

# СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ПО HERPES ZOSTER OPHTHALMICUS

Stephen E. Orlin, M.D.  
University of Pennsylvania Health System  
Scheie Eye Institute

## HERPES ZOSTER OPHTHALMICUS – Зачем нужны современные данные?

- Увеличение частоты
  - Старение населения
  - Пациенты с иммунодефицитом
    - ВИЧ, фармакологически обусловленный иммунодефицит, например, трансплантация органов и лечение рака
- Новые методы диагностики
  - Полимеразно-цепные реакции, импрессионная цитология, специфические антигены к вирусу *Varicella zoster*
- Новые методы лечения
  - Новые противовирусные препараты, вакцинации
  - Хирургические кератопротезы

## Эпидемиология

- Вызывается тем же вирусом, что и ветряная оспа – вирусом *varicella zoster*.
- Установлено их сохранение в сенсорных ганглиях
  - Гематологическое инфицирование после вирусемии
  - Ретроградно из инфицированной кожи клетки попадают по чувствительным нервным окончаниям
- 90 - 95% популяции являются носителями антител к вирусу *Varicella zoster*, большинство является носителями вируса *Varicella zoster* в латентной форме
- У 20% разовьется реактивация в качестве опоясывающего лишая
- Максимальная встречаемость в течение 6 – 8 десятилетий жизни
- < 10% у пациентов младше 20 лет

## Herpes Zoster Ophthalmicus

- Течение без лечения

- Herpes Zoster Ophthalmicus поражает первую (n. ophthalmicus) ветвь нерва 5 пары (тройничного нерва)
- Три ветви n. ophthalmicus
  - Лобная (nn. supraorbitalis и supratrochlearis) ветви иннервируют верхнее веко и лоб
  - N. lacrimalis иннервирует слезную железу
  - N. nasociliaris иннервирует конъюнктиву, роговицу, радужку, цилиарное тело. Терминальная ветвь (n. ethmoidalis anterior) иннервирует кончик носа. Правило Hutchinson'a НЕ является абсолютным.
  - R.infratrochlearis носослезного нерва может иннервировать нижнее веко
- Репликация вируса внутри ганглия вызывает некроз нейрона (сопровождающийся невралгией)
- Вирус распространяется по чувствительному нерву, вызывая везикулярные высыпания

## Herpes Zoster Ophthalmicus

- Клинические проявления
  - Продрома - лихорадка, озноб, головная боль, недомогание
  - Локальная невралгическая боль над вовлеченным дерматомом может иметь интенсивность от зуда до сильной глубокой боли
  - Кожа становится эритематозной и гиперэстетичной
  - Отек и везикулезные высыпания
  - Пузырьки заполнены прозрачной жидкостью и живыми вирусами
  - Позднее корочка, заживление может сопровождаться тяжелым рубцеванием (14 дней)
  - Сыпь всегда односторонняя и редко переходит за среднюю линию
  - Zoster sine herpete. Нет сыпи, но боль имеется
  - Региональная лимфаденопатия
- Осложнения со стороны глаз (50-72%)
  - кератит, рубцевание век, конъюнктивит, склерит, увеит, хориоретинит и нейрооптикопатии

## Кератит, вызванный Herpes Zoster

- Непосредственно вирусная инфекция
- Реакция антиген-антитело
- Клеточно-опосредованная реакция гиперчувствительности замедленного типа
- Нейротрофическое поражение

## Кератит при Herpes Zoster Ophthalmicus

- Крупноточечный эпителиальный кератит

- Эпителиальные дендриты (небольшие, приподнятые, без расширений на концах, окрашиваются бенгальским розовым). Преходящие и содержат живые вирусы.
- Слизистые бляшки. Линейные или ветвящиеся. Возникают позже, чем дендриты.
- Поверхностные помутнения в строме.
- Дисковидный кератит. 10%. От недель до месяцев.
- Нейротрофический кератит.
- Расплавление и перфорация роговицы.
- Кератит из-за неполного смыкания век.
- Периферическое краевое изъязвление роговицы

## Дендриты Herpes Zoster

- Два различных подвида (псевдодендриты)
  - Эпителиальные микродендриты – 30-50%
    - Возникают вскоре после сыпи (4-6 дней)
    - Острое/частое/неосложненное поражение: Разрешается быстро, без последствий, не реагирует на стероиды/противовирусные средства
  - Кератит со слизистыми бляшками – 13%
    - Временной взаимосвязи нет (дни – годы)
    - Хроническое/редкое/осложненное: от одной недели до нескольких лет после сыпи (максимально 2 года)
    - Сопровождается нейротрофическими язвами, глаукомой, рубцеванием роговицы

## Кератит со слизистыми бляшками

- Клинические проявления
  - Бело-серая бляшка приросшая к поверхностному эпителию
  - Отложение на утолщенном/патологически измененном эпителии
  - Четко отграниченные. Линейные или ветвящиеся.
  - Слабо окрашиваются флюоресцеином, но «сверкают» при окраске бенгальским розовым
- Сопутствующие проявления:
  - стромальный/дисковидный кератит
  - снижение чувствительности роговицы
  - ирит

## Кератит со слизистыми бляшками

- Предполагаемая этиология
  - Поражение эпителия роговицы и нарушение иннервации приводят к:
    - Нарушению слезной пленки и скоплению слизи
    - Нейротрофическому поражению
- Недавние данные

- В эпителии – ПЦР, положительная на вирус Herpes zoster
- Отвечает на лечение противовирусными средствами

Предполагается, что в этих отсроченных поражениях эпителия вирус может подвергаться репликации

## Кератит со слизистыми бляшками

- Отвечает на лечение мазью Vidarabina 3-5 раз в день
- Ответ на пероральные противовирусные препараты может быть различным

## Лечение Herpes Zoster Ophthalmicus

- Ацикловир 800 мг внутрь 5 раз в день в течение 10 дней
  - Начинайте лечение рано (в течение 72 часов) для максимального положительного эффекта в плане профилактики вовлечения глаза.
- Валацикловир 1 г 3 раза в день
  - Пролекарство ацикловира
  - Лучше всасывается из ЖКТ
  - Концентрация в сыворотке в 3-5 раз выше, чем у ацикловира
  - Более быстро наступающее и более длительное обезболивание
- Фамцикловир 500 мг 3 раза в день
  - Пролекарство пенцикловира
  - Эффективен при постгерпетической невралгии
- Преднизолон внутрь
  - Ускоряет заживление кожи
  - При постгерпетической невралгии положительного эффекта не дает

## Постгерпетическая невралгия

- Острая боль уменьшается с возрастом
- Сопровождает атаку вируса на афферентные нервные волокна
- Постгерпетическая невралгия - 50% пациентов >60 лет
- Патогенез точно не известен
- Разрешается в течение 2 месяцев в 50% случаев и в течение 1 года в 70 - 80%, но может сохраняться в течение нескольких лет

## Обезболивание при боли, обусловленной Herpes Zoster Ophthalmicus

- Острая
  - Местные и системные стероиды
  - Циметидин (убедительные доказательства отсутствуют)
  - Трициклические антидепрессанты - amitriptилин
  - Капсацин (Zostrix) Обезболивание при острой и хронической боли.  
Способствует выбросу субстанции P, являющейся нейромодулятором
  - Опиаты
- Хроническая
  - См. выше
  - Повязки с 5% лидокаином
  - Противосудорожные средства (габапентин или прегабалин)

## Вакцина против Varicella (ветряной оспы)

- Живая ослабленная вакцина (1350 бляшкоформирующих единиц)
  - Однократно в 12 - 18 месяцев
- Цель – профилактика ветряной оспы и ее осложнений
- Может ли вакцина предупредить поражение, вызываемое Herpes zoster?
  - Основания для оптимизма
    - Кожа не инфицируется вакциной – меньше риск передачи по нейронам в латентные очаги
    - Латентность в ганглиях тройничного нерва менее вероятна
  - Основания для пессимизма
    - Herpes Zoster Ophthalmicus описан у иммунокомпетентных детей
    - Длительность вакцины неизвестна? Реиммунизация

## Вакцинации вирусом Varicella (ветряной оспы)

- Вызывающие опасения вопросы вакцинации от ветряной оспы
  - Живая ослабленная вакцина
  - Риск учащения заболевания ветряной оспой во взрослом возрасте
  - Увеличение риска Herpes zoster у взрослых
- Нет доказательств увеличения частоты заболевания ветряной оспой у детей старшего возраста и взрослых
- Эффективность - уменьшает частоту, а возникающее заболевание хорошо описано, но протекает очень легко
- Реиммунизация в настоящее время проводится в четырехлетнем возрасте

## Вакцинации от вируса Varicella Zoster Virus и влияние на Herpes Zoster

- При первичном инфицировании вирусом Varicella Zoster, либо дикого типа, либо из вакцины, он попадает в ганглии во время виремии или ретроградно по чувствительным нервам из кожи
- Периодический контакт с людьми с вирусом Varicella Zoster и обычный периодический выброс вируса из ганглиев важны для усиления клеточно-опосредованного иммунитета
- Возможен повышенный риск в отношении вируса Herpes Zoster у людей младше 50 лет и более тяжелое течение у пожилых.

## Вакцинация от Herpes Zoster

- Появляющийся естественным образом клеточно-опосредованный иммунитет подавляет реактивацию вируса Varicella zoster, но этот иммунитет уменьшается с возрастом.
- Вакцина Zoster обеспечивает усиление этого иммунитета (в 14 раз сильнее, чем вакцина от ветряной оспы)
- Рекомендуются пациентам 60 лет и старше
- Исследование по профилактике опоясывающего лишая (Shingles Prevention Study, SPS)
  - Частота Herpes Zoster Virus уменьшилась на 51,3%
  - Частота опоясывающего лишая сократилась на 66,5%
  - У тех пациентов, у которых опоясывающий лишай развивался, несмотря на иммунизацию, Herpes Zoster Virus мутировал

## Хирургия роговицы по поводу Zoster

- Фототерапевтическая кератэктомия
  - Поверхностные рубцы роговицы
- Сквозная кератопластика
  - Плохой прогноз из-за нейротрофической роговицы, васкуляризации и рецидивирующего характера заболевания
- Кератопротезирование
  - Бостонский кератопротез – очень обнадеживающие результаты

## Бостонский кератопротез

- Разработан д-ром Claes Dohlman в MEEI в Бостоне
- Разработка была начата в 60-х годах, разрешение FDA было получено в 1992 году

- Выполнен из прозрачной пластмассы с великолепной переносимостью окружающих тканей и великолепной оптикой

## Компоненты кератопротеза

- 3 компонента
  - Телескоп
  - Задняя пластинка
  - Запирательное кольцо из титана

## Показания

- Альтернатива при высоком риске для трансплантатов роговицы
- Острота зрения ниже 20/400
- Плохие кандидаты для обычной пересадки роговицы
- Относительно здоровая поверхность глазного яблока
- Низкая острота зрения парного глаза
- Нет отслойки сетчатки или терминальной глаукомы
- Нормализованное ВГД
- Артифакия или афакия

## Бостонский кератопротез

- 2 вида
  - При афакии
    - Необходима длина передне-задней оси, кератопротез специально заказывается
  - При артифакии
    - универсальный
- Протез для закрывающихся век
  - При тяжелых поверхностных заболеваниях глаза

## Послеоперационное лечение

- Лечебная контактная линза в течение всей жизни
  - Линза диаметром 16 мм
  - Не плавать

- Стандартное послеоперационное медикаментозное лечение и соответствующие предосторожности
- Усиленный ванкомицин, Vigamox и стероиды местно 2 раза в день в течение всей жизни
- Лечение глаукомы

## Осложнения

- Инфекция – антибиотики с целью профилактики
- Мембраны за протезом – YAG-лазер
- Витреит – часто стерильный, положительный эффект от ретробульбарного введения триамцинолона
- Глаукома