

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-3-57-60>

Рациональное использование кортикостероидов в терапии офтальмогерпеса

Г.Х. Зайнутдинова, А.Э. Бабушкин

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Уфа

РЕФЕРАТ

В статье рассматриваются вопросы рационального применения препаратов кортикостероидов при герпетической инфекции глаза. На основании данных научной литературы и собственных клинических наблюдений, приведенных в работе, препараты кортикостероидов рекомендуется применять при офтальмогерпесе только при от-

сутствии изъязвления и нарушения целостности роговицы. Целесообразно назначать их в микродозах, главным образом, в виде инстилляций и реже – парабубарных инъекций, с осторожностью, под строгим контролем офтальмолога, в минимально эффективной концентрации и коротким курсом.

Ключевые слова: офтальмогерпес, терапия, рациональное применение кортикостероидов. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;3:57–60.

ABSTRACT

Rational use of corticosteroids in the treatment of ophthalmic herpes

G.Kh. Zainutdinova, A.E. Babushkin

Ufa Eye Research Institute, Ufa

The article discusses the issues of rational use of corticosteroid preparations for herpes infection of the eye. On the basis of scientific literature data and our own clinical observations given in the work, corticosteroid preparations are recommended for use in ophthalmic herpes only in the absence of ulceration and violation of the integrity of

the cornea. It is advisable to prescribe them in micro doses, mainly in the form of instillations and, less often, parabolbar injections, with caution, under the strict supervision of an ophthalmologist, in the minimum effective concentration and in a short course.

Key words: ophthalmic herpes, therapy, rational use corticosteroids. ■

Point of View. East – West. 2021;3:57–60.

Как показал анализ воспалительной офтальмопатологии в Республике Башкортостан [1], среди всех нозологических форм ее преобладают конъюнктивиты, но второе ранговое место устойчиво занимают кератиты. Среди последних наиболее часто встречаются и являются опасными из-за рецидивирующего и нередко затяжного характера течения, герпесвирусные поражения роговицы. При этом наиболее часто диагностируемой клинической формой, нередко требующей стационарного лечения, является герпетический кератит (ГК) с поражением увеального тракта (76,2%).

Анализ показателей заболеваемости показал, что удельный вес ГК у мужчин был наиболее высоким в возрастной группе 41–60 лет – 52,7% случаев, женщин – в группе старше 50 лет – 61,1%. У мужчин с офтальмогерпесом чаще наблюдали глубокие поражения глаза, однако в последние годы наметилась тенденция к росту (в 1,6 раза) доли глубоких форм заболевания и у женщин.

Следует отметить, что во всем мире ежегодно регистрируется до 1,5 млн случаев кератита, вызванного вирусом простого герпеса – ВПГ [2, 3]. При этом герпес роговицы среди взрослых, по данным раз-

ных источников, составляет 20–75%, а среди детей – 70–80% от числа всех воспалительных заболеваний роговицы, приводя к роговичной слепоте более чем в 60% случаев [4].

Среди большого арсенала средств противовоспалительной терапии герпеса глаза наибольшие споры вызывает вопрос о применении при глубоких его формах препаратов кортикостероидов (КС), которые, как известно, одновременно с купированием воспаления, значительно снижают иммуногенез, приводя к репликации ВПГ [5]. Впервые Kaufman H.E. с соавт. в 1963 г. предложили включать препараты кор-

Таблица 1

Препараты глюкокортикостероидов для местного применения в офтальмологии (Kaufman H.E. et al., 1963)	
Длительность действия	Формы выпуска
ГКС короткого действия (6–8 ч)	0,5%-я глазная мазь гидрокортизона: «Гидрокортизон», «Гидрокортизон ПОС № 2,5» 1%-я и 2,5%-я глазная мазь гидрокортизона: «Гидрокортизон ПОС № 1»
ГКС средней продолжительности действия (12–36 ч)	0,5%-я глазная суспензия преднизолона («Преднизолон») 1%-е глазные капли преднизолона («Инфранефран форте»)
ГКС длительного действия (до 72 ч.)	0,1%-е глазные капли дексаметазона («Офтан-дексаметазон», «Дексапос») 0,1%-я глазная мазь дексаметазона («Максидекс») 0,1%-е глазные капли бетаметазон («Бетакортал») 0,1%-я глазная мазь бетаметазон («Бетамофталь»)

Таблица 2

Схемы назначения дексаметазона при ГК в зависимости от стадии процесса (Федеральное руководство РФ, 2017)	
Стадия процесса	Дозы кортикостероида
Острый период (изъязвление)	Противопоказан!
Подострый период (активная эпителизация на роговице)	При тщательном наблюдении за состоянием роговицы для снятия увеальных симптомов можно вводить парабульбарно 0,4%-й р-р по 0,3 – 0,5 мл 1 – 3 р. в нед. [Ю.Ф. Майчук, 1981].
Постгерпетическая кератопатия (полная эпителизация роговицы)	Тактика наблюдения и осторожности! Первые 2-3 дня инстилляций в разведении 0,001-0,05% р-р, затем лишь при необходимости и сохранении целостности эпителия – 0,1%-й р-р, увеличивая число инстилляций в течение 2-3 дней от 1 до 3 раз в д.

тикостероидов в комплексную терапию офтальмогерпеса (табл. 1).

В настоящее время подходы офтальмологов к назначению КС при герпетической инфекции глаза имеют определенные различия. Согласно принятому в РФ алгоритму лечения ГК, в острой фазе герпетического воспаления роговицы с ее изъязвлением, независимо от глубины процесса, применение препаратов КС должно быть абсолютно исключено (табл. 2).

Препараты КС можно назначать только в подострый период при улучшении состоянии эпителия роговицы (осторожно!) в виде инстилляций, постепенно снижая их кратность, а при наличии явлений увеита – парабульбарных инъекций. В целом курс лечения, по данным одних авторов, может составлять 4-6 недель [6].

Другие исследователи рекомендуют назначать КС в низких дозах в течение многих лет, или даже пожизненно, на фоне системной противовирусной терапии, например, с це-

лю предотвращая рецидивов при герпесвирусном переднем увеите [7]. В рандомизированном исследовании установлено, что назначение терапии КС, по сравнению с плацебо, снижало риск развития стойкого или прогрессирующего стромально-кератоувеита на 68%. Однако через 6 месяцев после рандомизации между группами не было выявлено никаких клинически или статистически значимых различий в исходе зрения или рецидивах герпетического поражения глаз [8].

Отдельные авторы рекомендуют назначать инстилляций КС в разумных дозах даже при глубоком стромальном кератите (ГСК) с изъязвлением роговицы, постепенно сокращая их частоту, и в обязательной комбинации с противовирусными средствами per os и инстилляциями растворов антибиотиков [9].

При ГСК без изъязвления роговицы и кератоувеита, в патогенезе которых предполагается развитие аутоиммунного процесса, рекомендуется раннее назначение КС, напри-

мер, 0,1%-го раствора дексаметазона, максидекса, офтан-дексаметазона, 0,1%-го или 0,01%-го раствора бетаметазона, под «прикрытием» противовирусных средств. Это приводит к более быстрому разрешению отека с более редким формированием стромальных рубцов и, соответственно, значительному сокращению продолжительности заболевания и сохранению зрения [9, 10].

Однако следует всегда помнить, что применение КС при ГК может стать причиной затяжного течения и тяжелых осложнений (рис. 1 а, б): изъязвления, некроза, перфорации роговицы, присоединения вторичной бактериальной или грибковой инфекции, трансформации поверхностных форм в глубокие [11]. Согласно нашим данным, препараты КС приводят к осложненному течению воспалительного процесса на роговице в 78% случаев.

Чаще это изъязвление роговицы и присоединение увеита, реже – наслоение вторичной бактериальной инфекции, когда воспалитель-

ный процесс быстро прогрессирует и за 3-5 дней распространяется на всю поверхность роговицы. При этом инфильтрат сначала становится серым, затем появляется гнойный налет, изъязвление и расплавление тканей роговицы.

Ниже представлен клинический пример осложнения ГК, при лечении которого применялись инстилляционные КС, что привело к его осложнению бактериальной, а именно стафилококковой (как показал посев), инфекцией (рис. 2 а, б).

В случае бесконтрольного и длительного местного применения препаратов КС при офтальмогерпесе возможны осложнения грибковой инфекцией. Приводим клинический пример, когда пациентка, пользователь контактных линз, самостоятельно применяла инстилляционные различные глазные капли в течение 1,5 месяцев. Как видно из рисунка 3 А, на роговице появился плотного белого цвета инфильтрат, при этом отделяемого в конъюнктивальной полости не наблюдалось. Посев на среду Сабуро незначительной части скарифицированного под операционным микроскопом содержимого инфильтрата выявил рост грибов *Candida*.

Установлен диагноз: офтальмогерпес, осложненный грибковой инфекцией. Выскабливание инфильтрата роговицы, а также назначение местно инстилляций окоmistина, аппликаций роговицы диодным лазером, системно антигрибкового препарата (кетконазол) привело к хорошему клиническому результату и значительному сокращению сроков выздоровления пациентки (рис. 3 а, б).

Кроме того, применение КС у больных офтальмогерпесом необходимо проводить под постоянным контролем ВГД, повышение которого требует отмены КС с назначением инстилляций антигипертензивных препаратов.

В литературе имеются сообщения о назначении пациентам с офтальмогерпесом, протекающим с повышением внутриглазного давления, а также при стероидной глаукоме и с изъязвлениями роговицы, инстилляций в конъюнктивальную полость циклоспорина в сочетании с препаратом ацикловира per os [12, 13]. Ре-

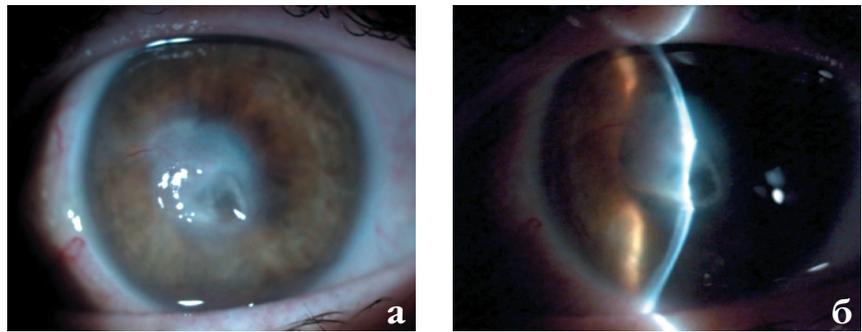


Рис. 1 (а, б). Васкуляризованное бельмо роговицы, рецидив герпетического кератита с изъязвлением после инстилляций 0,1%-го раствора дексаметазона в течение 1,5 месяцев

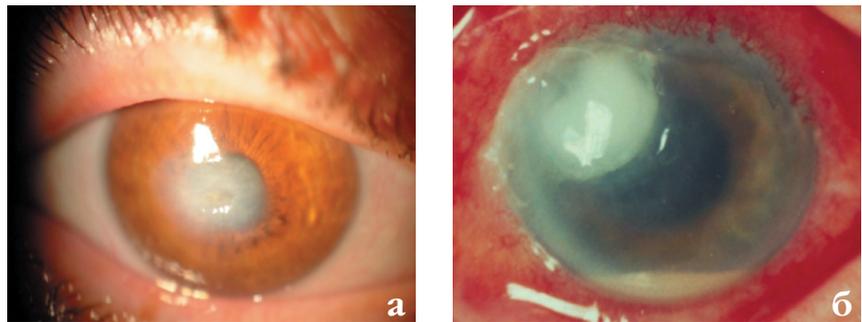


Рис. 2. Герпес-стафилококковый стромальный кератит с изъязвлением: а) инфильтрат в глубоких слоях роговицы с поверхностным изъязвлением в оптической зоне; б) краевой инфильтрат в глубоких слоях роговицы, гипопион в передней камере

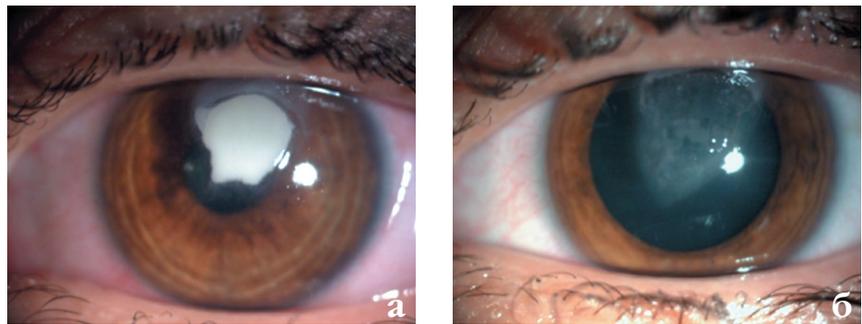


Рис. 3. Герпетический стромальный кератит, осложненный грибковой инфекцией: а) до лечения; б) 2-е сутки после выскабливания инфильтрата

зультаты многоцентрового рандомизированного исследования показали одинаковую эффективность применения в виде инстилляций растворов 0,05%-го раствора циклоспорина и 1%-го раствора преднизолона ацетата при лечении ГСК [14]. По данным Rao S.N. [13], при отсутствии эффективности применения 1%-го раствора преднизолона ацетата у пациентов со стромальным кератитом, вызванным вирусом про-

стого герпеса, местное закапывание 0,05%-го раствора циклоспорина приводило к выздоровлению в 83% (у 10 из 12) случаев.

Опыт применения КС в клинике Уфимского НИИ глазных болезней позволяет отдавать предпочтение НПВС, используемым преимущественно при глубоких формах коротким курсом местно или системно. Кортикостероиды применялись нами при постгерпетической ин-

фильтрации и глубоких формах без изъязвления роговицы только путем инстилляций в минимально эффективной концентрации наиболее возможным коротким курсом (не более 7-10 дней). При вовлечении в воспалительный процесс сосудистой оболочки при ГСК, протекающим тяжело и с болевым синдромом, в редких случаях использовали не более 3 инъекций КС парабульбарно в дозе по 0,1-0,3 мл.

Остается противоречивой и роль стероидов при остром некрозе сетчатки, вызванным герпетической инфекцией. Ряд авторов предлагают для остановки прогрессирования процесса системное введение КС (0,5-1 мг/кг/день) [15]. Однако есть много документированных случаев, когда системные или интравитреальные инъекции стероидов провоцировали начало острого некроза сетчатки [16, 17], а у пациентов, получавших стероиды, выявлялась тенденция к более высокому риску развития отслойки сетчатки [18].

Таким образом, резюмируя данные литературы с учетом собственного многолетнего опыта, следует рекомендовать использование кортикостероидов в лечении офтальмогерпеса только при отсутствии изъязвления и нарушения целостности роговицы. Кортикостероиды целесообразно назначать в микродозах, главным образом, в виде инстилляций и реже – парабульбарных инъекций, с осторожностью, под строгим контролем офтальмолога, в минимально эффективной концентрации и коротким курсом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Зайнутдинова Г.Х., Матюхина Е.Н. Анализ динамики некоторых воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза в Республике Башкортостан. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016; 1: 34–39.
2. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х. Герпетические заболевания глаз. Уфа, 2016. 167 с.
3. Looker K.J., Garnett G.P., Schmid G.P. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus 2 infection. Bull. World Health Organ. 2008; 86(10): 805–812.
4. Whitcher J.P., Srinivasan M., Upadhyay M.P. Corneal blindness: a global perspective. Bull. World Health Organ. 2001; 79(3): 214–221.
5. Майчук Ю.Ф. Успехи и проблемы фармакотерапии инфекционных и аллергических заболеваний глаз. Русский офтальмологический журнал. 2000; 1: 13–15.
6. Sugita S., Shimizu N., Watanabe K., et al. 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. – Vol. 92, No. 7. – p. 928–932.
7. Майчук Д.Ю. Герпетический кератит: схема лечения от первой атаки до рецидива. Материалы симпозиума «Иммуномоделирующая и противовирусная терапия при лечении воспалительных заболеваний глаз различной этиологии» в рамках XXI Международного офтальмологического конгресса «Белые ночи». Санкт-Петербург, 2015. <http://www.eyepress.ru>.
8. 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/OPHTH.S60394
9. Wilhelmus K.R., Gee L., Hauck W.W. et al. Herpetic Eye Disease Study: A Controlled Trial of Topical Corticosteroids for Herpes Simplex Stromal Keratitis. Ophthalmology. 2020; 127(4): 5-18. doi:10.1016/j.ophtha.2020.01.037
10. Reddy J.C., Rapuano C.J. Current Concepts in the Management of Herpes Simplex Anterior Segment Eye Disease. Curr. Ophthalmol. Rep. 2013; 1: 194-203. doi:10.1007/s40135-013-0024-2
11. Чекина А.Ю. Стромальные герпетические кератиты и осложнения герпесвирусных заболеваний глаз. Материалы юбил. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Минск; 2013: 25-32.
12. Сюняева С.И. Современное состояние лечения герпетических кератитов. Актуальные вопросы офтальмологии: Сб. науч. трудов. Уфа; 1971: 41-43.
13. 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.
14. 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
15. Peyman A., Nayebedzadeh M., Peyman M., Afshari N.A., Pourazizi M. Topical cyclosporine-A versus prednisolone for herpetic stromal keratitis: a randomized controlled trial (Affiliations expand). Acta Ophthalmol. 2019; 97(2): e194-e198. doi: 10.1111/aos.13913. PMID: 30284385.
16. Vinos S.A., Derevjaniuk N.L., Shi A. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor-beta (TGFbeta), and interleukin-6 (IL-6) in experimental herpes virus retinopathy: association with inflammation and viral infection. Histol. Histopathol. 2001; 16(4): 1061–1071.
17. Shah A.M., Oster S.F., Freeman W.R. Viral retinitis after intravitreal triamcinolone injection in patients with predisposing medical comorbidities. Am. J. Ophthalmol. 2010; 149(3): 433–440.
18. 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.
19. Wong R.W., Jumper J.M., McDonald H.R. et al. Emerging concepts in the management of acute retinal necrosis. Br. J. Ophthalmology. 2013; 97(5): 545–552.