

Герпетическое поражение органа зрения – междисциплинарный подход (взгляд аллерголога-иммунолога)

Маркелова Елена Владимировна
д.м.н., профессор,
зав. каф. нормальной и патологической физиологии
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России

г. Владивосток, 10.10.2025

Семейства герпесвирусов, патогенных для человека

α-герпесвирусы

- Вирус простого герпеса типа 1 (ВПГ-1)
- Вирус простого герпеса типа 2 (ВПГ-2)
- Варицелла-зостер-вирус (ВЗВ) (HHV-3)

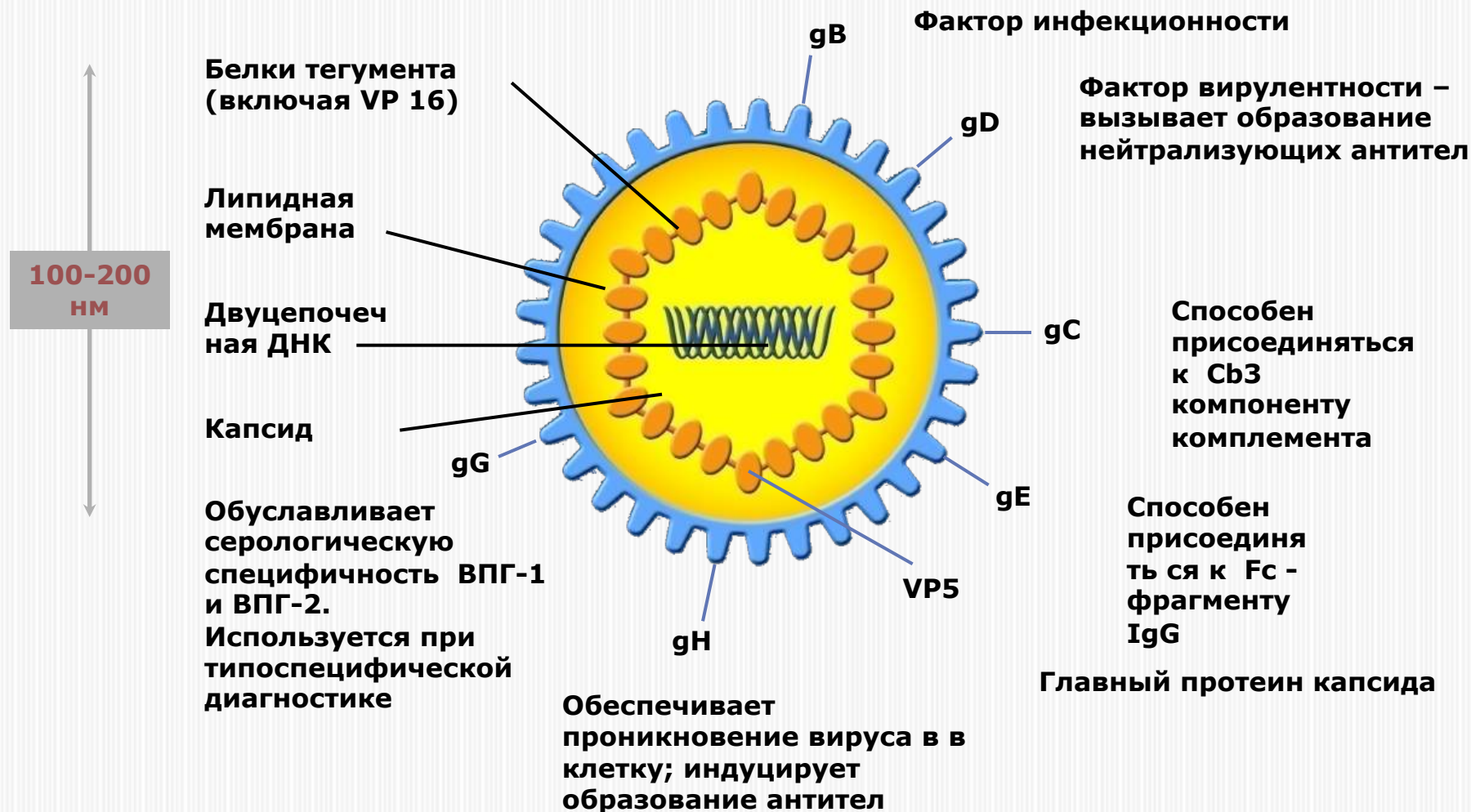
β-герпесвирусы

- Цитомегаловирус (ЦМВ) (HHV-5)
- Герпесвирус человека типа 6 (HHV-6)
- Герпесвирус человека типа 7 (HHV-7)

γ-герпесвирусы

- Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) (HHV-4)
- Герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши (Герпесвирус человека типа 8; HHV-8)

Структура вирусов герпеса на примере ВПГ



Adapted from Griffiths PD and Volpi A (Eds.) Progress with diagnostic tests and vaccine for alpha herpes viruses. IHMF, 1997

Вирусы простого герпеса (HSV):



Геномы (ДНК) HSV-1 и HSV-2 содержат приблизительно 85 открытых рамок чтения, пять из них - диплоидные. Приблизительно половина генов не участвует в репликации вируса в клеточных культурах.

Гены:

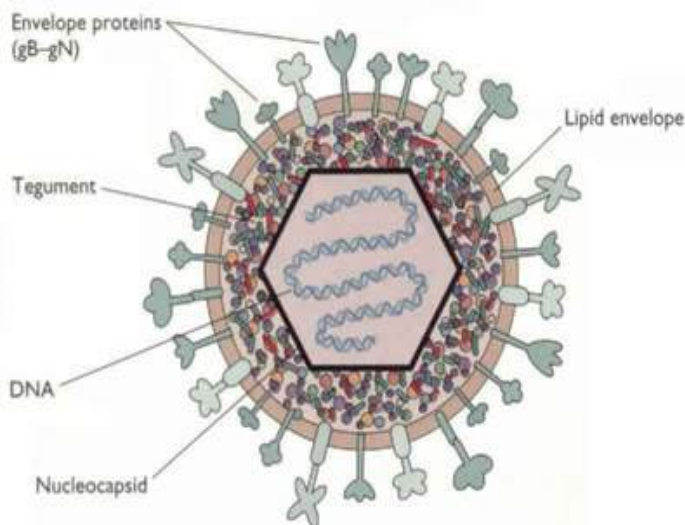
(α) - «немедленные ранние» - активируют транскрипцию

(β) - «ранние» - экспрессируются до репликации ДНК

«поздние» гены:

(γ_1) - экспрессируются на низких уровнях до начала синтеза вирусной ДНК, но их экспрессия существенно возрастает после инициации синтеза ДНК;

(γ_2) - экспрессируются только после начала синтеза ДНК, требуются для сборки вируса и его выхода из клетки



ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВПГ

- Термолабилен
 - 50-52°C – погибает в течение 30 мин
 - 37°C – погибает в течение 10 час
- Разрушается УФО и R-лучами в течение нескольких минут
- Инактивируется спиртом, эфиром, 1% фенолом, 5% спиртовым раствором иода в течение 30 мин

Физико-химическая характеристика ВПГ

- УСТОЙЧИВОСТЬ
 - -24°C – сохраняется в течение 1-2 лет
 - -70°C – длительно
 - - при лиофильном высушивании сохраняется 10 и более лет
 - сохраняет вирулентность 1 мес. и более в растворах антибиотиков, дистиллированной воде, физиологическом растворе

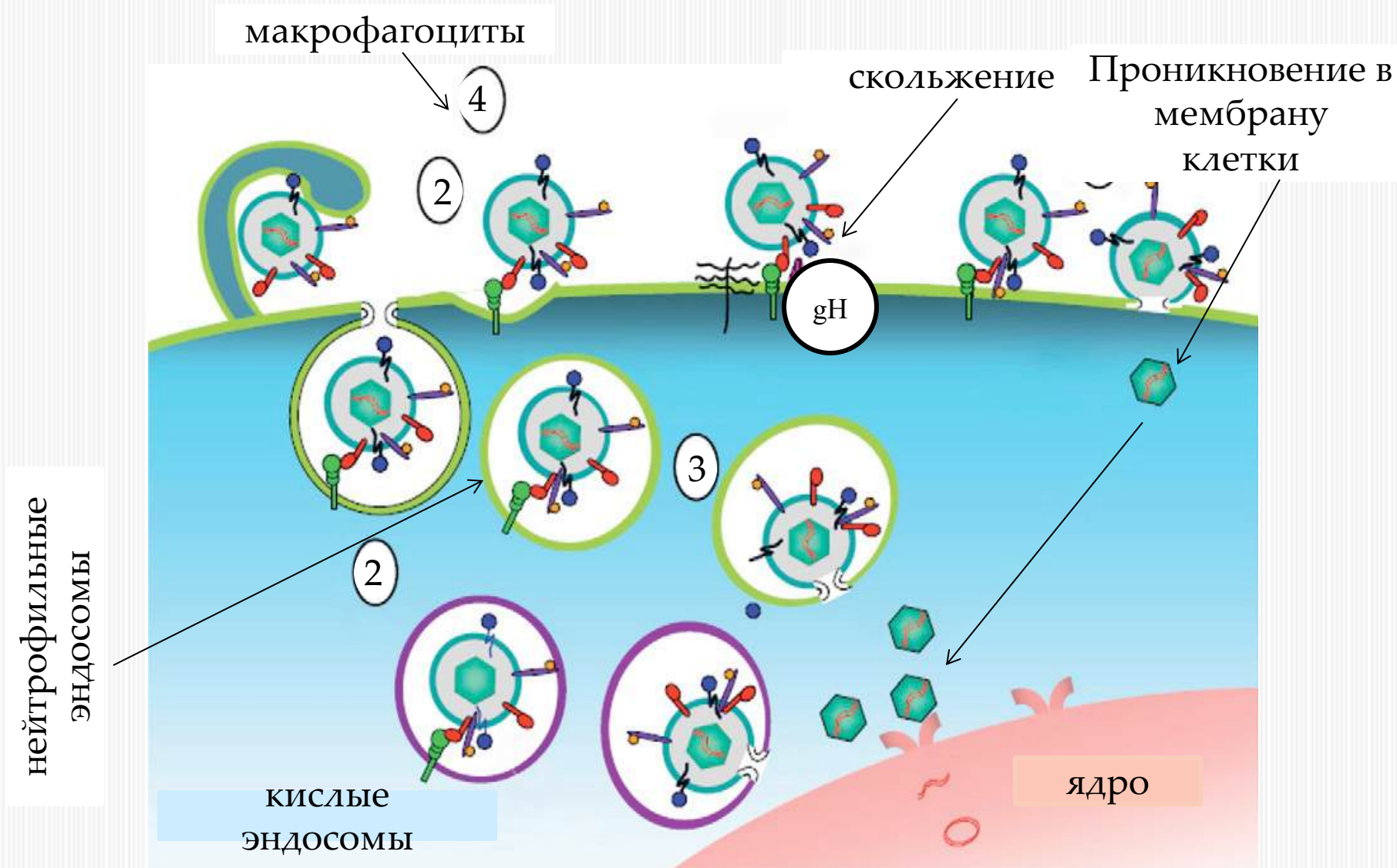
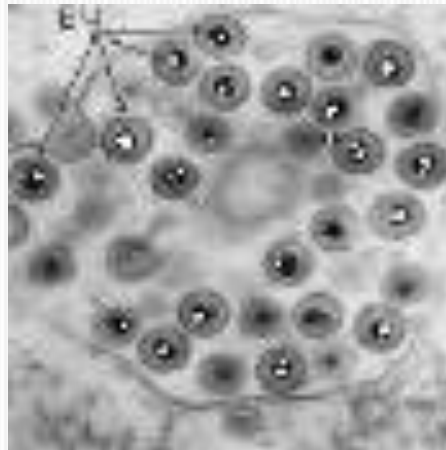


Рис. Пути проникновения HSV: «впрыскивание» через клеточную мембрану (1), эндоцитоз (2), в кислые (2 и нейтрофильные (3) эндосомы, фагоцитоз макрофагами (4)

Скорость синтеза вирионов

- Начинается через 2 часа после заражения
- Максимальное количество в клетке – через 8 часов
- Выделяются из клетки через 10 часов
- Максимальное выделение из клетки – 15-18 часов



Биологические особенности вирусов герпеса

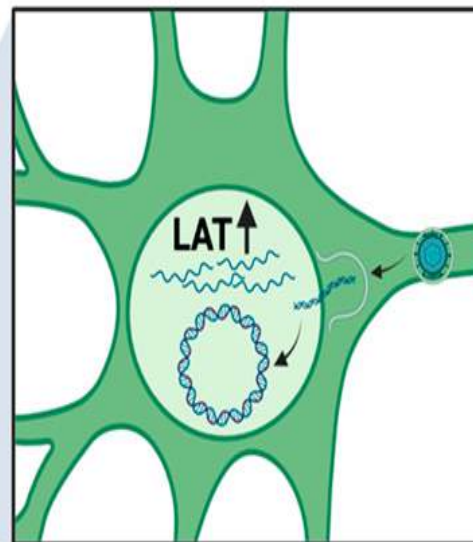
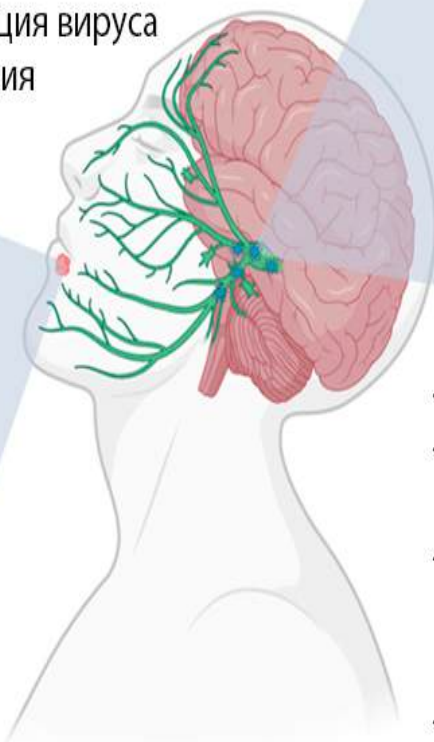
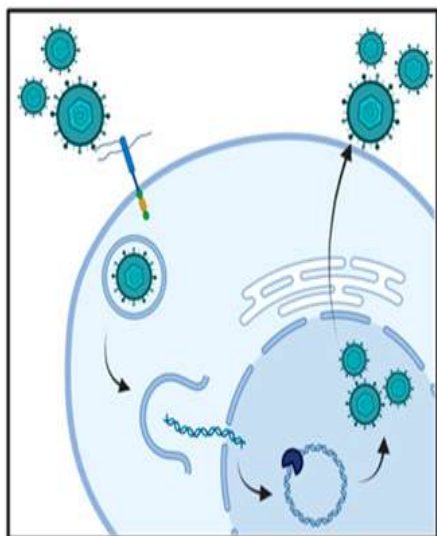
- Герпесвирусы могут находиться в клетках различных органов и тканей (ВПГ-1,2,3 тип – нейротропные).
- Герпесвирусы имеют более сложную структуру по сравнению с другими ДНК-содержащими вирусными агентами. Гены, кодирующие структурные белки, составляют всего лишь 15% ДНК, поэтому большая часть генома занята генами, ответственными за синтез регуляторных протеинов и ферментов. Эта особенность позволяет герпесвирусам:
 - циклично размножаться в инфицированных клетках хозяина (персистенция).
 - пожизненно сохраняться в видоизмененной форме в ганглиях чувствительных нервов (латенция)
 - хроническое течение герпесвирусной инфекции приводит к иммунной перестройке.

Поэтому герпесвирусная инфекция относится к трудно контролируемым заболеваниям, что позволяет современной науке говорить о герпетической болезни.

Маркелова Е.В., Скляр Л.Ф. Просекова Е.В. Чепурнова Н.С. Нагорная А.В., Персистирующие вирусные инфекции: этиология и иммунопатогенез (монография)., Владивосток: Медицина ДВ, 2016. – 160 с.

Острая инфекция

- Инфекция с клиническими проявлениями (герпес)
- Инфицирование эпителиальных клеток нижней губы
- Вирусная репликация ДНК и продукция вируса
- Антивирусная терапия для устранения симптомов

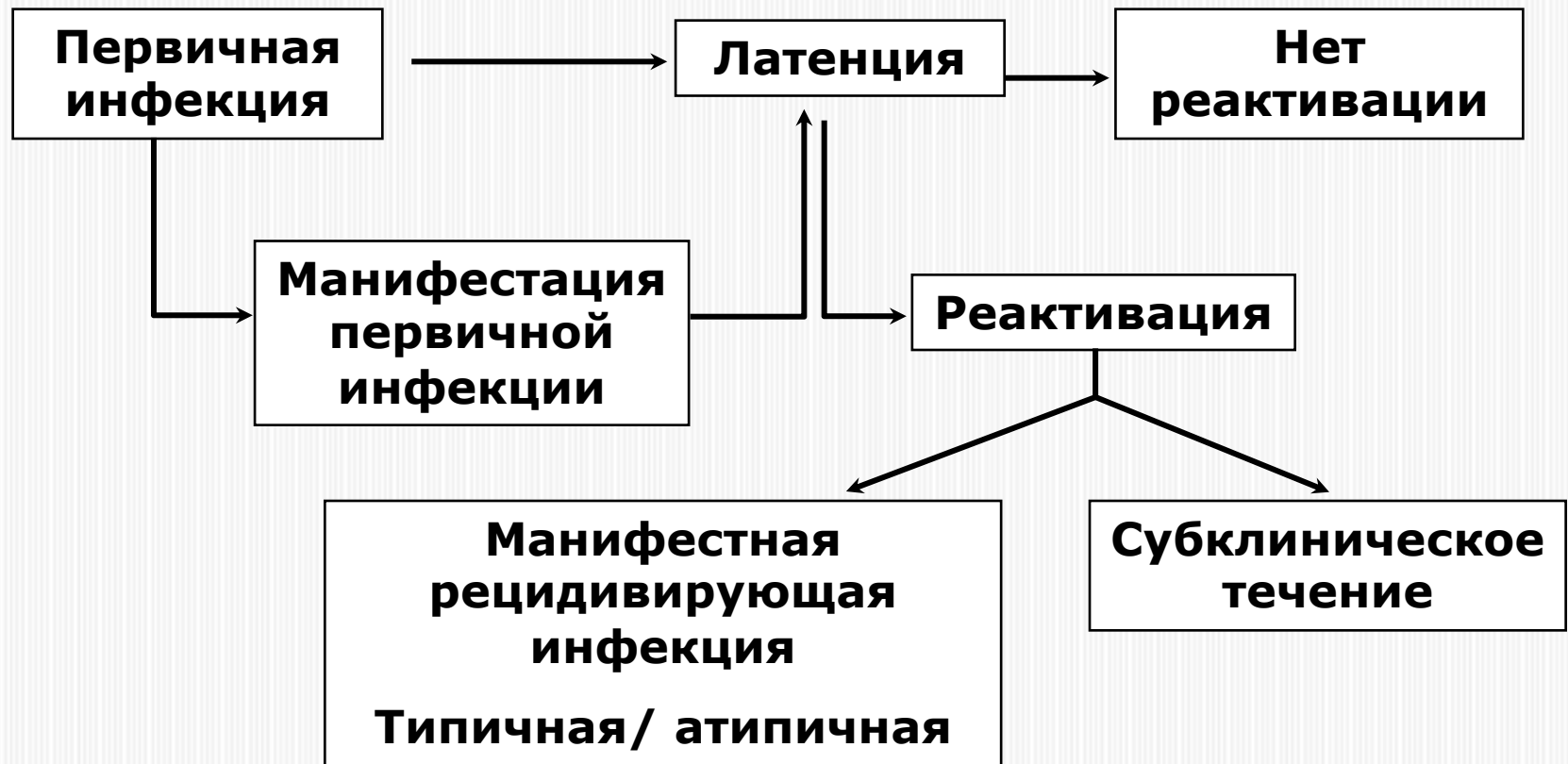


Хроническая инфекция

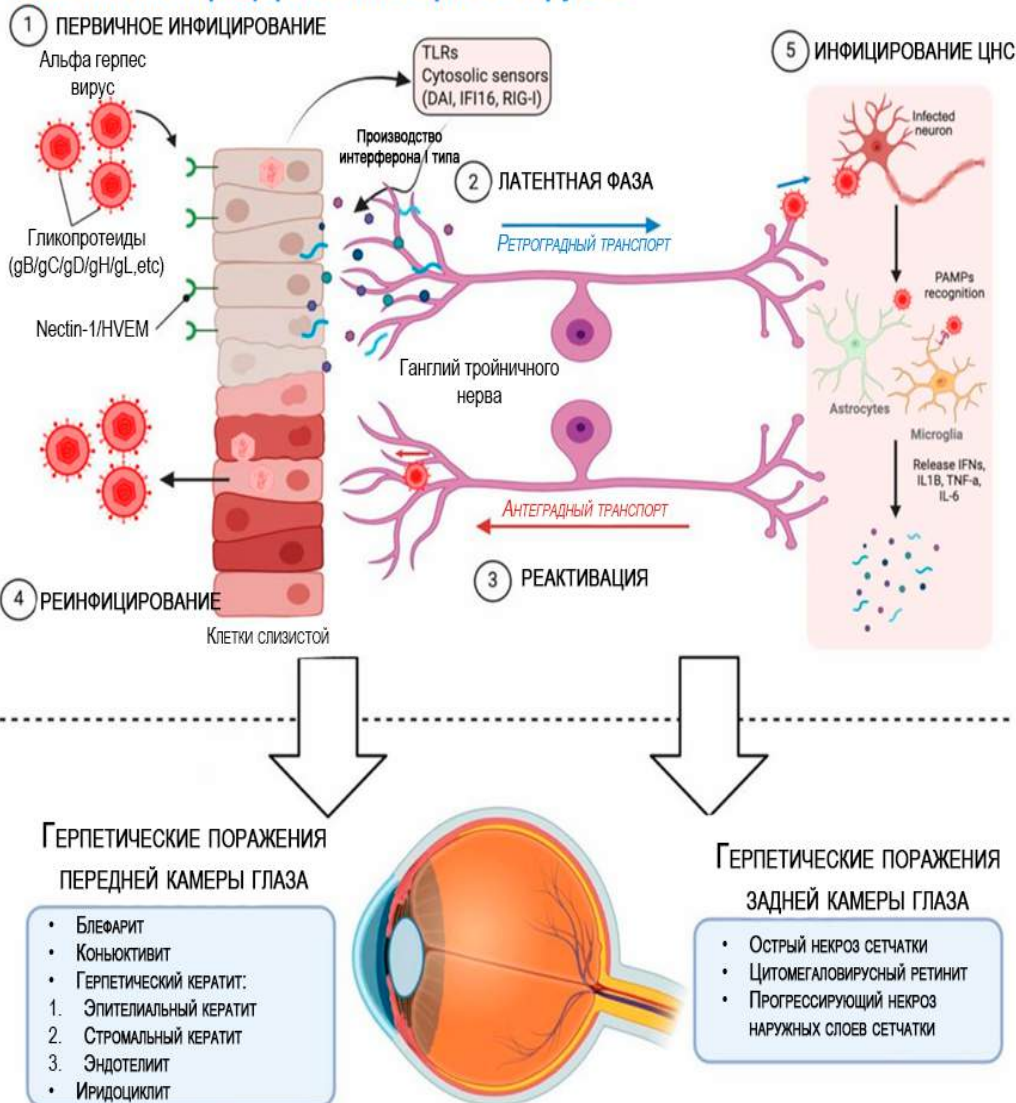
- Бессимптомная инфекция (персистенность)
- Инфицирование чувствительных нейронов тройничного нерва
- Экспрессия генов латентной транскрипции вируса (LAT), которая останавливает вирусную репликацию.
- Уклонение от иммунного ответа
- Отсутствие стратегии лечения

Sutter, J.; Hope, J.L.; Wigdahl, B.; Miller, V.; Krebs, F.C. Immunological Control of Herpes Simplex Virus Type 1 Infection: A Non-Thermal Plasma-Based Approach. *Viruses* 2025, 17, 600. <https://doi.org/10.3390/v17050600>

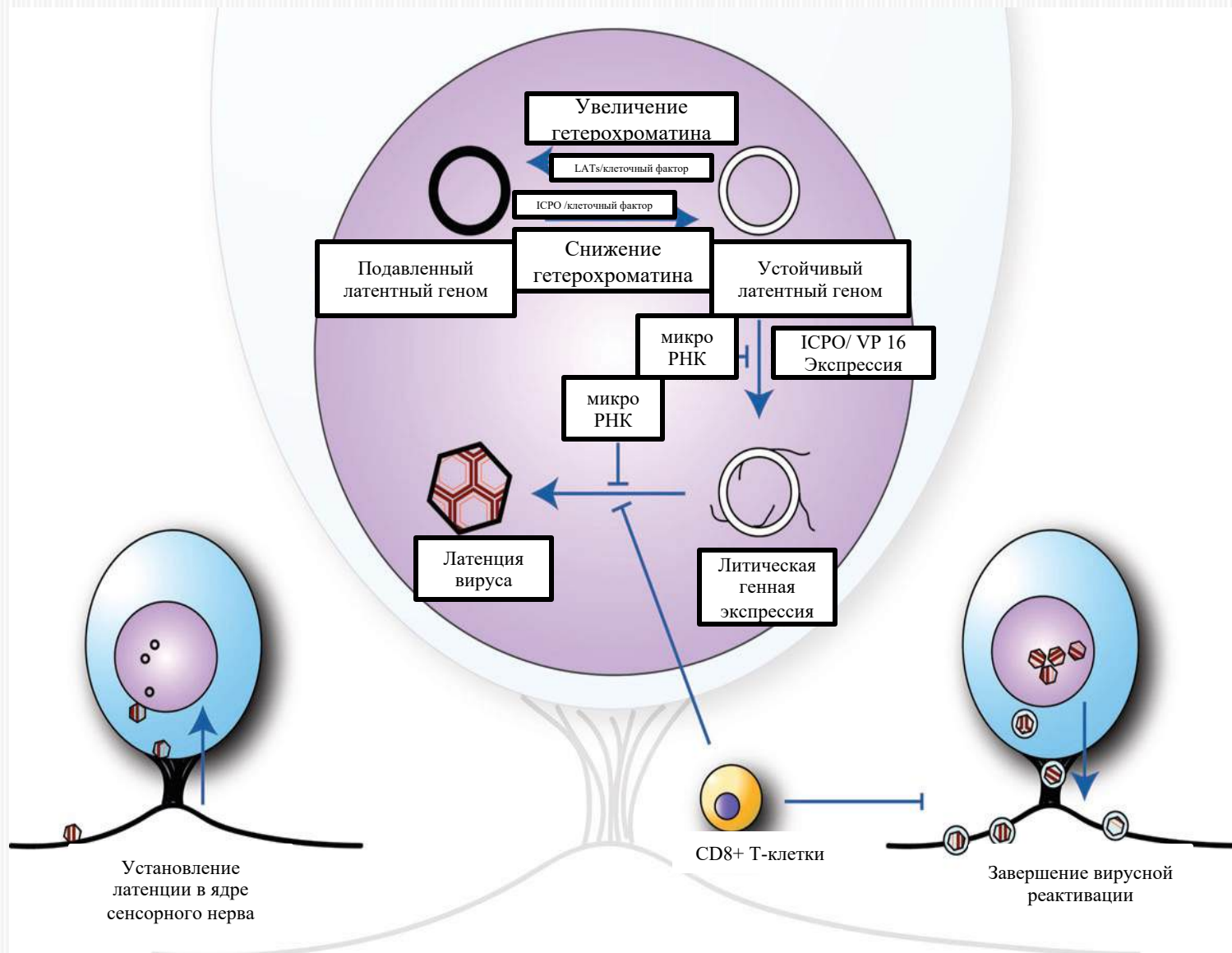
Естественное течение герпетической инфекции



Механизм инфицирования Герпес Вирусом



Nguyen, N.M., Ather, M. & Conrady, C.D. Seeing Through the Layers: Clinical, Immunological, and Diagnostic Advances in Ocular Herpesvirus Infections. *Curr Clin Micro Rpt* **12**, 18 (2025). <https://doi.org/10.1007/s40588-025-00254-z>

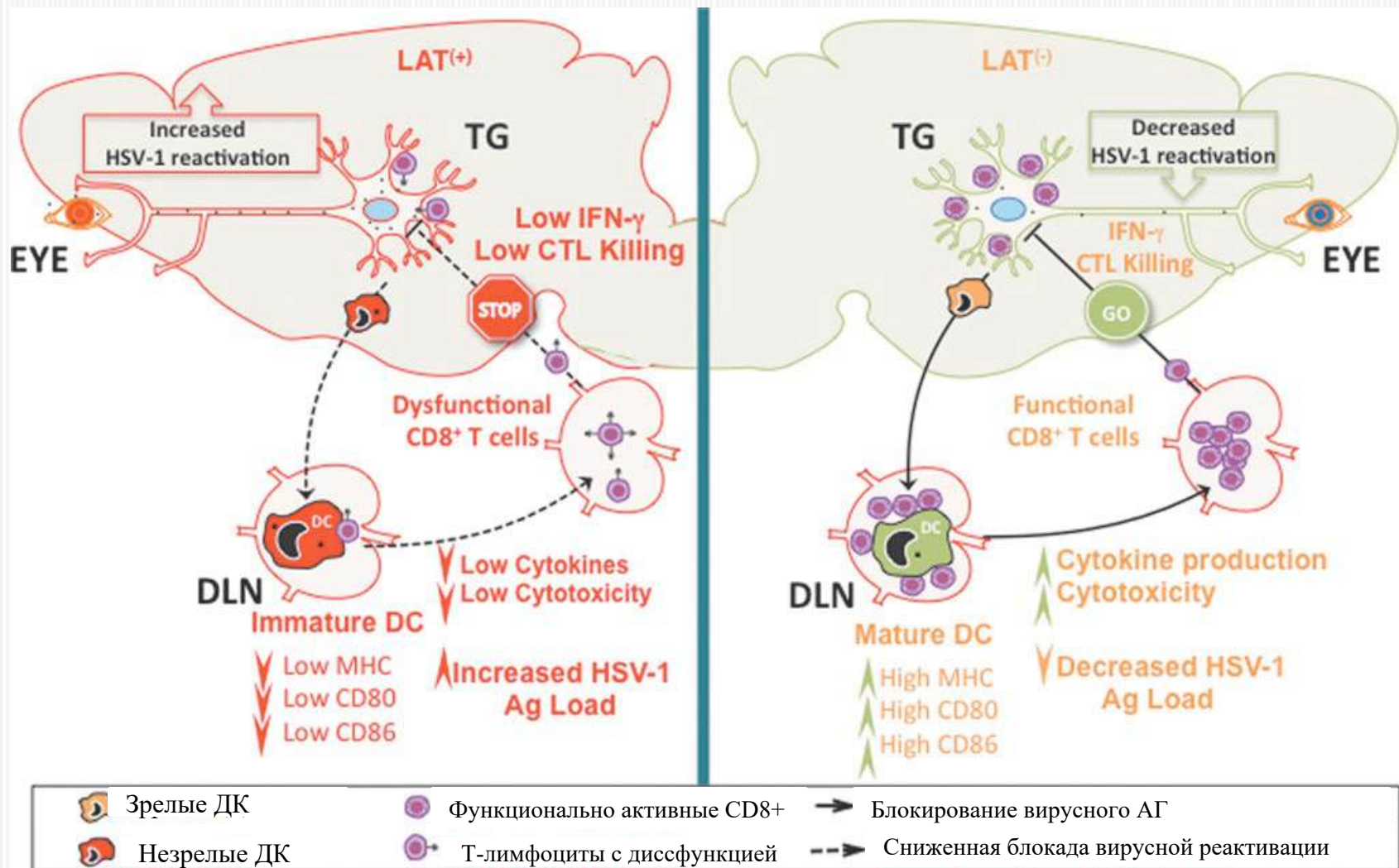


Баланс между латентной и продуктивной вирусной HSV инфекцией

LATs/micro RNA – микро РНК, ассоциированные с латенцией

ICPO – инфекционный клеточный протеин HSV I

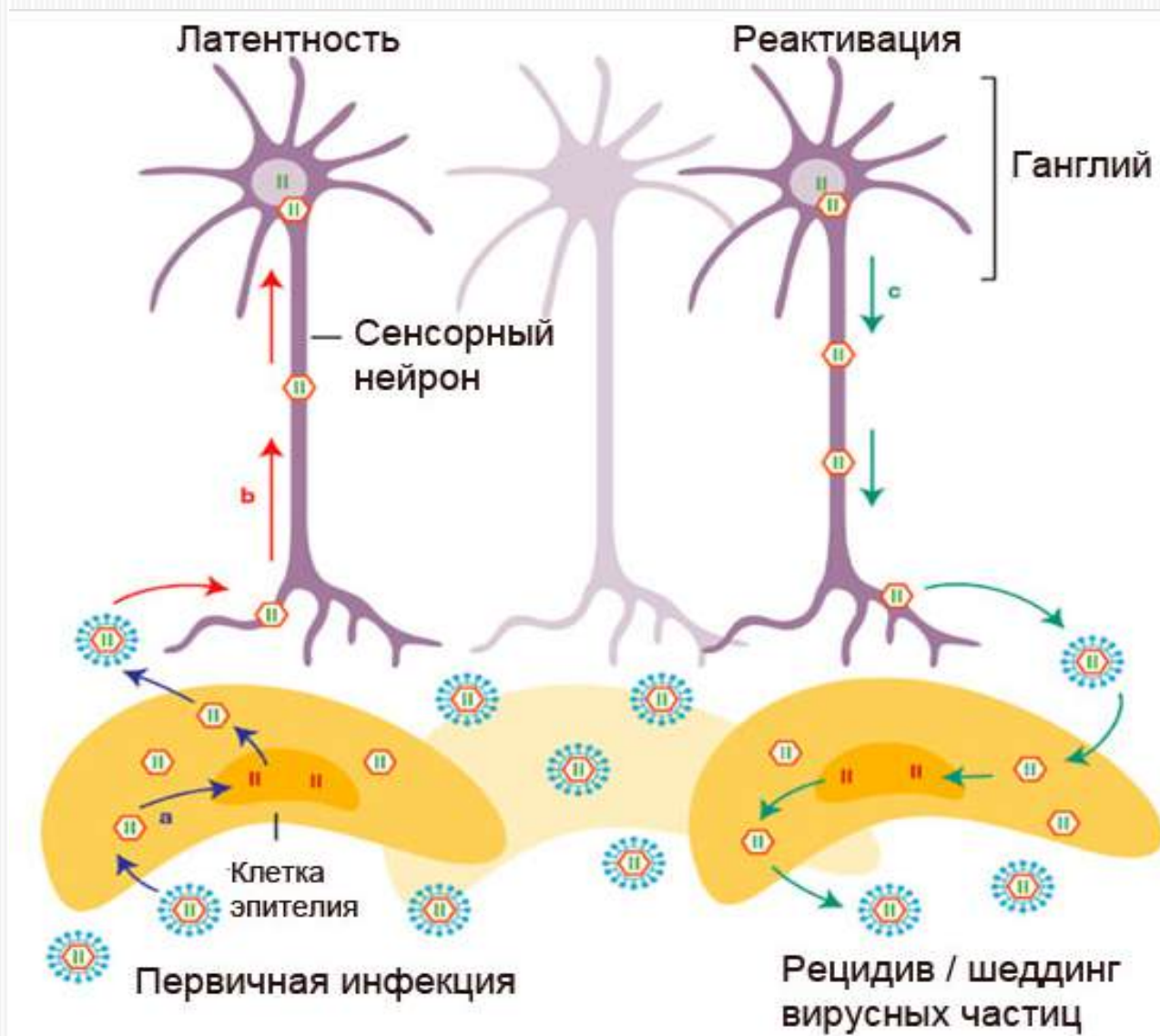
VP 16 – вирусный протеин 16

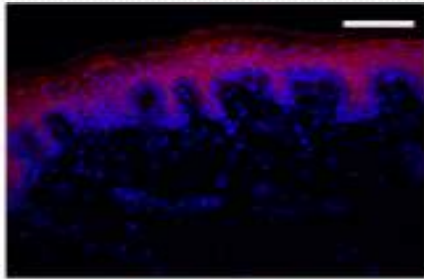


Процессы реактивации ГВИ: LAT (микро РНК) вируса простого герпеса I типа ингибируют функциональную активность дендритных клеток

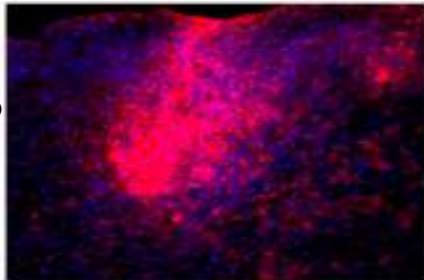
The Herpes Simplex Virus Type 1 Latency-Associated Transcript Inhibits Phenotypic and Functional Maturation of Dendritic Cells (Chentoufi A.A., Dervilleux X, Dasgupta G. et al., 2012)

Цикличность вирусного процесса





Иммунофлуоресцентное окрашивание незараженной кожи (А) и пораженного участка (В) по антигенам HSV поликлональными антителами. красный - HSV-2



- Противовирусная активность в жидкости герпетического пузырька обусловлена IFN I типа
- Во время реактивации HSV зараженный эпидермис инфильтрируют Т-лимфоциты и моноциты/макрофаги
- Т-клетки, специфичные к аг HSV-2, сохраняются в коже в течение многих недель после окончания эпизода реактивации

Механизмы врожденного иммунитета, контролирующие чувствительность к HSV-инфекции

- НКТ-клетки в коже, интраэпителиальные $\gamma\delta$ Т-лимфоциты в слизистой
- НКТ-клетки
- Интерфероны 1 и 3 типа
- Нейтрофилы
- Комплемент
- Естественные антитела
- НК-клетки

CD8⁺Т-лимфоциты в контроле HSV-инфекции

- ✓ Цитотоксические CD8⁺Т-клетки в основном играют роль в удалении вируса из нейронов
- ✓ Тяжесть заболевания HSV обратно коррелирует с количеством и/или пролиферацией HSV-специфических CD8⁺-Т-лимфоцитов
- ✓ При реактивации ВПГ-инфекции в начале в инфильтраты проникают CD4⁺-Т-клетки, моноциты и рDC, а через несколько дней - CD8⁺-Т-клетки, что совпадает с вирусным клиренсом в очаге поражения. Для клиренса вируса важны и цитолитическая активность, и продукция IFN γ Т-лимфоцитами
- ✓ После заражения HSV-специфичные CD8⁺ Т-клетки памяти накапливаются в коже вблизи сенсорных нервных окончаний и контролируют выход ВПГ из этих нервных окончаний и инфицирование эпителиальных клеток, препятствуя образованию новых поражений

Sandgren K.J. et al.//Clin Transl Immunology. 2016; 5(7): e94

Персистенция ВПГ

Связана

- Со стратегией вирусного генома
- С развитием иммунной дисфункции и ИДС

Помнить, излечить ГВИ нельзя,
возможно достигнуть стойкой ремиссии
путем контроля над инфекцией



Структура	Вирус	Условия	Клинические проявления	Группы пациентов
Веко	HSV-1, HSV-2	Герпетический блефарит	Везикулы/пустулы на краю века; при рецидивирующем течении может маскироваться под блефарит	Все возрасты; HSV-2 чаще обнаруживают у детей
Конъюнктив	HSV-1, VZV (HHV-3)	Герпетический конъюнктивит	Фолликулярное воспаление, воспаления преаурикулярного лимфатического узла, водянистые выделения	Большинство пациентов
Передний сегмент	VZV (HHV-3)	Офтальмологический опоясывающий герпес (ООГ)	Конъюнктивит, кератит, передний увеит	Пожилые люди
Роговица	HSV-1, HSV-2 и VZV (HHV-3)	Эпителиальный кератит	Дендритные язвы, снижение чувствительности	Иммунокомпетентные лица
	HSV-1, HSV-2 и VZV (HHV-3)	Стромальный кератит	Интерстициальный, некротизирующий или дисковидный кератит	Лица с часто с рецидивирующим ВПГ
	HSV-1, и VZV (HHV-3)	Эндотелиит	Отек стромы, преципитаты на роговице, минимальные изменения эпителия	Взрослые
Сосудистая оболочка глаза	CMV(HHV-5), HSV, VZV (HHV-3)	Увеальная офтальмогипертензия	Воспаление передней камеры, повышенное ВГД, атрофия радужки, преципитаты на роговице	Лица среднего и пожилого возраста, особенно носители ЦМВ
Сетчатка	HSV-1, HSV-2, VZV (HHV-3)	Острый некроз сетчатки (ОНС)	Ретинит, васкулит, витрит, риск отслоения сетчатки	Иммунокомпетентные; HSV-2 у молодых пациентов
	VZV (HHV-3)	Прогрессирующий некроз сетчатки (ПНС)	Быстрый некроз, минимальное воспаление, двустороннее поражение, вовлечение макулы	Иммунокомпрометированные (особенно ВИЧ пациенты)
	CMV (HHV-5)	ЦМВ-ретинит	Ретинальные кровоизлияния и гранулярный некроз (по типу «куска пиццы»)	Иммунокомпрометированные ; СПИД или после трансплантации

Nguyen, N.M., Ather, M. & Conrady, C.D. Seeing Through the Layers: Clinical, Immunological, and Diagnostic Advances in Ocular Herpesvirus Infections. *Curr Clin Micro Rpt* **12**, 18 (2025). <https://doi.org/10.1007/s40588-025-00254-z>

Проблемы, связанные с инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса (HSV1/2)

Локализация	Болезнь
Кожа	Кожный герпес
	Генитальный герпес
Глаз	Кератит
	Увеит
	Острый некроз сетчатки
Оралабиальная область	"Простуда"
	Стоматит
ЦНС	ЦНС
	Менингит
	? Болезнь Альцгеймера

1. В настоящее время генитальный герпес, вызванный HSV1/2, является самой распространенной инфекцией, передающейся половым путем,
2. Вызывает тяжелые заболевания у новорожденных
3. HSV1 является основной инфекционной причиной слепоты в развитых странах
4. Предшествующая инфекция HSV2 приводит к двукратному увеличению риска заражения ВИЧ



Классификация простого герпеса

Общепринятой классификации простого герпеса нет

Согласно МКБ-10 выделяют следующие клинические формы простого герпеса:

- B00.0 Герпетическая экзема
- B00.1 Герпетический везикулярный дерматит, вызванный вирусом простого герпеса
- B00.2 Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит
- B00.3+ Герпетический менингит (G02.0*)
- B00.4+ Герпетический энцефалит (G05.1*)
- **B00.5+** Герпетическая болезнь глаз вызванная вирусом простого герпеса: конъюнктивит (H13.1*), дерматит век (H03.1*), иридоциклит (H22.0*), ирит (H22.0*), кератит (H19.1*), кератоконъюнктивит (H19.1*), передний увеит (H22.0*)
- **B00.7** Диссеминированная герпетическая болезнь. Септицемия вызванная вирусом простого герпеса
- B00.8 Другие формы герпетических инфекций
- **B00.9** Герпетическая инфекция неуточненная

Классификация офтальмогерпеса

- I. Первичная инфекция
 - 1. симптомная
 - 2. бессимптомная
- II. Первый (клинический) эпизод не первичной ВПГ-инфекции
- III. Рецидивирующая ГВИ-инфекция

Особенности клиники первичного герпеса

- Острое начало вирусного процесса
- Большое количество высыпаний, занимающих обширную площадь
- Увеличение и болезненность регионарных лимфатических узлов
- Лихорадка до 39-40°C, боль в глазном яблоке, фарингит, дерматит, головная боль и др.
- Резкое нарастание уровня антител к ВПГ в сыворотке крови (в диагностическом значении появление IgM или увеличение в 2 и более раз IgG)

Герпес-вирусная инфекция

Диагностически значимо

- наличие или нарастание титра специфических IgM, IgA и, в меньшей степени, нарастание титра IgG
- Появление низкоавидных антител к ВПГ (индекс авидности <50%)
- Определение антигена вируса в ПЦР или ПИФ (из содержимого везикул, соскоба эпителиальных клеток-конъюнктивы)

Задачи лечения офтальмогерпеса:

- Ослабление выраженности клинических симптомов инфекции: зуд, жжение, светобоязнь, слезотечение, боль, инъекции глазного яблока и др.
- Сокращение срока полной реэпителизации очагов поражения: эрозии и язвы
- Уменьшение частоты и тяжести рецидивов
- Предупреждение передачи инфекции лицам, контактирующим с больным

Стратегии терапии

- Лечение первичной инфекции (необходимо начинать при первых признаках, но не позднее 5-7 суток)
- Лечение рецидива (необходимо начинать уже в продромальный период, но не позднее 2-3 суток)
- Эпизодическая супрессивная терапия
- Длительная супрессивная терапия

Тактика терапии ГВИ определяется:

- Частотой и степенью тяжести обострений
- Состоянием иммунной системы
- Наличием психоэмоциональных проблем у пациента
- Выраженностью болевого синдрома
- Риском передачи инфекции

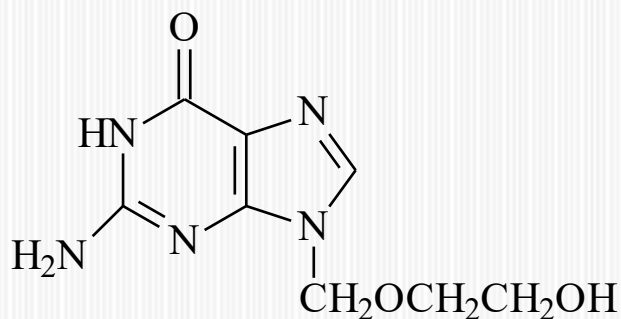
Супрессивная (или профилактическая) терапия:

- **Эпизодическая супрессивная терапия**
 - ✓ направлена на предотвращение рецидива с известным триггером или в преддверии важного в жизни пациента события
- **Длительная супрессивная терапия**
 - ✓ эффективно снижает риск развития рецидива

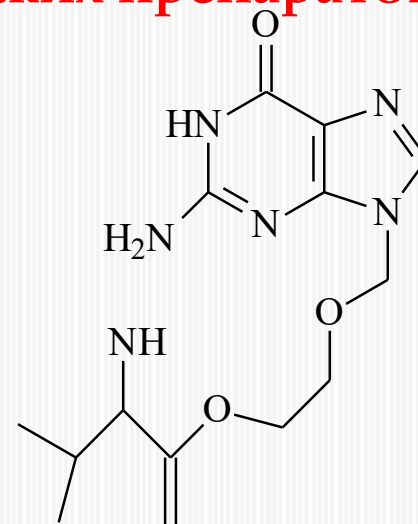
Препараты для лечения герпеса: что предпочесть?

	местные препараты		системные препараты	
	этиотропные	другие	этиотропные	патогенетические
	мази, кремы, содержащие ацикловир	другие наружные средства	Ацикловир, Фамцикловир, Валтрекс	иммуномодуляторы, витамины, другие препараты
доказанная эффективность	—	—	✓	?

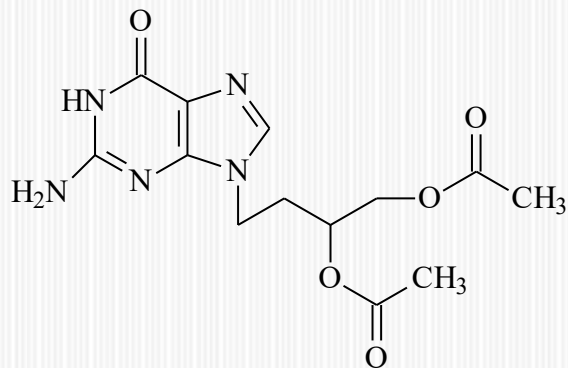
Химические формулы противогерпетических препаратов



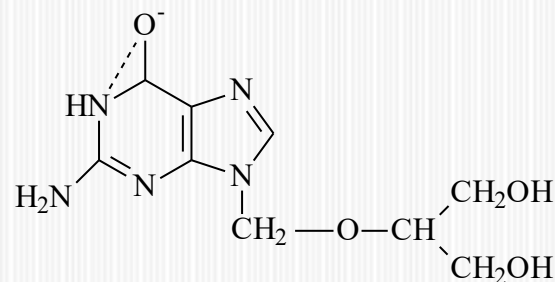
Ацикловир



Валацикловир



Фамцикловир



Ганцикловир

Этиотропная терапия ГВИ

- Ацикловир (зовиракс, виролекс, медовир)

Взрослым:

начинать 0,25 х 4 раза в/в капельно 5 дней;
далее 0,2 г 5 раз в сутки 20 дней

При наличии дополнительных факторов риска доза может быть удвоена

- Ацикловир (зовиракс, виролекс, медовир)

Детям:

до 3 мес – 15-20 мг/кг в/в 3 раза в день
3 мес – 2 года 0,1 г 3 раза в день
от 2 лет – 0,2 г 3 раза в день

Этиотропная терапия ГВИ

L-валиновый эфир ацикловира (Валтрекс, вайрова, валцинон, валвир и др.)

- Первичный герпес – 0,5 г (1 таб.) 2 раза в день 20 и более дней
- Обострение рецидивирующего герпеса – 0,5 г 2 раза в день 10 и более дней

При тяжелом течении рецидивирующего герпеса – 1 мес. и более

- Супрессивная терапия – 0,5 г 1 раз в сутки (более 3 мес.)

Этиотропная терапия ГВИ

фамцикловир (фамвир, минакер, фамцикловир-Тева, фамилар)

- Первичный герпес – 0,25 г 3 раза в день 21 день
- Рецидивирующий герпес – 0,25 г 2 раза в день 10 дней
- Супрессивная терапия 0,25 г 1-2 раза в день 3 мес. и более
- Превентивная терапия в дозе 0,25 2 раза в день в зависимости от тяжести ГВИ 5 дней (за 1 день до операции)

Одновременное пероральное применение фамцикловира и валацикловира приводит к полной регрессии герпетического некротического ретинита

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

Этиотропная терапия ГВИ (ЦМВИ) ганцикловир (цимевен, зирган 0,15% гель глазной)

- в/в капельно (1-2 часа) 5-10 мг/кг веса в сутки за 2 введения 14-21 день
- Далее 1 г 3 раза в сутки per os

Для профилактической (супрессивной) терапии не применяется

Этиотропная терапия ГВИ (ЦМВИ)

валганцикловир (вальцит, валганцикловир-тева, цивалган, валговир)

- в/в 5 мг/кг массы 2 раза в день 10 дней
- перорально 450 мг 2 раза в день 20 дней

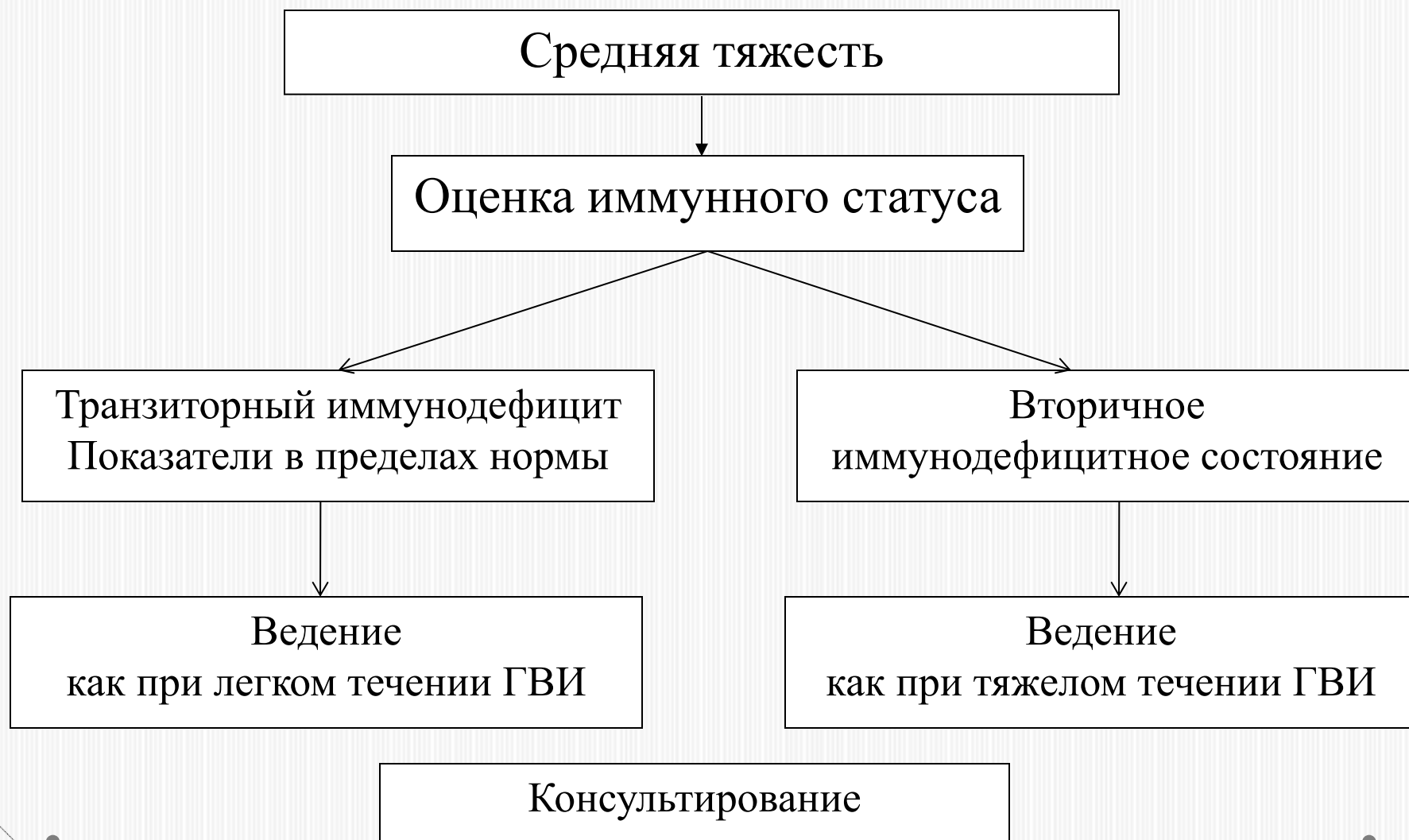
Алгоритм ведения больных ГВИ

Легкое течение



- I. Обращение пациента в 1-е сутки обострения: синтетические ациклические нуклеозиды (ацикловир, валтрекс, фамвир)
местно: ацикловир глазная мазь, вирган гель (ганцикловир)
офтальмоферон, полудан, деринат
- II. Обращение пациента после 3-х суток: ИФН (кипферон, виферон, генферон *per rectum*) + местная терапия
- III. Индукторы интерферонов с 7 дня рецидива (инозин-пранобекс, тилорон, панавир)
- IV. Препараты активирующие NK-клетки (аллокин-альфа)

Алгоритм ведения больных ГВИ



Алгоритм ведения больных ГВИ

Тяжелое и крайне тяжелое течение

Оценка иммунного статуса

Вторичное
иммунодефицитное
состояние (ИДС)

I. ИДС по Т-клеточному типу: эпизодическая противовирусная терапия (валтрекс, фамвир) иммуномодуляторы (аллокин-альфа, галавит, препараты тимуса), индукторы ИФН (инозин-пранобекс, тилорон, панавир), герпетическая вакцина (Вита герпавак)

II. Гиперактивация гуморального иммунитета: пролонгированная противовирусная химиотерапия (валтрекс, фамвир) + ИФН + пробиотики

III. ИДС комбинированного типа: пролонгированная противовирусная химиотерапия (валтрекс, фамвир) + ИФН (виферон, генферон, офтальмоферон длительно), иммуномодуляторы заместительного действия (ронколейкин, цитотек, имунофан и др.), препараты, стимулирующие НК-клетки (аллокин α), пробиотики

Консультирование

Клинический случай 1

Пациент С., 42 лет

Обратился в период ремиссии с жалобами на частые простудные заболевания, рецидивирующий фурункулез, обострение офтальмогерпеса 4 раза в год, депрессию, периодически «прострелы» в области шеи, затылка

Результаты обследования

показатели	норма	результат	показатели	норма	результат
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,0-9,0	5,2	CD25+, абс в мкл	130-280	567
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,2-3,0	2,18	CD16+CD56+ (NK-клетки),%	6-20	12
Лимфоциты, %	19-37	42	CD16+CD56+ (NK-клетки), абс в мкл	150-600	261
Гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,8-7,7	3,20	CD3+CD16+CD56+,%	1,74-4,00	2
CD3+ (Т-лимфоциты), %	55-80	60	CD3+CD16+CD56+, абс в мкл	8-11	5
CD3+ (Т-лимфоциты), абс. в мкл	800-2200	1300	CD4+/CD8+	1,2-2,5	0,9
CD3+CD4+ (Т-хелперы), %	31-49	35	Ig A, г/л	0,63-4,14	1,5
CD3+CD4+ (Т-хелперы), абс в мкл	600-1600	763	IgM, г/л	0,22-2,93	1,0
CD3+CD8+ (Т-цитотоксический), %	15-33	36	IgG, г/л	7,52-18,22	14,20
CD3+CD8+ (Т-цитотоксический), абс. в мкл	190-640	770	Фагоцитарный показатель, %	50-80	86
CD3+CD4+CD8+,	0-5	1	Фагоцитарное число	4-8	7,4
CD19+ (В-лимфоциты), %	5-19	20	ИФН α пг/мл	0-10	8
CD19+ (В-лимфоциты), абс в мкл	100-500	436	ИФН γ пг/мл	0-10	6
CD25+, %	8,00-10,76	26			

Терапия: галавит 100 мг в мышцу №20; ронколейкин 500 тыс МЕ п/к №5 через день, затем аллокин α 1 мг подкожно через день № 6; тритико 0,1 на ночь 1 мес., при обострении – зовиракс 0,25 в/в капельно 2 раза в день 5 дней + валтрекс 1,0 2 раза в день 1 мес.

БИОПСИЯ-КАК ИНСТРУМЕНТ
УГЛУБЛЕННОГО ИЗУЧЕНИЯ
ИММУНИТЕТА ГЛАЗА

ПЕРЕДОВАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ
И ИНТЕГРАЦИЯ ИИ В
ДИАГНОСТИКУ ЗАБОЛЕВАНИЙ



БИОМАРКЕРЫ В СЛЕЗЕ ГЛАЗА,
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
ПОДХОД И МЕТОДЫ
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

ТРАНСКРИПТОМИКИ И
ОЦЕНКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ
РИСКОВ

Nguyen, N.M., Ather, M. & Conrady, C.D. Seeing Through the Layers: Clinical, Immunological, and Diagnostic Advances in Ocular Herpesvirus Infections. *Curr Clin Micro Rpt* **12**, 18 (2025). <https://doi.org/10.1007/s40588-025-00254-z>

Благодарю за внимание!

