

Современные подходы к лечению и профилактике рецидивов офтальмогерпеса. Обзор



Г.Х. Зайнутдинова

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»
ул. Пушкина, 90, Уфа, 450008, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2019;16(1S):12–20

Обзор посвящен современным аспектам лечения и профилактики офтальмогерпеса. Подробно представлен обобщенный опыт клинического применения препаратов нуклеозидов — базовых противовирусных препаратов в терапии данной патологии. Приведены сведения о показаниях к назначению, побочных эффектах и различных схемах системного и местного применения. Рассмотрены вопросы о сроках применения нуклеозидов при различных клинических формах глазного герпеса. Представлен метаанализ сравнительной терапевтической эффективности препаратов нуклеозидов, базируемый на результатах более 100 плацебо-контролируемых рандомизированных исследований. Отдельное внимание уделено редкой, но тяжелой патологии глаза — острому некрозу сетчатки. Также представлены данные о показаниях и противопоказаниях для назначения кортикостероидов, о современном взгляде на иммунотерапию офтальмогерпеса. Подробно рассматривается вопрос о современном подходе к профилактике рецидивов данного заболевания, в частности, высокий уровень доказательности имеют результаты применения препаратов нуклеозидов и не имеют широкого применения из-за отсутствия надежных методов оценки эффективности — герпетические вакцины при реабилитации больных герпесвирусной инфекцией. Приведены сведения о поиске новых эффективных препаратов, обладающих прицельным действием на определенные рецепторы клеток пациентов, которые могут ингибировать проникновение и распространение вируса герпеса, а также способны вызывать контролируемый иммунный ответ. Расширение арсенала средств эффективной и безопасной противовирусной терапии, несомненно, позволит оптимизировать лечение офтальмогерпеса и предотвратит возникновение его рецидивов и тяжелых исходов.

Ключевые слова: офтальмогерпес, лечение, аномальные нуклеозиды, профилактика, герпетическая вакцина

Для цитирования: Зайнутдинова Г.Х. Современные подходы к лечению и профилактике рецидивов офтальмогерпеса. Обзор. *Офтальмология*. 2019;16(1S):12–20. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1S-12-20>

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

Конфликт интересов отсутствует

Modern Approaches to the Treatment and Prevention of Recurrent of Ophthalmic Herpes. Review

G.H. Zainutdinova

Ufa Eye Research Institute
Pushkin str., 90, Ufa, 450008, Russia



ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2019;16(1S):12–20**

The review focuses on modern treatment aspects and prevention of ophthalmic herpes.

The generalized experience of the clinical nucleoside administration, the basic antiviral drugs in the treatment of this pathology, is presented in detail. Information about indications, side effects and various schemes for their systemic and local application is provided. Questions on the duration of nucleoside administration in various clinical forms of eye herpes are considered. A meta-analysis of the comparative therapeutic nucleoside efficacy based on the results of more than 100 placebo-controlled randomized trials is presented. Special attention is paid to the rare but severe eye pathology, the acute retinal necrosis. Also data on the indications and contraindications of corticosteroids and on the current view of immunotherapy of ophthalmic herpes is presented. The question of the modern approach to the disease prevention recurrences is considered in detail, particularly, the results of the nucleoside administration have a high level of evidence, and, herpetic vaccines in the rehabilitation of patients with herpes infection are not widely used due to the lack of reliable methods for evaluating the efficacy. The information on the search for new effective drugs that have a targeted effect on certain patient cell receptors that can inhibit the penetration and spread of the herpes virus that can cause a controlled immune response is provided. Expanding the arsenal of effective and safe antiviral therapy will definitely optimize the treatment of ophthalmic herpes and prevent the occurrence of its recurrence and severe outcomes.

Keywords: ophthalmic herpes, treatment, abnormal nucleosides, preventive measures, herpetic vaccine

For citation: Zainutdinova G.H. Modern Approaches to the Treatment and Prevention of Recurrent of Ophthalmic Herpes. Review. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(1S):12–20. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1S-12-20>

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

There is no conflict of interests

Вопрос лечения офтальмогерпеса продолжает оставаться одной из серьезных медицинских проблем во всем мире. Социальную значимость данной патологии глаза определяют склонность к рецидивирующему характеру течения, тяжелые исходы с развитием роговичной слепоты, занимающей в РФ первое место среди причин инвалидности по потере зрения [1, 2]. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется до 1,5 млн новых случаев герпетического кератита (ГК). В России число случаев офтальмогерпеса достигает 300–500 тыс. в год, в развитых странах, таких как США, более 500 тыс., составляя 18–25 человек на 100 тыс. населения [3–5].

Среди известных в настоящее время патогенных для человека 8 видов герпеса наиболее часто орган зрения поражается вирусом простого герпеса типа 1 (ВПГ-1). Важной характеристикой ГК, вызванного ВПГ-1, является наличие рецидивов, которые возникают у каждого второго больного, при этом у каждого пятого их количество составляет 2 и более в год [2, 6].

В развитии ГК доказана провоцирующая роль препаратов простагландинов, кортикостероидов, иммунодепрессантов и других лекарственных средств [7, 8]. Спектр доказанных факторов риска рецидива ГК значительно увеличился с распространением фоторефракционных операций [9–11].

На современном этапе основным направлением при лечении офтальмогерпеса является применение базовых препаратов — аномальных нуклеозидов (АН), способных подавлять активность фермента — обратной транскриптазы, участвующей в считывании генетической информации ВПГ, что приводит к нарушению его репродукции. Клинически это проявляется снижением длительности течения заболевания и развития его тяжелых форм. Однако эти средства не элиминируют ВПГ из организма и не всегда эффективны для профилактики рецидивов. Кроме того, они имеют ряд побочных

эффектов, в том числе развитие к ним устойчивости ВПГ с появлением резистентных штаммов.

При применении данных препаратов имеются два принципиально отличающихся друг от друга подхода. Первый заключается в эпизодическом лечении, при котором препараты АН применяют только в момент рецидива в терапевтических дозах (используется в РФ); второй — в постоянной терапии на стадии ремиссии заболевания с использованием данных препаратов в низких дозах в течение длительного времени — до 2–12 месяцев и более (используется в США).

Первый антигерпетический препарат нуклеозидной природы 5-йодо-2'-деоксиуридин (офтан-ИДУ), созданный В. Прусовым (1959) и предложенный для лечения герпетического кератита Н.Е. Kaufmann (1962), в течение длительного времени широко и успешно использовался у больных с данным заболеванием. В настоящее время в связи с наличием ряда побочных эффектов, таких как выраженное раздражающее действие, слабая эффективность при глубоких поражениях роговицы, проявление канцерогенных и мутагенных свойств, препарат не разрешен к применению [12].

При поверхностных формах ГК используется препарат трифлуридин — пиримидиновый нуклеозид (5-трифторметил-2'-деоксиуридин). Из-за токсичности при системном введении он применяется только местно в виде инстилляций в конъюнктивальную полость 1 % раствора, причем не более 9 капель в сутки или в виде 2 % мази. Отрицательным моментом является действие препарата не только на пораженные вирусом, но и на здоровые клетки. Несмотря на эффективность в отношении ацикловир-устойчивых штаммов, его применение ограничивают такие побочные эффекты, как увеличение внутриглазного давления, отек роговицы и чувство жжения в глазу [13].

До настоящего времени основным препаратом при лечении герпетических инфекций человека остается

синтетический аналог пуринового нуклеозида дезоксигуанидина — ацикловир [14]. В отличие от других средств, он избирательно активируется ферментами, кодируемыми герпесвирусами, такими как тимидинкиназы вируса герпеса или продукт гена UL97 цитомегаловируса. Он встраивается в синтезируемую вирусом ДНК, блокируя размножение вируса. Положительным свойством является способность накапливаться в клетках, пораженных вирусом герпеса, это обуславливает его высокую специфичность и селективность действия. Препарат является малотоксичным по сравнению с другими нуклеозидами и обладает хорошим лечебным эффектом. В порядке возрастания величины минимальной подавляющей концентрации данный препарат высокоактивен в отношении ВПГ типа 1 и 2, вируса *Varicella zoster*, вызывающего ветряную оспу и опоясывающий лишай, а также вируса Эпштейна — Барр [12]. Недостатками ацикловира являются низкая биодоступность (10–30 %), плохая растворимость и короткое время нахождения в кровотоке.

Среди всех синтезированных депо-форм ацикловира наибольшая эффективность и безопасность, а также лучшая растворимость и биодоступность выявлена у L-валинового эфира ацикловира в форме гидрохлорида — валацикловира. Он превосходит ацикловир по биодоступности в 3–5 раз, применяется только *per os*, пролонгирование его действия и отсутствие привыкания обеспечивается более высокой концентрацией действующего вещества, преобразующегося в печени в ацикловир. Важно, что при приеме в таблетированной форме его концентрация в крови не уступает таковой при введении ацикловира внутривенно [15]. Ввиду высокого биоусвоения таблетки валацикловира назначают лишь 2-кратно в сутки (ацикловир — 5 раз в день!).

Близок к ацикловиру по структуре ациклический аналог гуанозина — ганцикловир с высокой активностью в отношении ВПГ-1, -2, вирусов ветряной оспы, ЦМВ, Эпштейна — Барр. Системно его назначают только для лечения ЦМВ-инфекции. Улучшение его биодоступности при приеме *per os* достигнуто в его депо-форме — валиновом эфире ацикловира — валганцикловира. Гелевая форма ганцикловира (Зирган, Вирган) обладает селективной фармакологической активностью в отношении вирусной тимидинкиназы и более низким потенциалом токсичности по сравнению с 3 % мазью ацикловира, имеет более низкие показатели затуманивания зрения, раздражения глаза, развития точечного кератита [16–18].

Ациклический аналог гуанозина — пенцикловир в экспериментах на клеточных линиях показывает меньшую активность против ВПГ-1, чем ацикловир, но, в отличие от последнего, подавляет развитие штамма вируса, несущего ген мутантной ДНК-полимеразы. Его депо-форма — диацетильное производное — фамцикловир обладает лучшей биодоступностью и способностью предотвращать латентную инфекцию ВПГ-1. В эксперименте при лечении фамцикловиrom, по сравнению с валацикловиrom, в ганглиях мышей обнаруживается

значительно меньшая концентрация вируса герпеса [19]. Одновременное пероральное применение фамцикловира и валацикловира приводит к полной регрессии герпетического некротического ретинита [20].

Метаанализ более 100 плацебо-контролируемых клинических исследований терапевтической эффективности препаратов ганцикловир, ацикловир и трифлуридин при местном применении у больных эпителиальным (поверхностным) ГК показывает, что ганцикловир не уступает ацикловиру, также не выявляются различия в лечебном эффекте между 3 % мазью ацикловира и раствором трифлуридина [21–23]. Исследование Herpetic Eye Disease (HEDS) установило, что при эпителиальном ГК дополнительное использование ацикловира *per os* у пациентов, получающих местно трифлуридин или кортикостероид в сочетании с трифлуридином, не повышает эффективность лечения [24].

Комбинация низких концентраций трифлуридина и ганцикловира обладает синергизмом действия в отношении ацикловир-восприимчивых штаммов ВПГ-1 у больных офтальмогерпесом [22].

Результаты положительного лечебного эффекта при одновременном применении в течение 5 дней местно 3 % мази ацикловира и в таблетированной форме валацикловира или ганцикловира получены в эксперименте при эпителиальном ГК мышей, что было подтверждено снижением числа копий ДНК ВПГ-1 в тройничном узле, выявленным с помощью Real-time PCR [25].

Среди всех препаратов нуклеозидов, применяющихся для лечения офтальмогерпеса, наибольшую безопасность и клиническую эффективность показывают таблетированные формы ацикловира, валацикловира и фамцикловира [26]. Причем самая высокая биодоступность (*per os*) наблюдается у фамцикловира (77 %) и валацикловира (54 %), в то время как у ацикловира она меньше (20 %) [27]. Перспективным может быть использование препарата фамцикловир в лечении и профилактике ГК при отсутствии клинической результативности ацикловира и валацикловира.

В вопросе длительности использования противовирусных препаратов в острой стадии ГК мнения офтальмологов расходятся: одни считают, что не более 10–14 дней, другие — 3 недели [28]. При этом проведенные Y. Shimomura исследования показали, что ВПГ не обнаруживается в слезной жидкости уже через 4 дня после начала лечения ГК с помощью глазной мази ацикловира либо перорально при применении валацикловира и через 6 дней после приема таблеток фамцикловира [29]. Установлено, что терапевтический уровень ацикловира во влаге передней камеры глаза достигается при приеме пациентом данного препарата по 400 мг 5 раз в сутки [30]. Существует следующий рекомендуемый прием препаратов нуклеозидов с лечебной целью: таблетки ацикловира — 400 мг 5 раз в сутки в течение 10–14 дней, валацикловира — 500 мг 3 раза в день в течение 1–2 недель и фамцикловира — 250 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Лечение редкой, но тяжелой патологии глаза — острого некроза сетчатки (ОНС), причиной которого в молодом возрасте чаще является ВПГ, проводится с помощью введения в течение 5–10 дней ацикловира путем интравитреальных инъекций 10 мг/кг каждые 8 часов или 1500 мг/м² в день. Затем в течение 6 недель пациент продолжает прием препарата внутрь по 800 мг 5 раз в день. Дополнительно проводят профилактическую лазерную коагуляцию очагов на сетчатке и применение НПВС (аспирин) и кортикостероидов (КС). При этом валацикловир при системном приеме каждые 8 часов по три дозы (1000 мг) в течение 3 дней и четвертой дозы однократно утром равнозначен средней концентрации интравитреально введенного ацикловира, что доказано обнаружением обоих препаратов в стекловидном теле в концентрации $1,03 \pm 0,23$ мкг/мл. Для определения оптимальных доз валацикловира *per os* у пациентов с данной патологией, что может заменить проведение более серьезной процедуры — интравитреальной инъекции ацикловира, требуется проведение углубленных исследований [31, 32].

Серьезной проблемой при лечении офтальмогерпеса остается развитие ацикловир-резистентных форм. Чаще такие случаи встречаются у иммунодефицитных (4–7, до 15 %), чем иммунокомпетентных (≤ 1 %) пациентов [33]. Резистентность ВПГ к препаратам ацикловира объясняется мутациями в генах ДНК-полимеразы и тимидинкиназы вируса герпеса [34]. Поэтому в настоящее время проводятся разработки методик генетического тестирования пациентов, позволяющие своевременно установить резистентность ВПГ к данному препарату, а также поиск новых лекарственных препаратов, эффективных против штаммов ВПГ, резистентных к ацикловиру.

Для профилактики рецидивов доказанную клиническую эффективность имеет длительное применение (в течение одного года и больше) таблетированных форм валацикловира и фамцикловира, что снижает риск частых атак ВПГ-инфекции [34]. Так, по данным HEDS, использование профилактических доз ацикловира *per os* у пациентов с перенесенным ранее СГК позволяет снизить риск рецидивов на 50 %. При этом эффективность профилактики рецидивов ГК не различается при приеме таблеток ацикловира по 400 мг два раза в день или валацикловира по 500 мг один раз в день [35]. По мнению J. Chodosh и соавт., пациенты с частыми рецидивами ГК должны получать минимально возможную дозу противовирусного препарата пожизненно [36].

Значимое снижение числа рецидивов ГК у взрослых установлено при приеме *per os* низких суточных доз противовирусного препарата в течение года после эпизодов первой атаки [37]. Такие же результаты получены у детей, принимавших в течение года профилактические дозы валацикловира в таблетированной форме [38]. Эффективной профилактикой рецидивов СГК без изъязвления является комбинирование длительной противовирусной терапии (например, ацикловира — 400 мг

2 раза в сутки, валацикловира — 500 мг 1–2 раза в сутки или фамцикловира — 250 мг 1–2 раза в сутки) с инстилляциями стероидного препарата в конъюнктивальную полость при постепенном снижении его кратности [39].

Консервативная терапия больных офтальмогерпесом может включать при необходимости применение симптоматических средств, например мидриатиков, при вовлечении в воспалительный процесс увеальной оболочки, антибиотиков при развитии вторичной бактериальной инфекции и т. д. Однако любой дополнительно применяемый местно лекарственный препарат увеличивает риск развития метагерпетического кератита, трудно поддающегося терапии.

Важное значение имеет профилактика рецидивов ГК у больных после сквозной кератопластики. Частота реинфекции латентным ВПГ может возрастать после кератопластики до 0,5–10 % случаев [40]. Использование ацикловира в дозе 800 мг 3 раза в день в раннем послеоперационном периоде со снижением в дальнейшем дозы до 400 мг 2 раза в день в течение по крайней мере одного года позволяет значительно уменьшить частоту рецидивов ГК у данных пациентов. При этом проведение противовирусной терапии обосновано до тех пор, пока пациент получает кортикостероидные препараты [41].

Для профилактики рецидивов офтальмогерпеса применяется также герпетическая вакцина. Однако созданию эффективной вакцины при герпесвирусных инфекциях препятствует высокая распространенность ВПГ в популяции и его персистенция в организме больного. Несмотря на многочисленные исследования, до недавнего времени не было получено ни одной достаточно эффективной вакцины для профилактики рецидивов заболеваний, обусловленных ВПГ типов 1 и 2. Разработанные вакцины (живые, убитые и рекомбинантные) не нашли широкого применения из-за отсутствия надежных методов оценки их эффективности и критериев продолжительности вакцинации при реабилитации больных герпесвирусной инфекцией. Кроме того, следует сказать, что отсутствие достаточной эффективности вакцинации для предотвращения рецидива офтальмогерпеса определяется не только состоянием иммунной системы больного, но также и вирулентностью штамма ВПГ у больного [42].

Профилактические ВПГ-вакцины предназначены для предотвращения клинических проявлений офтальмогерпеса после первичного инфицирования и установления латентной инфекции. Защитное действие вакцины, содержащей смесь липопептидов ВПГ типа 1, показано на экспериментальной модели рецидивирующего герпетического процесса рогаковицы [43]. Также имеется экспериментальное подтверждение существенного повышения иммуногенности при сочетании убитой формалином вакцины против ВПГ-1 и ВПГ-2 с бромидом азоксимера (полиоксидонием) и амиксином [44]. Однократное нанесение мышам на поверхность слизистых оболочек чувствительной герпетической мукозальной

вакцины (DBA/2), представляющей собой инактивированный вирус или вирусные антигены в сочетании с гиалуроновой кислотой, повышает выживаемость животных до 60 % [45].

В эксперименте на мышах, перенесших ранее ГК, была апробирована ДНК-вакцина pRSC-gD-IL-21, которая доставлялась с помощью наночастиц. Удалось получить сильный специфический локальный иммунный ответ после 3-кратного введения в глаза мышей. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования в профилактике герпетических инфекций роговицы наночастиц для доставки ДНК-вакцины [46].

Использование вакцины у мышей из ослабленного инфекционно активного штамма ВПГ типа I предотвращает развитие иммунной патологии роговицы, препятствуя репликации, распространению и созданию латенции этого вируса у подопытных животных. Данная вакцина, в отличие от адъювантной субъединичной вакцины gD-2, показывает также высокую эффективность в защите от ВПГ-ассоциированных осложнений, таких как васкуляризация роговицы [46, 47].

Отечественная поливакцина была разработана в ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН и используется с 1985 года для лечения и профилактики рецидивов хронической герпетической инфекции. Сначала ее производили на Одесском предприятии бакпрепаратов, а в 1994–2004 гг. — в Институте вакцин и сывороток Минздрава России (Санкт-Петербург), с 2005 года — фирмой «Витафарма» (Москва).

Показания к применению герпетической вакцины для профилактики рецидивов офтальмогерпеса впервые были разработаны А.А. Каспаровым (1972). Специфическую иммунотерапию сухой инактивированной герпетической вакциной проводят у пациентов с частыми рецидивами офтальмогерпеса на стадии ремиссии. Схема лечения составляет до 5 внутрикожных инъекций вакцины по 0,2 мл через 1–2 дня, курсы повторяют через каждые 6 месяцев в течение 3 лет.

Анализ результатов в течение 3–10-летнего наблюдения за пациентами с часто рецидивирующими формами герпетических заболеваний глаз, у которых проводили профилактическое лечение герпетической вакциной, показывает полное прекращение рецидивов в более чем 60 % случаев, их редкое развитие — почти в 30 % случаев, оставшаяся на прежнем уровне частота отмечена только в 10 % случаев. Причем в расчете на 1 больного после вакцинации развитие рецидивов различных форм офтальмогерпеса (кератита, иридоциклита и кератоиридоциклита) снижается в 3 и более раз [48].

Среди большого арсенала средств противовоспалительной терапии герпеса глаза наибольшие споры вызывает вопрос о применении при глубоких формах поражения кортикостероидов (КС), которые, как известно, одновременно с купированием воспаления значительно снижают иммуногенез и приводят к репликации ВПГ [49]. Впервые Н.Е. Kaufman и соавт. предложили вклю-

чить в комплексную терапию офтальмогерпеса препараты КС местного применения. Их подразделяют на препараты ГК короткого действия (6–8 часов): 0,5 % глазная мазь гидрокортизона: «Гидрокортизон», «Гидрокортизон ПОС 2,5», 1 % и 2,5 % глазная мазь гидрокортизона, «Гидрокортизон ПОС 1»; ГК средней продолжительности действия (12–36 часов): 0,5 % глазная суспензия преднизолона («Преднизолон»), 1 % глазные капли преднизолона («Инфранефран форте»); ГК длительного действия (до 72 часов): 0,1 % глазные капли дексаметазона («Офтан-дексаметазон», «Дексапос»), 0,1 % глазная мазь дексаметазона («Максидекс»), 0,1 % глазные капли бетаметазон («Бетакортал»), 0,1 % глазная мазь бетаметазон («Бетамофаль»).

В исследованиях HEDS подтверждена эффективность применения КС с целью снижения частоты прогрессирования воспалительного процесса при ГК у более 60 % пациентов [50].

В настоящее время, согласно принятому в РФ алгоритму лечения ГК, в острой фазе герпетического воспаления роговицы с изъязвлением, независимо от глубины процесса, применение препаратов КС должно быть абсолютно исключено. Препараты КС применяют только в подостром периоде ГК при улучшении состоянии эпителия роговицы (осторожно!) в виде инстилляций, постепенно снижая их кратность, а при наличии явлений увеита — в виде парабульбарных инъекций (0,4 % раствор по 0,3–0,5 мл 1–3 раза в неделю). По данным одних авторов, курс лечения может составлять 4–6 недель. Другие исследователи рекомендуют проводить инстилляцию КС в низких дозах в течение многих лет или даже пожизненно на фоне системной противовирусной терапии, например с целью предотвращения рецидивов герпесвирусного переднего увеита [51]. По мнению Margolis и соавт., около 50 % пациентов должны по мере необходимости применять инстилляцию микродоз КС, а при наличии васкуляризации роговицы — пожизненно [36].

Лишь в отдельных исследованиях при глубоком стромальном кератите (ГСК) с изъязвлением рекомендуются инстилляцию КС в разумных дозах с постепенным сокращением их частоты и обязательно в комбинации с противовирусными средствами *per os* и местно — инстилляциями растворов антибиотиков [39].

При ГСК без изъязвления роговицы и кератоувеите, в патогенезе которых предполагается развитие аутоиммунного процесса, рекомендуется раннее применение КС: 0,1 % раствора дексаметазона, максидекса, офтан-дексаметазона, 0,1 % или 0,01 % раствора бетаметазона под «прикрытием» противовирусных средств. Это приводит к более быстрому разрешению отека с более редким формированием стромальных рубцов и, соответственно, значительному сокращению сроков заболевания и сохранению зрения [39]. Однако следует всегда помнить, что применение КС при ГК может стать причиной затяжного течения и тяжелых осложнений: изъязвления, некроза, трансформации поверхностных форм

в глубокие, перфорации роговицы, присоединения вторичной бактериальной и грибковой инфекции.

Применение КС у больных офтальмогерпесом требует постоянного контроля ВГД. В случае его повышения КС отменяют и назначают соответствующую терапию. Имеются сообщения о применении при офтальмогерпесе у пациентов с повышенным ВГД, стероидной глаукомой и изъязвлением роговицы инстилляций растворов циклоспорина в сочетании с ацикловиром *per os* [52, 53]. Однако четкие показания к его применению для лечения офтальмогерпеса, судя по литературным данным, пока не разработаны [54].

Остается противоречивой и роль стероидов при остром некрозе сетчатки (ОНС). Предложенное рядом авторов введение кортикостероидов системно (0,5–1 мг/кг/день) для остановки прогрессирования процесса [55] не всегда оправдано. Имеется много документированных случаев, когда системные или интравитреальные инъекции стероидов провоцировали начало ОНС [56, 57], а также увеличивали риск развития отслойки сетчатки [58].

При постгерпетической инфильтрации и глубоких формах ГК без изъязвления роговицы рекомендуется использовать КС только путем инстилляций в минимально эффективной концентрации и самым возможным коротким курсом (не более 7–10 дней). Применение КС местно при постгерпетической кератопатии с полной эпителизацией роговицы требует тактики наблюдения и осторожности. Первые 2–3 дня инстилляций проводят в разведении, например, 0,001–0,05 % р-р дексаметазона, затем лишь при необходимости и сохранении целостности эпителия — 0,1 % р-р, увеличивая число инстилляций в течение 2–3 дней до 1–3 раз в день. При тяжелых формах ГСК с вовлечением сосудистой оболочки глаза отмечается положительный результат лечения при проведении не более 3 инъекций КС парабутьбарно в дозе 0,1–0,3 мл [59, 60].

Известно, что иммунологические нарушения составляют одно из основных звеньев патогенеза глубоких герпетических поражений глаз. Это приводит к затяжному течению и упорно возникающим рецидивам. Часть исследователей, признавая этот факт, ограничиваются использованием в клинике только КС, особенно подчеркивая их ведущую роль при лечении СГК. Препараты интерферона- α -2 β в инстилляциях не одобрены FDA и недоступны для использования офтальмологами США.

В РФ и некоторых странах СНГ интерферон и индукторы интерферона разрешены к применению. В настоящее время в РФ лекарственные средства в виде глазных капель, содержащие интерферон (IFN) человеческий рекомбинантный α -2 β (Окоферон, Офтальмоферон), используются для лечения ГК. В комбинированном препарате Офтальмоферон содержатся также димедрол (антигистаминный эффект) и борная кислота (антибактериальный эффект). Полимерная лекарственная основа (поливинилпирролидон и гипромеллоза) выполняет функцию заменителя слезы и пролонгатора эффекта.

Эффективность препарата показана в эксперименте и клинике при лечении ГК различных форм [61]. Препарат натурального человеческого α -IFN с М.В. ниже 5000 имеет высокую активность, но быстро разрушается, его получение обходится дорого. При этом IFN, полученные методом генной инженерии, более устойчивы, в то же время по эффективности сопоставимы с человеческим α -интерфероном.

В сравнительных исследованиях показано, что использование при поверхностном ГК специфических противогерпетических средств (аномальных нуклеозидов) имеет более выраженный клинический эффект, чем монотерапия интерфероном [62]. Менее выраженный лечебный эффект наблюдается при использовании интерферона в инстилляциях по сравнению с трифлуридином. В то же время сроки эпителизации роговицы уменьшаются при комбинированном применении этих препаратов [63].

Первыми препаратами индукторов образования эндогенного интерферона, использованными офтальмологами РФ, были пирогенал, полудан и продигиозан. Наряду со специфическими противовирусными химиопрепаратами для лечения офтальмогерпеса, кроме различных иммуномодуляторов IFN и его индукторов, предложены специфические антитела (пассивная специфическая иммунотерапия) и специфические вакцины (активная специфическая иммунотерапия), другие средства, нормализующие иммунитет, эффективность которых была доказана в ряде когортных исследований у пациентов с офтальмогерпесом. Многочисленные исследования, проведенные в РФ по эффективности различных индукторов интерферона, установили положительный результат лечения офтальмогерпеса препаратом биосинтетического двунитчатого комплекса полиадениловой и полиуридиловой кислоты (полудан) [64], синтетического аналога мурамилпептидов (ликопид) [65], трансфер-фактора (аффинолейкин) [66], меглюмина акридонацетата (циклоферона) [67], аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинина (имунофан) [68] и др. Положительные результаты получены при дополнении лечения пациентов мужского пола с тяжелым течением ГК препаратом тестостерон, выполняющим функции иммуномодулятора в организме мужчин [69], что подтверждает участие в патогенезе офтальмогерпеса иммунной системы во взаимосвязи с нейроэндокринной системой [70]. Однако иммуномодуляторы, являясь препаратами второй линии, лишь способствуют восстановлению механизмов иммунорегуляторной защиты организма от инфекции, обеспечивая повышение эффективности этиотропных химиотерапевтических средств. Эффективность иммуномодулирующих препаратов основана на результатах клинических исследований хорошего дизайна, но подтверждения не имеет в многоцентровых рандомизированных исследованиях как в РФ, так и за ее пределами. Современные средства иммунной коррекции имеют сложные механизмы иммунного

реагирования на реактивацию ВПГ, что с высокой долей вероятности может приводить к развитию парадоксальных и недифференцированных типов иммуногенеза [71]. В будущем, скорее всего, при офтальмогерпесе будут более востребованными иммуномодулирующие препараты, обладающие более узким, прицельным воздействием на конкретные мишени иммунологических нарушений.

Новые перспективные соединения, механизм действия которых отличается от препаратов нуклеозидов, находятся на стадии разработок [72, 73]. Так, ингибитор моноаминоксидазы, обладающий *in vitro* способностью препятствовать транскрипции генов ВПГ типа I, может стать претендентом на новый препарат фармацевтического контроля реактивации и латенции данного вируса [74, 75]. Проводятся исследования по поиску молекул, нацеленных на рецепторы клеток человека, которые могут ингибировать проникновение и распространение ВПГ, в частности катионные мембранные пептиды G1 и G2, которые способны блокировать проникновение ВПГ в клетки путем связывания гликопротеина вируса. Установлено, что использование ацикловира одновременно с данными пептидами усиливает его противовирусный эффект [76]. В другом исследовании положительный противовирусный результат *in vivo* и *ex vivo* получен при медленном освобождении пептида G2 с применением контактной линзы [77]. Эффективным противовирусным действием обладает аптамер ДНК или РНК, который связывается с гликопротеином gD клеточной оболочки вируса, что приводит к снижению распространения вируса как в уже инфицированных клетках, так и на этапе их инфицирования [78].

Основываясь на том, что активация гепараназы ВПГ приводит к выходу вируса, расщеплению внеклеточного матрикса и высвобождению провоспалительных и проангиогенных факторов, ведутся исследования по использованию еще одного потенциального препарата — ингибитора фермента гепараназы OGT 2115. Применение данного ингибитора на эпителиальных клетках роговицы человека, инфицированных ВПГ, уменьшает распространение вируса на соседние клетки и снижает уровень цитокинов [79].

Перспективной антивирусной стратегией является использование для защиты от чужеродных нуклеиновых кислот сгруппированных регулярных интервалов коротких палиндромных повторов CRISPR/Cas9, нацеленных на вирусные геномы, присутствующие в латентно инфицированных нейронах. Их эффективность была продемонстрирована для вирусов человека: ВПГ-1, Эпштейна — Барр, цитомегаловируса. Этот подход дает большой потенциал для лечения герпесвирусных инфекций, поскольку все имеющиеся в настоящее время методы не влияют на вирусную латентность [80, 81].

Наночастицы, используемые для замораживания Mir132 (короткая некодирующая РНК), приводили к уменьшению неоваскуляризации роговицы и стромальных инфильтратов роговицы у мышей, инфицированных ВПГ [82]. На экспериментальных моделях ГК установлено, что к уменьшению тяжести повреждений и ангиогенеза роговицы приводят молекулы, принимающие участие в росте сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), в частности ингибитор киназы Src [83, 84].

Таким образом, препараты аномальных нуклеозидов в настоящее время являются базовыми в терапии офтальмогерпеса, имеют доказанную клиническую эффективность и безопасность. К сожалению, данные препараты не действуют на латентный герпес и не влияют на воспалительный процесс в роговице, который развивается в острой стадии герпесвирусной инфекции. Кроме того, нет единого мнения в вопросах оптимальных путей их введения (местно или системно), а также сроках их применения.

В будущем ожидается появление новых эффективных препаратов, обладающих прицельным действием на определенные рецепторы клеток пациентов и способных вызывать контролируемый иммунный ответ, что приведет к прорыву в лечении офтальмогерпеса. В профилактике рецидивов герпетических заболеваний глаз определенная роль будет отведена и усовершенствованным вакцинам.

Расширение арсенала средств эффективной и безопасной противовирусной терапии, несомненно, позволит оптимизировать лечение офтальмогерпеса и предотвратит возникновение его рецидивов и тяжелых исходов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Майчук Ю.Ф. Успехи и проблемы фармакотерапии инфекционных и аллергических заболеваний глаз. *Русский офтальмологический журнал*. 2000;(1):13–15. [Maychuk Yu.F. Successes and problems of pharmacotherapy of infectious and allergic diseases of the eye. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2000;1:13–15 (In Russ.).]
2. Каспаров А.А. Современные аспекты лечения герпес-вирусного кератита. *Вестник офтальмологии*. 2000;116(1):59–61. [Kasparov A.A. Current aspects of the treatment of herpes viral keratitis. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2000;116(1):59–61 (In Russ.).]
3. Майчук Ю.Ф. Состояние и перспективы фармакотерапии инфекционных и аллергических заболеваний глаз. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2003;5:23–28. [Maychuk Yu.F. The state and prospects of pharmacotherapy of infectious and allergic diseases of the eye. *Annals of Russian academy of medical sciences = Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2003;5:23–28 (In Russ.).]
4. Каспаров А.А. Лечение герпесвирусного кератита. Вчера, сегодня, завтра. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2005;5(4):31. [Kasparov A.A. Treatment of herpes keratitis. Yesterday Today Tomorrow. *Refractive surgery and ophthalmology = Refraksiionnaya khirurgiya i oftalmologiya*. 2005;5(4):31 (In Russ.).]
5. Farooq A.V., Shukla, D. Herpes Simplex Epithelial and Stromal Keratitis: An Epidemiologic Update. *Surv. Ophthalmol.* 2012;57(5):448–462. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.01.005
6. Young R.C., Hodge D.O., Liesegang T.J., Baratz K.H. Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976–2007: the effect of oral antiviral prophylaxis. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(9):1178–1183. DOI: 10.1001/archophthol.2010.187
7. Kaufman H.E. Treatment of viral diseases of the cornea and external eye. *Prog. Retin. Eye Res.* 2000;19(1):69–85.
8. Kothari M.T., Mehta B.K., Asher N.S., Kothari K.J. Recurrence of bilateral herpes simplex virus keratitis following bimatoprost use. *Indian J. Ophthalmol.* 2006;54(1): 47–48.
9. Miyajima S., Sano Y., Sotozono C., Yokoi N., Ishino Y., Kinoshita S. Herpes simplex keratitis after ophthalmic surgery. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2003;107(9):538–542.
10. Kamburoglu G., Ertan A., Bahadır M. Implantation of Artisan toric phakic intraocular lens following Intacs in a patient with keratoconus. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2007; 33(3):528–530. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.10.047
11. Jain V., Pineda R. Reactivated herpetic keratitis following laser in situ keratomileusis. *J. Cataract Refract Surg.* 2009;35(5):946–948. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.11.065

12. Жилиякова Е.Т., Новикова М.Ю., Новиков О.О., Ткачева А.С., Придачина Д.В. Изучение ассортимента противовирусных глазных лекарственных форм. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2012;1:179–183. [Zhilyakova E.T., Novikova M.Yu., Novikov O.O., Tkacheva A.S., Pridachina D.V. Study of the range of antiviral eye dosage forms. *Belgorod State University Scientific Bulletin = Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012;1:179–183 (In Russ.).]
13. Yin M.T., James C.M., Brust H.V.T., Hammer S.M. *Clinical Virology. 3rd Edition ASM Press, Washington D.C., USA*. 2009;217–264.
14. Elion, G.B., Furman, P.A., Fyfe, J.A., de Miranda, P., Beauchamp, L., Schaeffer, H.J. Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1977;74:5716–5720.
15. Tsatsos M., MacGregor C., Athanasiadis I., Moschos M.M., Hossain P., Anderson D. Herpes simplex virus keratitis: an update of the pathogenesis and current treatment with oral and topical antiviral agents. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(9):824–837. DOI: 10.1111/ceo.12785
16. Croxtall J.D. Ganciclovir ophthalmic gel 0.15 %: in acute herpetic keratitis (dendritic ulcers). *Drugs*. 2011;26(71):603–610. DOI: 10.2165/11207240-000000000-00000
17. 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;37:654–660. DOI: 10.3109/02713683.2012.692846
18. Chou T.Y., Hong B.Y. Ganciclovir ophthalmic gel 0.15 % for the treatment of acute herpetic keratitis: background, effectiveness, tolerability, safety, and future applications. *Ther. Clin. Risk. Manag*. 2014;10:665–681. DOI: 10.2147/TCRM.S58242
19. Thackray A.M., Field H.J. Famciclovir and valaciclovir differ in the prevention of herpes simplex virus type 1 latency in mice: a quantitative study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998;42:1555–1562.
20. Aizman A.I., Johnson M.W., Elnor S.G. Treatment of acute retinal necrosis syndrome with oral antiviral medications. *Ophthalmol*. 2007;114(2):307–312. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.06.058
21. Colin J. Ganciclovir ophthalmic gel, 0.15 %: a valuable tool for treating ocular herpes. *Clin. Ophthalmol*. 2007;1:441–453.
22. Hobden J.A., Kumar M.J.A., Kaufman H.E., Clement C., Varnell E.D., Bhattacharjee P.S., Hill J.M. In vitro synergism of trifluorothymidine and ganciclovir against HSV-1. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011;52(2):830–833. DOI: 10.1167/iovs.10-5671
23. Wilhelmus K.R. 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
24. Barron B.A., Gee L., Hauck W.W., Kurinij N., Dawson C.R., Jones D.B., Wilhelmus K.R., Kaufman H.E., Sugar J., Hyndiuk R.A. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of oral acyclovir for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology*. 1994;101(12):1871–1882.
25. Komoto S., Higaki S., Fukuda M., Shimomura Y. Effects of antiviral medications on herpetic epithelial keratitis in mice. *Jpn. J. Ophthalmol*. 2015;59(3):194–200. DOI: 10.1007/s10384-015-0375-3
26. Collum L.M., McGettrick P., Akhtar J., Lavin J., Rees P.J. Oral acyclovir (Zovirax) in herpes simplex dendritic corneal ulceration. *Br J Ophthalmol*. 1986;70:435–438.
27. Шилова Н.П., Байкова И.А., Курс О.В. Особенности личности пациентов с рецидивирующим простым герпесом. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2011;2(6):108–113. [Shilova N.P., Baikova I.A., Kurs O.V. Personal features of patients with recurrent herpes simplex. Medical and biological problems of life = *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti*. 2011;2(6):108–113 (In Russ.).]
28. Wang J.C., Dahl A.A. Herpes Simplex Keratitis. *Medscape*. 2016.
29. Shimomura Y. Battle with herpes for 37 years. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2015;119(3):145–166; discussion 167.
30. Hung S.O., Patterson A., Rees P.J. Pharmacokinetics of oral acyclovir (Zovirax) in the eye. *Br. J. Ophthalmol*. 1984;68:192–195.
31. Huynh T.H., Johnson M.W., Comer G.M., Fish D.N. Vitreous penetration of orally administered valacyclovir. *Am. J. Ophthalmol*. 2008;145:682–686. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.11.016
32. Tsatsos M., MacGregor C., Athanasiadis I., Moschos M.M., Hossain P., Anderson D. Herpes simplex virus keratitis: an update of the pathogenesis and current treatment with oral and topical antiviral agents. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(9):824–837. DOI: 10.1111/ceo.12785
33. Van Velzen M., van de Vijver D.A., van Loenen F.B., Osterhaus A.D., Reijmer L., Verjans G.M. Acyclovir prophylaxis predisposes to antiviral resistant recurrent herpetic keratitis. *J. Infect. Dis*. 2013;208:1359–1365. DOI: 10.1093/infdis/jit350
34. Andrei G., Georgala A., Topalis D., Fiten P., Aoun M., Opdenakker G., Snoeck R. Heterogeneity and evolution of thymidine kinase and DNA polymerase mutants of herpes simplex virus type 1: implications for antiviral therapy. *The J. of infectious diseases*. 2013;207:1295–1305. DOI: 10.1093/infdis/jit019
35. Miserocchi E., Modorati G., Galli L., Rama P. Efficacy of valacyclovir vs acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease: a pilot study. *Am. J. Ophthalmol*. 2007;144:547–551. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.06.001
36. Weiner G. Demystifying the Ocular Herpes Simplex Virus. *EyeNet*. 2013;41–46.
37. Young R.C., Hodge D.O., Liesegang T.J., Baratz K.H. Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976–2007: the effect of oral antiviral prophylaxis. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:1178–1183. DOI: 10.1001/archophthol.2010.187
38. Hsiao C.H., Yeung L., Yeh L.K., Kao L.Y., Tan H.Y., Wang N.K., Lin K.K., Ma D.H. Pediatric herpes simplex virus keratitis. *Cornea*. 2009;28(3):249–253. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181839aee
39. Reddy J.C., Rapuano C.J. Current Concepts in the Management of Herpes Simplex Anterior Segment Eye Disease. *C.J. Curr. Ophthalmol. Rep*. 2013;1:194–203. DOI: 10.1007/s40135-013-0024-2
40. Garcia D.D., Farjo Q., Musch D.C., Sugar A. Effect of prophylactic oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Cornea*. 2007;26:930–934. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3180e79b77
41. Seitz B., Heiligenhaus A. Herpetic keratitis. Various expressions require different therapeutic approaches. *Ophthalmologie*. 2011;108(4):385–395; quiz 396–397. DOI: 10.1007/s00347-011-2346-5
42. Kaufman H.E. Can we prevent recurrences of herpes infections without antiviral drugs? *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2002;43(5):1325–1329.
43. Bettahi I., Nesburn A.B., Yoon S., Zhang X., Mohebbi A., Sue V., Vanderberg A., Wechsler S.L., BenMohamed L. Protective immunity against ocular herpes infection and disease induced by highly immunogenic self-adjuncting glycoprotein D lipopeptide vaccines. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2007;48:4643–4653. DOI: 10.1167/iovs.07-0356
44. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Махмудов Ф.Р., Сергеев О.В. Вакцины как средство специфической иммунокоррекции при герпетических инфекциях. *Вопросы вирусологии*. 2014;59(1):5–11. [Barinsky I.F., Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., Mahmudov F.R., Sergeev O.V. Vaccines as a means of specific immunocorrection in case of herpetic infections. *Problems of virology = Voprosy virusologii*. 2014;59(1):5–11 (In Russ.).]
45. Наурская Е.В., Зайцева А.Г., Кобец Н.В., Алимбарова Л.М., Баринский И.Ф. Особенности функционального состояния перитонеальных макрофагов мышей, чувствительной и устойчивой линий при интравагинальном заражении вирусом простого герпеса типа 2 и муккозальной вакцинации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008;145(2):196–200. [Naurskaya E.V., Zaitseva A.G., Kobets N.V., Alimbarova L.M., Barinsky I.F. Features of the functional state of the peritoneal macrophages of mice, sensitive and stable lines during intravaginal infection with herpes simplex virus type 2 and mucosal vaccination. *Experimental Biology and Medicine = Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2008;145(2):196–200 (In Russ.).]
46. Hu K., Malla T., Zhai Y., Dong L., Tang R. Topical Administration Is a Promising Inoculating Route versus Intramuscular Inoculation for the Nanoparticle-Carried DNA Vaccine to Prevent Corneal Infections. *Ophthalmic Res*. 2015;55(2):99–110. DOI: 10.1159/000441898
47. Royer D.J., Gurung H.R., Jinkins J.K., Geltz J.J., Wu J.L., Halford W.P., Carr D.J.J., Longnecker R.M. A Highly Efficacious Herpes Simplex Virus 1 Vaccine Blocks Viral Pathogenesis and Prevents Corneal Immunopathology via Humoral Immunity. *J. Virol*. 2016;90(11):5514–5529. DOI: 10.1128/JVI.00517-16
48. Баринский И.Ф., Каспаров А.А., Лазаренко А.А. Инактивированная вакцина против вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов как средство иммунокоррекции при хронической герпетической инфекции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 1999;6:98–102. [Barinsky I.F., Kasparov A.A., Lazarenko A.A. Inactivated vaccine against herpes simplex viruses of the 1st and 2nd types as a means of immune correction in chronic herpes infection. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epide-miologii i immunobiologii*. 1999;6:98–102 (In Russ.).]
49. 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. *Br. J. Ophthalmol*. 2008;92(7):928–932. DOI: 10.1136/bjo.2007.133967
50. Wilhelmus K.R., Gee L., Hauck W.W., Kurinij N., Dawson C.R., Jones D.B., Barron B.A., Kaufman H.E., Sugar J., Hyndiuk R.A. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmol*. 1994;101(12):1883–1895; discussion 1895–1886.
51. Pleyer U., Chee S.-P. Current aspects on the management of viral uveitis in immunocompetent individuals. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1017–1028. DOI: 10.2147/OPHT.S60394
52. Heiligenhaus A., Steuhl K.P. Treatment of HSV-1 stromal keratitis with topical cyclosporin A: a pilot study. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 1999;237(5):435–438.
53. Rao S.N. Treatment of herpes simplex virus stromal keratitis unresponsive to topical prednisolone 1 % with topical cyclosporine 0.05 %. *Am. J. Ophthalmol*. 2006;141(4):771–772. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.11.042
54. Knickelbein J.E., Hendricks R.L., Charukamnoetkanok P. Management of herpes simplex virus stromal keratitis: an evidence-based review. *Surv. Ophthalmol*. 2009;54(2):226–234. DOI: 10.1016/j.survophthal.2008.12.004
55. Vinos S.A., Derevanik N.L., Shi A., Vinos M.A., Klein D.A., Whittum-Hudson J.A. Vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor-beta (TGF-beta), and interleukin-6 (IL-6) in experimental herpes virus retinopathy: association with inflammation and viral infection. *Histol. Histopathol*. 2001;16(4):1061–1071. DOI: 10.14670/HH-16.1061
56. Shah A.M., Oster S.E., Freeman W.R. Viral retinitis after intravitreal triamcinolone injection in patients with predisposing medical comorbidities. *Am. J. Ophthalmol*. 2010;149(3):433–440. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.10.019
57. Chang S., Weissgold D.J., Singer J.A., Sobrin L. Acute retinal necrosis after intraocular triamcinolone acetate injection. *Retin. Cases Brief. Rep*. 2010;4(4):306–308. DOI: 10.1097/ICB.0b013e3181b5ee58
58. Wong R.W., Jumper J.M., McDonald H.R., Johnson R.N., Fu A., Lujan B.J., Cunningham E.T.Jr. Emerging concepts in the management of acute retinal necrosis. *Postgrad Med J*. 2013;89(1054):478–485. DOI: 10.1136/postgradmedj-2012-301983
59. Мальханов В.В., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е. Эффективность применения препарата Панавир при передних увеитах ревматической рубрики. *Вестник*

- Оренбургского государственного университета. 2011;14:235–238. [Malkhanov V.B., Zaynutdinova G.Kh., Shevchuk N.E. The effectiveness of the drug Panavir with anterior uveitis of rheumatic rubric. Annals of Orenburg State University = Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2011;14:235–238 (In Russ.).]
60. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х. Герпетические заболевания глаз. Клиника. Диагностика. Лечение. Уфа: Гилем, 2016:168. [Bikbov M.M., Shevchuk N.E., Malkhanov V.B., Zaynutdinova G.H. Herpetic eye disease. Clinical picture. Diagnosis. Treatment. Ufa: Gilem publ., 2016:168 (In Russ.).]
 61. Гулиева М.Г. Эффективность офтальмоферона в комбинированном противовирусном лечении тяжелого стромального герпетического кератита. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2006;4:48–52. [Guliyeva M.G. The effectiveness of ophthalmoferon in the combined antiviral treatment of severe stromal herpetic keratitis. Refractive surgery and ophthalmology = Refraktionnaya khirurgiya i oftalmologiya. 2006;4:48–52 (In Russ.).]
 62. Wilhelmus K.R. Therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. Cochrane Database. Syst. Rev. 2007. CD002898. DOI: 10.1002/14651858.CD002898.pub3
 63. Elbadawy H.M., Gailledrat M., Desseaux C., Ponzin D., Ferrari S. Targeting Herpetic keratitis by Gene Therapy. J. of Ophthalmology. 2012; ID 594869:14. DOI: 10.1155/2012/594869
 64. Каспаров А.А., Переверзина О.К., Горбовицкая Г.Е. Новое в комбинированной медикаментозной терапии (полудан + ацикловир) различных проявлений офтальмогерпеса. Офтальмологический журнал. 1991;4:196–200. [Kasparov A.A., Pereverzina, O.K. Gorbovitskaya G.E. New in the combined drug therapy (poludan + acyclovir) of various manifestations of ophthalmic herpes. Journal of Ophthalmology (Ukraine) = Ovtal'mologitschekij zhurnal. 1991;4:196–200 (In Russ.).]
 65. Майчук Ю.Ф., Казаченко М.А., Щипанова А.И., Анджелов В.О., Кричевская Г.И. Новый иммуномодулятор ликопид в лечении герпетических стромальных кератитов. Вестник офтальмологии. 1997;4:23–26. [Maychuk Yu.F., Kazachenko M.A., Shchipanova A.I., Andzhelov V.O., Krichevskaya G.I. Likopid immunomodulator in the treatment of herpetic stromal keratitis. Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii. 1997;4:23–26 (In Russ.).]
 66. Пархоменко Т.Г., Мац А.Н. Иммунотерапия с применением аффинолейкина Лечащий Врач. 2000;8:42–44. [Parkhomenko T.G., Mats A.N. Affinoleukin Immunotherapy. Attending doctor = Lechashchij vrach. 2000;8:42–44 (In Russ.).]
 67. Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Зайнутдинова Г.Х., Марванова З.Р. Обоснование применения циклоферона и тестостерона в терапии герпетического кератита у мужчин. Офтальмологический журнал. 2007;419(6):12–15. [Malkhanov V.B., Shevchuk N.E., Zaynutdinova G.Kh., Marvanova Z.R. The rationale for the use of cycloferon and testosterone in the treatment of herpetic keratitis in men. Journal of Ophthalmology (Ukraine) = Ovtal'mologitschekij zhurnal. 2007;419(6):12–15 (In Russ.).]
 68. Величко Т.В., Лебедев В.В., Катаргина Л.А., Слепова О.С. Коррекция атипичной реакции на стероидную терапию у детей с иммуновоспалительными заболеваниями. Аллергология и иммунология. 2013;(2):34–37. [Velichko T.V., Lebedev V.V., Katargina L.A., Slepova O.S. Correction of an atypical response to steroid therapy in children with immunoinflammatory diseases. Allergology and immunology = Allergologiya i immunologiya. 2013;(2):34–37 (In Russ.).]
 69. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б. Применение препаратов тестостерона в комплексной терапии тяжелых форм герпетического кератита у лиц мужского пола. Вестник офтальмологии. 2004;120(3):24–26. [Zaynutdinova G.H., Malkhanov V.B. The use of testosterone in the complex treatment of herpetic keratitis severe forms in males. Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii. 2004;120(3):24–26 (In Russ.).]
 70. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б. Взаимосвязь гормональных и иммунологических нарушений при герпетическом кератите у мужчин. Вопросы вирусологии. 2004;(2):30–32. [Zaynutdinova G.H., Malkhanov V.B. The relationship of hormone and immunological disruptions in herpes herpetic keratitis in males. Problems of virology = Voprosy virusologii. 2004;(2):30–32 (In Russ.).]
 71. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес: дерматологические аспекты. М.: МЕД-прессинформ, 2002. [Samgin M.A., Khalidin A.A. Herpes simplex: dermatological aspects. Moscow: MED-pessform; 2002 (In Russ.).]
 72. Andrei G., Snoeck R. Herpes simplex virus drug-resistance: new mutations and insights. Curr. Opin. Infect. Dis. 2013;26(6):551–560. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000015
 73. Piret J., Boivin G. Antiviral resistance in herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections: diagnosis and management. Curr. Opin. Infect. Dis. 2016;29(6):654–662. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000288
 74. Liang Y., Vogel J.L., Narayanan A., Peng H., Kristie T.M. Inhibition of the histone demethylase LSD1 blocks α -herpesvirus lytic replication and reactivation from latency. Manuscript in review. 2009. DOI: 10.1038/nm.2051
 75. Kristie T.M., Liang Y., Vogel J.L. Control of alpha-herpesvirus IE gene expression by HCF-1 coupled chromatin modification activities. Biochim. Biophys. Acta. 2010;1799(3–4):257–265. doi: 10.1016/j.bbagr.2009.08.003
 76. Park P.J., Antoine T.E., Farooq A.V., Valyi-Nagy T., Shukla D. An investigative peptide-acyclovir combination to control herpes simplex virus type 1 ocular infection. Investig Ophthalmol. Vis. Sc. 2013;54(9):6373–6381. DOI: 10.1167/iovs.13-12832
 77. Jaishankar D., Buhman J.S., Valyi-Nagy T., Gemeinhart R.A., Shukla D. Extended release of an anti-heparan sulfate peptide from a contact lens suppresses corneal herpes simplex virus-1 infection. Investig Ophthalmol. Vis. Sc. 2016;57(1):169–180. DOI: 10.1167/iovs.15-18365
 78. Yadavalli T., Agelidis A., Jaishankar D., Mangano K., Thakkar N., Penmetcha K., Shukla D. Targeting herpes simplex virus-1 gD by a DNA aptamer can be an effective new strategy to curb viral infection. Mol. Ther Nucleic. Acids. 2017;9:365–378. DOI: 10.1016/j.omtn.2017.10.009
 79. Agelidis A.M., Hadigal S.R., Jaishankar D., Shukla D. Viral activation of heparanase drives pathogenesis of herpes simplex virus-1. Cell Rep. 2017;20(2):439–450. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.06.041
 80. Jinek M., Chylinski K., Fonfara I., Hauer M., Doudna J.A., Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science. 2012;337(6096):816–821. DOI: 10.1126/science.1225829
 81. van Diemen F.R., Kruse E.M., Hooykaas M.J., Bruggeling C.E., Schürch A.C., van Ham P.M., Imhof S.M., Nijhuis M., Wiertz E.J., Lebbink R.J. CRISPR/Cas9-Mediated genome editing of herpesviruses limits productive and latent infections. PLoS Pathog. 2016;12(6):Article e1005701. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005701
 82. Mulik S., Xu J., Reddy P.B., Rajasagi N.K., Gimenez F., Sharma S., Lu P.Y., Rouse B.T. Role of miR-132 in angiogenesis after ocular infection with herpes simplex virus. Am J. Pathol. 2012;181(2):525–534. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.04.014
 83. Sharma S., Mulik S., Kumar N., Suryawanshi A., Rouse B.T. An anti-inflammatory role of VEGFR2/Src kinase inhibitor in herpes simplex virus 1-induced immunopathology. J. Virol. 2011;85(12):5995–6007. doi: 10.1128/JVI.00034-11
 84. Gimenez F., Mulik S., Veiga-Parga T., Bhela S., Rouse B.T. Robo 4 counteracts angiogenesis in herpetic stromal keratitis. PLoS One. 2015;10(12): Article e0141925. DOI: 10.1371/journal.pone.0141925

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»
 Зайнутдинова Гузель Халитовна
 доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-образовательного отделения
 ул. Пушкина, 90, Уфа, 450008, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHOR

Ufa Eye Research Institute
 Zaynutdinova Guzel Khalitovna
 MD, Senior Researcher of Scientific and Educational Department
 Pushkin str., 90, Ufa, 450008, Russian Federation