборок)

Рис. 3. Динамика основных жалоб при клинических формах офтальмогерпеса переднего отдела глаза до начала, на фоне применения и в конце применения системной противовирусной терапии аналогами нуклеозидов ($n = 172$, $p \leq 0,05$ [критерий знаковых рангов Уилкоксона для связанных выборок])

Fig. 3. Dynamics of the main complaints in clinical forms of ophthalmoherpetic anterior part of the eye before, during and at the end of the use of systemic antiviral therapy with nucleoside analogues ($n = 172$, $p \leq 0,05$ [Wilcoxon signed rank test for linked samples])

с герпетическими кератитами затяжного течения². Данный способ основан на принципе балльной оценки данных клинического и лабораторного исследования. Основной целью разработки данного способа было создание интегральной шкалы оценки активности воспалительного процесса при затяжном течении процесса (свыше месяца) не только по клиническим симптомам,

² Патент № 2729035 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, А61F 9/00. Способ определения тактики ведения пациентов с рецидивирующими герпетическими кератитами затяжного течения: № 2020102356: заявл. 22.01.2020: опубл. 03.08.2020 / Г.М. Чернакова, Д.Ю. Майчук, Е.А. Клещева, Т.Б. Семенова; заявитель Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Таблица 5. Динамика частоты определения ведущих симптомов офтальмогерпеса переднего отдела глаза ($n = 172$)

Table 5. Dynamics of the frequency of determining the leading symptoms of anterior ophthalmoherpetic ($n = 172$)

Симптомы / Symptoms	Первичный прием / Before therapy	С 7 до 14 день / During therapy 7-14 day	14-28 день / End of therapy 14-28 day	Значимость * p
Дезэпителизация, всего / De-epithalization, total	98 (57 %)	18 (10,5 %)	9 (5 %)	0,000
Выраженная / Severe	81 (47,1 %)	3 (1,7 %)	-	0,000
Умеренная / Moderate	17 (9,9 %)	15 (8,7 %)	9 (5 %)	0,000
Нет / No	74 (43 %)	154 (89,5 %)	163 (95 %)	0,000
Инфильтрация всего / Infiltration	111 (64,5 %)	18 (10,5 %)	-	0,000
Выраженная / Severe	92 (53,4 %)	3 (1,7 %)	-	0,000
Умеренная / Moderate	19 (11 %)	15 (8,7 %)	-	0,000
Нет / Abs	61 (46,6 %)	154 (89,5 %)	172 (100 %)	0,000
Преципитация / Precipitates	53 (30,8 %)	11 (6,4 %)	-	0,000
Выраженная / Severe	33 (19,2 %)	-	-	0,000
Умеренная / Mild	20 (11,6 %)	11 (6,4 %)	-	0,000
Нет / Abs	119 (69,2 %)	161 (94,6 %)	172 (100 %)	0,000

Примечание: * критерий знаковых рангов Уилкоксона для связанных выборок.
Note: *Wilcoxon signed rank test for linked samples.

Таблица 6. Динамика частоты определения совокупной продукции ДНК герпесвирусов методом ПЦР до и во время системной противовирусной терапии ($n = 172$)**Table 6.** Dynamics of the frequency of determination of the total production of viral DNA by PCR before and during systemic antiviral therapy ($n = 172$)

Детекция вирусов, % / Total viral detection	До начала терапии / Before therapy	28-й день / 28th day of therapy	Значимость* р
ВПГ / HSV	49 (28,5 %)	0 %	0,000
ВВЗ / VZV	51 (29,6 %)	12 (6,9 %)	0,000
ВЭБ / EBV	71 (41,3 %)	7 (4 %)	0,000
ЦМВ / CMV	22 (12,8 %)	0 %	0,000
ВГЧ-6 / HHV-6	87 (50,6 %)	21 (12,2 %)	0,000
ВГЧ-7 / HHV-7	49 (28,5 %)	7 (4 %)	0,000

Примечание: * критерий знаковых рангов Уилкоксона для связанных выборок.
Note: *Wilcoxon signed rank test for linked samples.

но и с учетом информации, полученной при лабораторном обследовании.

Выводы

Результаты проведенного сравнительного скринингового исследования продукции семи герпетических вирусов в биологических секретах пациентов с офтальмогерпесом переднего отдела глаза на фоне применения системной противовирусной терапии позволяют утверждать следующее.

1. В свете полученной после проведения первичного ПЦР обследования информации стало очевидным, что офтальмогерпес переднего отдела глаза является микст-герпетической инфекцией, в 61 % случаев обусловленный двумя и более герпетическими вирусами. Сравнительный анализ продукции герпесвирусов у здоровых и пациентов выявил статистически достоверные различия при обследовании методом ПЦР четырех биологических секретов, что позволяет рекомендовать использование данной методики для диагностики офтальмогерпеса переднего отдела глаза.

2. Клиническая манифестация офтальмогерпеса переднего отдела глаза, вне зависимости от его формы

(поверхностный кератит, глубокий кератит, кератоувеит), обусловлена системной продукцией герпетических вирусов, что однозначно является основанием для применения повышенных доз системной терапии аналогами нуклеозидов при любой форме поражения роговицы. Сам факт системной (вне глазной) продукции герпетических вирусов при кератите (слюна, кровь, моча), взятый в совокупности с повышенной активностью таких лимфоцитотропных вирусов, как ВГЧ-6 и ВЭБ (определялись методом ПЦР у 50,6 и 41,3 % пациентов соответственно), требует пересмотра стандартных суточных дозировок аналогов нуклеозидов в сторону увеличения, что соответствует современным принципам терапевтических и профилактических подходов при офтальмогерпесе [16, 17].

3. На фоне применения повышенных доз системной противовирусной терапии наблюдается критическое сокращение частоты продукции ДНК герпетических вирусов, определяемое методом ПЦР к 28-му дню терапии (в 100 % случаев — ДНК ВПГ и ЦМВ, в 93,1 % — ВВЗ, в 96 % — ВЭБ, в 87,8 % — ВГЧ-6, в 96 % — ВГЧ-7), что коррелирует с редукцией выраженности объективных клинических симптомов в 95 % случаев.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Майчук Ю.Ф. Оптимизация фармакотерапии воспалительных болезней глазной поверхности. *Российский офтальмологический журнал*. 2008;1(3):18–25. [Maychuk Yu.F. Pharmacotherapy optimization for inflammatory diseases of the eye surface. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2008;1(3):18–25 (In Russ.).]
- Каспаров А.А. *Офтальмогерпес*. Москва: Медицина, 1994. 222 с. [Kasparov A.A. *Ophthalmoherpess*. Moscow: Meditsina, 1994. 222 p. (In Russ.).]
- Каспарова Ел.А., Каспаров А.А., Марченко Н.Р., Пур-Акбарян Н.А., Макарова М.А., Бородин Н.В., Смирная Е.В. Диагностика и лечение герпетической рецидивирующей эрозии роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2010;126(5):3–8. [Kasparova Yel.A., Kasparov A.A., Marchenko N.R., Pur-Akbarian N.A., Makarova M.A., Borodina N.V., Smirnyaya E.V. Recurrent herpetic corneal erosion: diagnosis and treatment. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2010;126(5):3–8 (In Russ.).]
- Кричевская Г.И., Анджезов В.О., Катаргина Л.А., Майчук Ю.Ф., Хватова А.В., Звонарев А.Ю., Кулякина М.Н., Казаченко М.А., Зайцев И.З. Распространенность и клиническое значение активной цитомегаловирусной инфекции у больных с офтальмопатологией воспалительного характера. *Вестник офтальмологии*. 2000;116(5):51–54. [Krichevskaya G.I., Andzhelov V.O., Katargina L.A., Maichuk Yu.F., Khvatova A.V., Zvonarev A.Yu., Kulyakina M.N., Kazachenko M.A., Zaitsev I.Z. Prevalence and clinical significance of active cytomegalovirus infection in patients with inflammatory ophthalmopathy. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2000;116(5):51–54 (In Russ.).]
- Калибердина А.Ф. Случаи герпетических и цитомегаловирусных поражений глаз. *Вестник офтальмологии*. 2003;119(6):43–44. [Kaliberdina L.F., Teplinskaya L.E., Rozanova E.B. Cases of herpetic and cytomegalovirus eye lesions. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2003;119(6):43–44 (In Russ.).]
- Мальханов В.В., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е., Сергеева О.А. Реактивация цитомегаловирусной инфекции у больных передними увеитами. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011;6(1):38–41. [Mal'khanov V.B., Zainutdinova G.Kh., Shevchuk N.E., Sergeeva O.A. Reactivation of cytomegalovirus infection in anterior uveitis patients. *Bashkortostan Medical Journal = Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2011;6(1):38–41 (In Russ.).]
- Аляпкина Ю.С., Варламов Д.А., Пашко Ю.П., Алексеев Я.И., Евсегнеева Ж.В., Филатова О.Н., Шербо И.В. Разработка и апробация тест-систем CMV-PB-Количество и HSV1,2-PB-Количество для выявления и количественного определения герпесвирусов в клиническом материале методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008;9:42–42a. [Alyapkina Yu.S., Varlamov D.A., Pashko Yu.P., Alekseev Ya.I., Evsegneeva Zh.V., Filatova O.N., Shcherbo I.V. Development and testing of the test systems «cmv-pb-quantit-ty» and hsv1,2-pb-quantitv for the detection and measurement of herpesviruses in the clinical material by real-time polymerase chain reaction. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics = Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2008;9:42–42a (In Russ.).]
- Мурина Е.А., Голева О.В., Осипова З.А. Методы вирусологической диагностики герпесвирусных инфекций (обзор литературы). *Медицина экстремальных*

- ситуаций. 2015;1:27–40. [Murina E.A., Goleva O.V., Osipova Z.A. Methods virological diagnosis of herpesvirus infections (publications review). *Extreme medicine = Meditsina ekstremal'nykh situatsii*. 2015;1:27–40 (In Russ.).]
9. Пирогов Н.Н., Портенко Е.Г., Столяров Д.И. Хронический фарингитозилит на фоне герпетической инфекции. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2017;23(2):33–44. [Pirogov N.N., Portenko E.G., Stolyarov D.I. Chronic pharyngotonsillitis with herpes infection on the back-ground. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2017;23(2):33–44 (In Russ.).]
 10. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Ковалева Л.А., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В. Клинические аспекты бактериальной язвы роговицы затяжного течения, роль вирусов герпеса в ее патогенезе, тактика лечения. *Офтальмология*. 2019;16(1S):40–44. [Neroev V.V., Katargina L.A., Kovaleva L.A., Krichevskaya G.I., Balatskaya N.V. Clinical aspects of bacterial corneal ulcer prolonged course, the role of herpes viruses in its pathogenesis, treatment. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2019;16(1S):40–44 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2019-1S-40-44
 11. МIRONKOVA E.A., MAKAROV P.V., SLEPOVA O.S., GUNDOROVA P.A., KUGUSHEVA A.E., DEMKIN V.V., SADOXHINA T.S. Инфицированность донорского материала вирусами группы герпеса как возможная причина развития болезни трансплантата при сквозной кератопластике. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012;14(4):48–51. [Mironkova E.A., Makarov P.V., Slepova O.S., Gundorova P.A., Kugusheva A.E., Demkin V.V., Sadokhina T.S. Herpes virus contamination of donor's tissue as a potential etiology of corneal graft disease after penetrating keratoplasty. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs = Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2012;14(4):48–51 (In Russ.).] DOI: 10.15825/1995-1191-2012-4-48-51
 12. Robert P.Y., Traccard I., Adenis J.P., Denis F., Ranger-Rogez S. Multiplex detection of herpesviruses in tear fluid using the “stair primers” PCR method: prospective study of 93 patients. *Journal of medical virology*. 2002 Apr;66(4):506–511. DOI: 10.1002/jmv.2173
 13. Sugita S., Shimizu N., Watanabe K., Mizukami M., Morio T., Sugamoto Y., Mochizuki M. Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect human herpes virus genome in ocular fluids of patients with uveitis. *The British journal of ophthalmology*. 2008;92(7):928–932. DOI: 10.1136/bjo.2007.133967
 14. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Клещева Е.А., Лощкарева А.О., Семенова Т.Б. Рекомендации по ведению пациентов с герпетическим кератитом/кератоплеитом затяжного течения: от проблем к решению. *Офтальмология*. 2019;16(4):537–545. [Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Kleshcheva E.A., Loshkareva A.O., Semenova T.B. Guidelines for the management of patients with herpetic keratitis/keratouveitis in the long term: from problem to solution. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2019;16(4):537–545 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2019-4-537-545
 15. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Слонимский Ю.Б., Слонимский А.Ю., Клещева Е.А., Мезенцева М.В. Новые свойства слезозаместителя, содержащего гепарин, в условиях in vitro (потенциальный противовирусный и противовоспалительный эффект). *Офтальмология*. 2018;15(2):182–188. [Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Slonimsky Yu.B., Slonimskiy A.Yu., Kleshcheva E.A., Mezentseva M.V. New Properties of the Heparin-Containing Drug in vitro (Potential Antiviral and Anti-Inflammatory Effects). *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2018;15(2):182–188 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2018-2-182-188
 16. Rousseau A., Boutolleau D., Titier K., Bourcier T., Chiquet C., Weber M., Colin J., Gueudry J., M'Garrech M., Bodaghi B., Burrel S., Agut H., Deback C.; HEDGOF (Herpes Eye Disease Group of France), Labetoulle M. Recurrent herpetic keratitis despite antiviral prophylaxis: A virological and pharmacological study. *Antiviral Res*. 2017;146:205–212. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.09.013
 17. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Семенова Т.Б. Клиника, диагностика и терапия герпетического кератитана современном этапе: три грани одной проблемы. *Российский офтальмологический журнал*. 2017;10(1):90–97. [Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Semenova T.B. Clinical manifestations, diagnostics and therapy of herpetic keratitis today: three facets of one problem Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2017;10(1):90–97 (In Russ.).] DOI: 10.21516/2072-0076-2017-10-1-90-97

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Герпетический центр
Галина Мэлсовна Чернакова
кандидат медицинских наук, доцент
ул. Гримау, 10а стр. 2, Москва, 117292, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-9630-6076>

ABOUT THE AUTHOR

Herpesclinic
Chernakova Galina M.
PhD, Associate Professor
Grimau str., 10A, bld. 2, Moscow, 117292, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9630-6076>



Постоянное использование



ХИЛО-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота

При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза»;
до и после хирургического лечения. Лидер продаж в Германии*
Препарат года с 2007 по 2015 в Германии**

До 3-й степени сухости



ХИЛОМАКС-КОМОД® 0,2% гиалуроновая кислота

Длительное интенсивное увлажнение
Высокая концентрация и высокая вязкость
При тяжелых формах синдрома «сухого глаза»

1-4 степень сухости

Бережный уход и восстановление



ХИЛОЗАР-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + декспантенол

Увлажнение глаз и заживление повреждений
Дневной уход. Вместо мази в течение дня
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», способствует
заживлению повреждений глазной поверхности

До 3-й степени сухости



ХИЛОПАРИН-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + гепарин

Увлажнение и восстановление
Уход при раздражении роговицы и конъюнктивы
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», включая хроническое
воспаление роговицы

До 3-й степени сухости



ПАРИН-ПОС® Гепарин

Защищает и поддерживает роговицу, конъюнктиву и веки. Бережная помощь
при раздражении глаз. 24-х часовая быстрая и надежная защита от раздражения глаз
1-4 степень сухости

Защита в ночное время



Вита-ПОС® Витамин А

Защита ваших глаз в ночное время. Улучшает свойства слезной пленки
Ночной уход при всех формах синдрома «сухого глаза»
1-4 степень сухости