

Герпесвирусная инфекция, глаукома и офтальмогипертензия

Еричев В.П., д.м.н., профессор, руководитель отдела глаукомы;

Абдуллаева Э.Х., аспирант.

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Еричев В.П., Абдуллаева Э.Х. Герпесвирусная инфекция, глаукома и офтальмогипертензия. *Национальный журнал глаукома*. 2020; 19(1):61-68.

Резюме

За последние годы арсенал терапевтических средств для лечения глаукомы пополнился новыми эффективными препаратами. Несмотря на это, только своевременно выполненное хирургическое вмешательство создает условия для сохранения зрительных функций у больных первичной открытоугольной глаукомой. Хирургические и лазерные вмешательства — наиболее часто выполняемые операции при первичной глаукоме. Но при этом важным остается риск развития ряда осложнений, приводящих к снижению эффективности проводимого лечения. Среди наиболее частых послеоперационных осложнений справедливо выделяют избыточное рубцевание вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости, которое в 15-45% случаев приводит к повышению внутриглазного давления в разные

сроки после хирургического вмешательства. В ряде случаев при внешне сопоставимой клинической картине до операции послеоперационный период имеет существенные различия.

Важное значение имеет разработка критериев прогнозирования послеоперационного течения, частоты и характера осложнений и создание комплекса мер для предупреждения и устранения причин, приводящих к неудаче антиглаукомных операций. Среди возможных причин можно рассматривать хроническую герпесвирусную инфекцию, роль которой в исходе антиглаукомных вмешательств изучена недостаточно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, герпес, внутриглазное давление, офтальмогипертензия, антиглаукомная операция.

ENGLISH

Herpesvirus infection, glaucoma and ocular hypertension

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Head of Glaucoma Department;

ABDULLAEVA E.H., Postgraduate student of Glaucoma Department.

Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Erichev V.P., Abdullaeva E.H. Herpesvirus infection, glaucoma and ocular hypertension. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(1):61-68.

Для контактов:

Еричев Валерий Петрович, e-mail: erichev@reic.ru

Abstract

In recent years, the stock of therapeutic agents for glaucoma treatment has been supplemented with new effective drugs. Despite this, only timely surgical intervention creates the conditions for the preservation of visual functions in patients with primary open-angle glaucoma. Surgical and laser interventions are the most frequently performed operations in primary glaucoma. But the risk of complications that lead to treatment efficacy decrease remains an important factor. Excessive scarring of the newly created intraocular fluid outflow pathways is one of the most frequent postoperative complications, which in 15-45% of cases leads to intraocular pressure level increase

at different timepoints after surgery. Postoperative periods in different patients may have significant differences, despite a comparable clinical picture prior to the surgery.

Developing the criteria for predicting postoperative course, frequency and nature of complications, as well as a set of measures to prevent and eliminate the causes that lead to glaucoma surgery failure is a question of the utmost importance. Possible causes include chronic herpesvirus infection, whose role in glaucoma surgery outcome has not been sufficiently studied.

KEYWORDS: glaucoma, herpes, ocular hypertension, intraocular pressure, glaucoma surgery.

Глаукома — одно из наиболее распространенных глазных заболеваний, которое может привести и приводит к необратимой потере зрения.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число больных глаукомой в мире колеблется от 60,5 до 105 млн человек, причем в ближайшие 10 лет оно увеличится еще на 10 млн [1].

Общеизвестными ключевыми звеньями в патогенезе глаукомы являются повышение внутриглазного давления (ВГД), прогрессирующая атрофия зрительного нерва и сужение поля зрения [2].

Глаукомный процесс можно разделить на следующие патогенетические этапы: нарушение оттока водянистой влаги; увеличение ВГД выше толерантного уровня; диффузная или фокальная ишемия головки зрительного нерва (ГЗН); глаукомная оптическая нейропатия; апоптоз ганглиозных клеток и астроглии [3].

Тактической задачей в решении стратегической цели лечения глаукомы — сохранение зрительных функций — является снижение ВГД до безопасного уровня. И одним из радикальных способов считается хирургическое лечение. Но любое хирургическое вмешательство сопряжено с возможными интра- и послеоперационными осложнениями, частота и характер которых зависят от множества факторов. Недавние единичные исследования подтвердили возможную роль цитомегаловируса, вируса простого герпеса в патогенезе глаукомы. Противовирусная терапия может быть успешна в глазах с выявленным ДНК вируса. Однако успех антиглаукомных операций снижается в глазах больных глаукомой, которые являются носителями перечисленных выше вирусов. При этом увеличение случаев послеоперационных осложнений ассоциируется с частотой носительства вирусной инфекции [4].

Наиболее изученными в настоящее время являются следующие типы вируса герпеса. Вирус простого герпеса (ВПГ) — этим вирусом инфицированы более 3,7 млрд людей в возрасте до 50 лет или 67% населения. Существует две разновидности

вируса простого герпеса — вирус простого герпеса типа 1 (ВПГ-1) и вирус простого герпеса 2 (ВПГ-2). Оба типа являются исключительно вирулентными и неизлечимыми. ВПГ-1 передается главным образом в результате орально-орального контакта и в большинстве случаев вызывает оролабиальный герпес, или «герпес губ». ВПГ-2 почти всегда передается половым путем в результате контакта кожи с кожей и вызывает генитальный герпес [5].

Вирус ветряной оспы (varicella zoster virus) вызывает первичную инфекцию, известную как ветряная оспа. Вирус мигрирует от пораженной кожи по нервным аксонам и вирусемически распространяется на спинномозговые и черепные сенсорные ганглии, где входит в латентную фазу. Позднее под воздействием триггерных факторов вирус реактивируется (обычно в пределах одного ганглия), вызывая вторичную инфекцию, известную как опоясывающий лишай (herpes zoster). Больные с герпес зостер при контакте могут передавать варицелла зостер вирус серонегативным лицам, у которых может развиваться ветряная оспа, но не герпес зостер. Показатель бытового пути передачи герпес зостер составляет 15%, что делает его значительно менее контагиозным, чем ветряная оспа, но тем не менее он находится в группе риска по контактному пути передачи. При реактивации вирус перемещается вдоль пораженного чувствительного нерва, вызывая повреждение нейронов, и достигает соответствующего дерматома в коже, где появляется везикулярная сыпь.

Симптомом опоясывающего лишая является острая боль, в основном воспалительная, которая может прогрессировать до постоянной невропатической боли, возникающей в результате повреждения периферических и центральных нервов [6].

Отдельно принято выделять также herpes ophthalmicus (офтальмогерпес). Данный вид герпес-вирусной инфекции возникает при реактивации латентного вируса в тройничных ганглиях (глазной его ветви) в 10-20% случаев герпес зостер [7]. Офтальмогерпес может проявляться только болью и сыпью, характерными для герпес зостер,

без какого-либо вовлечения глазных структур; однако у 50-72% пациентов возникает прямое поражение глаз. Установлено, что снижение клеточного иммунитета играет роль в повышении риска офтальмогерпеса. Сообщалось, что у ВИЧ-инфицированных пациентов риск развития herpes ophthalmicus в 6,6 раза выше среди населения в целом. К другим факторам риска относятся возраст, использование иммуносупрессивных препаратов и первичная инфекция в младенчестве или внутриутробно [8].

Вирус Эпштейна - Барр (ВЭБ) представляет собой ДНК-вирус, которым инфицировано 90% населения. Острая инфекция связана с инфекционным мононуклеозом, но хроническое течение характеризуется латентностью на протяжении всей жизни с трансформацией В-лимфоцитов и потенциалом для реактивации. Поражение глазных структур вирусом Эпштейна - Барр встречается крайне редко, заподозрить данную этиологию интраокулярного воспаления можно в случаях выраженной иммуносупрессии. Определение причинной роли ВЭБ при остром некрозе сетчатки затруднено, так как известно, что в развитии этой инфекции участвуют вирусы герпеса, такие как вирус простого герпеса 1 и 2 типа, или вирус ветряной оспы [9]. В ряде исследований также посредством диагностической полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностики) образцов водянистой влаги и стекловидного тела пациентов с острым некрозом сетчатки были получены положительные результаты на ВЭБ, однако ни ВПГ, ни ВЭБ не были обнаружены [10, 11]. В исследовании Хершбергера использовали флуоресцентную гибридизацию in-situ и идентифицировали ВЭБ-геномы в лимфоцитах сетчатки, а не в клетках сетчатки, тем самым подтвердив непосредственную роль ВЭБ в этиологии острого некроза сетчатки [12].

Цитомегаловирус (ЦМВ) — активное интраокулярное воспаление, вызванное ЦМВ, встречается редко и чаще всего проявляется как ретинит у пациентов с ВИЧ-инфекцией или реже — у людей с относительным снижением иммунитета, связанным с пожилым возрастом, сахарным диабетом, злокачественной опухолью, аутоиммунным заболеванием или трансплантацией органов / костей, а также при состояниях, требующих системной иммуносупрессии, наследственных или приобретенных иммунодефицитных расстройствах, не связанных с ВИ [13]. Существуют данные также о взаимосвязи ЦМВ (ПЦР-диагностика влаги передней камеры) с развитием глазной гипертензии у иммунокомпетентных пациентов с передним увеитом [14].

Воспаление переднего отрезка при ЦМВ может проявляться в двух формах: как острый рецидивирующий передний увеит с высоким внутриглазным давлением или как хронический передний увеит с эндотелиитом. Такое очевидное увеличение количества выявленных случаев может быть связано

с улучшением диагностики вследствие доступности молекулярных методов с использованием ПЦР или вклада некоторых еще неизвестных факторов.

ЦМВ роговичный эндотелиит был зарегистрирован у людей с гетерохромным иридоциклитом Фукса, синдромом Познера - Шлоссмана, идиопатическим эндотелиитом роговицы, а также эндотелиитом вируса простого герпеса и вируса герпеса зостер, связанных с кератоувеитом. Эндотелиальные проявления могут быть связаны с передним увеитом и повышенным ВГД. ВГД может быть повышено без наличия активного воспаления передней камеры [15, 16].

В 2013 году группой японских ученых была изучена взаимосвязь количества копий ДНК ЦМВ в камерной влаге с тяжестью воспаления. Признаками воспаления переднего сегмента, связанного с ЦМВ, были повышение ВГД, рецидив воспаления и уменьшение плотности эндотелиальных клеток роговицы. Анализ количества ДНК ЦМВ методом ПЦР в реальном времени показал, что более высокие числа копий ЦМВ были статистически значимо связаны с повышением ВГД и рецидивирующим воспалением [17].

ВПГ-1 и ВПГ-2 характеризуются следующими биологическими свойствами: нейровирулентность (способность проникать и размножаться в нервной системе); латентность (установление и поддержание скрытой инфекции в ганглиях нервных клеток, проксимальных к месту инфекции). При орофациальных инфекциях ВПГ чаще всего участвуют тройничные ганглии, в то время как в инфекции половых органов вовлечены ганглии сакрального нервного корешка (S2-S5). Реактивация и репликация латентного ВПГ в области, иннервируемой ганглиями, в которой ранее была установлена латентность, может быть вызвана различными триггерами [5].

ВПГ-1 реактивируется локальным повреждением тканей, иннервируемых инфицированными нейронами, или системным физическим или эмоциональным стрессом, лихорадкой и микробной коинфекцией, а также воздействием ультрафиолета или гормональным дисбалансом, что приводит к явной или скрытой рецидивирующей инфекции и выделению ВПГ [18]. У иммунокомпетентных лиц, подвергающихся одинаковому риску приобретения ВПГ-1 и ВПГ-2 как перорально, так и генитально, ВПГ-1 реактивируется чаще в области полости рта, чем в области половых органов. С другой стороны, ВПГ-2 реактивируется в 8-10 раз чаще в области половых органов, чем в области лица. Реактивация более распространена и серьезна у лиц с ослабленным иммунитетом, в том числе после хирургических вмешательств [5].

Чтобы регулировать тонкий баланс между латентной инфекцией и повторным вступлением в литическую фазу, латентный геном ВПГ должен быть восприимчив к нейрональным сигналам, которые

вызывают повышенную регуляцию экспрессии вирусного литического гена. Однако природа этих стимулов и то, как они могут воздействовать на вирусный геном для обеспечения экспрессии генов, не совсем понятны. В контексте заболеваний человека воздействие солнечного света, психологический стресс, лихорадка, менструация и хирургическая резекция были связаны с реактивацией ВПГ. Вероятно, что реактивация ВПГ у нормального человека-хозяина является результатом комбинации факторов, включая сигналы, которые воздействуют непосредственно на латентно инфицированные нейроны, и подавление иммунных реакций, которые обычно предотвращают реактивацию и четкую репликацию вируса. Ключевая роль иммунного ответа хозяина при герпесвирусной инфекции ясно проявляется в значительной заболеваемости и смертности у людей с ослабленным иммунитетом.

Конечная точка реактивации, определяемая как активное образование инфекционных вирусных частиц, одинакова; промежуточные этапы, которые регулируют этот процесс, вероятно, различаются в зависимости от природы инициирующего сигнала [19].

Реактивация бета-герпесвирусов, например ЦМВ, обычно наблюдается в условиях иммуносупрессии, особенно когда присутствуют аллогенная стимуляция и провоспалительные цитокины, и стимулируют дифференцировку клеток в макрофаги или дендритные клетки. Стимулы, вызывающие реактивацию гамма-герпесвирусов, например, ВЭБ, представляют собой дифференцировку В-клеток в плазматические клетки посредством антигенной стимуляции В-клеточного рецептора. *In vitro* и, возможно, также *in vivo* цитокины могут индуцировать активацию В-клеток и, следовательно, приводить к активации инфекции ВЭБ. Кроме того, стресс клетки-хозяина, вызванный, например, химиотерапией или облучением тела, может реактивировать скрытый ВЭБ.

В недавнем исследовании Stoeber произведена оценка дополнительных, ранее не оцененных «новых» триггеров реактивации герпесвируса. Было обнаружено, что клетки, постоянно инфицированные мышинными или человеческими гамма-вирусами, реагировали на воздействие наночастиц путем реактивации латентного вируса и восстановления молекулярной сигнатуры, обнаруженной во время продуктивной инфекции.

В клетках человека, латентно инфицированных ВЭБ, экспозиция наночастиц также индуцировала выработку вируса. При вдыхании наночастицы эффективно и постоянно откладываются в альвеолярной области дыхательных путей. Их провоспалительные свойства формируют хронические заболевания легких, такие как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), легочный фиброз или рак. После воздействия различными

путями, включая вдыхание, наночастицы обнаруживаются не только в легких, но и откладываются в многочисленных органах, включая центральную нервную систему [18].

ВПГ-1 является одной из наиболее распространенных причин переднего увеита (6-10% всех случаев), более половины случаев кератоуевитов сопровождаются повышением ВГД. Передний герпетический увеит, кроме того, характеризуется односторонним процессом с гранулематозными преципитатами на эндотелии роговицы и атрофией радужки [20, 21].

В 2005 году М.Д. Гулямова определяла глубину поражения клеточного и гуморального иммунитета у больных увеитами, в этиологии которых были задействованы 2 типа вирусов семейства *Herpesviridae*: вирус простого герпеса 1/2 и цитомегаловирус. Всего было обследовано 185 пациентов с увеитами, вошедших в 2 основные группы: 130 с наличием ВПГ+ЦМВ (микстуевиты) и 55 — с ВПГ (моноуевиты). Обнаружен дефицит CD3+ Т-лимфоцитов, CD4+ и достоверный рост CD8+ лимфоцитов при микстуевитах, более выраженная степень поражения Т-звена иммунитета отмечена при задних увеитах. Моноинфекция герпетического происхождения характеризовалась снижением числа клеток, экспрессирующих CD3+ и CD4+ лимфоциты, гипоглобулинемией IgG. Независимо от этиологического фактора, в обеих группах у пациентов с увеитами выявлено резкое увеличение числа CD16+ натуральных киллеров, а также подавление клеток с фенотипом CD25+ рецепторов к IL-2, повышение числа активированных CD38+ лимфоцитов, а также клеток с поздними маркерами активации CD95+ и HLA DR+ при увеитах смешанной и моновирусной этиологии. IFN- α выявляется в низких концентрациях, либо не выявляется совсем, отмечена повышенная продукция TNF- α только в слезной жидкости с задней локализацией процесса.

Обнаружены статистически значимые взаимосвязи между числом лимфоцитов, экспрессирующих HLA DR+ и CD3+, CD95+ и HLA DR+, количеством CD95+ лимфоцитов и экспрессией TNF- α в период хронической персистенции вирусов семейства *Herpesviridae* у больных с эндогенными увеитами. Глубина иммунологических поражений коррелировала с тяжестью клинической картины [22].

Клетки трабекулярной сети, которые являются ключевыми клетками, регулирующими ВГД, считаются местом реализации воспаления. В работе J.A. Choi были исследованы профили генов, экспрессируемых в первичных клетках трабекулярной сети человека с инфекцией ВПГ-1. Трабекулярные клетки человека были инфицированы ВПГ-1, и была выделена общая ДНК. Глобальный анализ транскрипционной геномной сети был проведен в ложно инфицированных и ВПГ-1-инфицированных клетках трабекулы.

Считается, что клетки трабекулярной сети являются очагом воспаления при герпетическом увеите. ВПГ-1 индуцирует острое воспаление в клетках трабекулы, приводя к значительному повышению ВГД при воспалении, как показано на толстой и отечной трабекуле в модели животных с ВПГ-1. Однако внезапное повышение ВГД во время увеита обычно проходит после прекращения воспаления. В связи с этим вероятно, что инфекция ВПГ-1 влияет на механизмы регуляции ВГД на ранних стадиях заболевания.

При тщательном анализе было показано, что ВПГ-1 инициирует экспрессию индуцированных IL-6 медиаторов воспаления. ВПГ-1 вызывал воспалительные реакции, связанные с презентацией антигена. Различные виды образцов и клетки могут проявлять разные клеточные ответы на вирусное инфекционное заболевание. Несмотря на клиническую значимость переднего увеита ВПГ, патогенез и молекулярный механизм инфекции ВПГ-1 в трабекулярных клетках в настоящее время неясен. Выявление клеточных ответов клеток трабекулярной сети при инфекции ВПГ-1 может, следовательно, дать представление о точном механизме, ответственном за повышение ВГД, индуцированное ВПГ-1 [23].

В исследовании W.M. Townsend изучалась патогенная взаимосвязь между ВПГ и глаукомой на модели кролика [24]. У 13 (36%) из 36 кроликов наблюдали увеличение ВГД в течение периода исследования. Начальные подъемы ВГД начались через 4-8 дней после заражения и совпали с пиками реакции передней камеры. У 7 (11%) кроликов отмечалось, что снижение давления соответствует разрешению ирита. При гистологическом исследовании глаз присутствовала диффузная мононуклеарная инфильтрация клеток корня радужки и трабекулярной сети с нарушением пластинчатой структуры. У всех животных с постоянным повышением давления была передняя синехия, и у 50% этих животных были ретрокорнеальные мембраны, покрывающие 180° угла окружности. Изучение эндотелиальных клеток выявило отек, вакуолизацию цитоплазмы, потерю их обычно компактного расположения и большие пустые участки, где некротические клетки выпали без замены.

В 2011 году Ozan-Yueksel Tektas исследовал образцы трабекулэктомии шести пациентов, страдающих увеитом от 2 до 19 лет и получавших стероиды в течение 5–86 месяцев, которые были удалены во время антиглаукомной операции после неудачной антиглаукомной медикаментозной терапии [25]. Шесть образцов (четыре от пациентов с гетерохромным циклитом Фукса, один с увеитом, вызванным простым герпесом, и один с увеитом, связанным с ювенильным идиопатическим артритом) были проанализированы с помощью световой и электронной микроскопии. Отложения внеклеточного материала под внутренней стенкой

шлеммова канала были оценены количественно. В образце с простым герпесом между трабекулярными пластинами было обнаружено большое количество материала базальной мембраны. В субэндотелиальной области обнаружено увеличение бляшек и фибриллярного материала.

Связь вируса герпеса с возникновением глаукомы является обсуждаемым вопросом. Повышенное ВГД может быть вызвано трабекулитом, воспалительной обструкцией трабекулярной сети и закрытием угла при тяжелом герпесвирусном кератоуевите. Лечение повышенного ВГД изначально направлено на контроль репликации вируса и воспаления [20].

Однако существуют исследования, доказывающие непосредственную роль вируса в патогенезе вторичной глаукомы.

Зарегистрированные случаи повышенного ВГД и глаукомы при увеитах широко варьируют между различными видами увеита. При герпетическом переднем увеите регистрируемые случаи повышенного ВГД варьируют от 47 до 90%, в то время как регистрируемые случаи вторичной глаукомы колеблются от 2 до 54%. Возможные объяснения этого включают неоднородные сроки выявления и наблюдения [20, 26].

В 2017 году L. Hoeksema провел исследование, в которое включил 73 пациента с герпетическим передним увеитом с целью выявить у них факторы риска возникновения вторичной глаукомы. У пациентов был диагностирован передний увеит, вызванный ВПГ (n=54) и герпес зостер (n=19). Наиболее частыми глазными осложнениями во время наблюдения за увеитом были: повышение ВГД (75%), кератит (59%), сухость глаз (34%), задние синехии (34%), катаракта (32%) и глаукома (15%). Пациенты с глаукомой, по сравнению с пациентами без глаукомы, имели более высокое число пиков ВГД в течение наблюдения за увеитом ($p < 0,001$). Повышение ВГД у большинства пациентов (91%) было уже в начале увеита. Часть пациентов (19%) нуждалась в хирургическом вмешательстве по поводу глаукомы. Ни у одного из пациентов с глаукомой в глазу с увеитом не было глаукомы в парном глазу. Также не было и значительных различий в частоте глаукомы (9/54 (17%) против 2/19 (11%), $p=0,7$) или повышенного ВГД (42/54 (78%) против 13/19 (68%), $p=0,5$) между пациентами с ВПГ и вирусом герпеса зостер (ВГЗ) соответственно. Фактором риска развития глаукомы явилось количество перенесенных пиков ВГД [27].

G.K. Sungur в 2010 году в ретроспективном исследовании оценивал совокупную заболеваемость глаукомой при вирусных увеитах. Пациенты с вирусным стромальным кератоуевитом (76 человек) были разделены на две группы в соответствии с этиологией: кератоуевита ВПГ и кератоуевита ВГЗ (по 58 и 18 пациентов соответственно). Пациентов

оценивали по частоте возникновения и прогнозу глазной гипертензии — временного повышения ВГД в период активного увеита. Постоянное повышение ВГД в период ремиссии уже интерпретировалось как вторичная глаукома.

Были получены следующие результаты: не было обнаружено статистически значимой разницы между группами при учете количества рецидивов. Общая частота глазной гипертензии в период «активного увеита» составила 47,3% (36/76). Частота вторичной глаукомы (постоянное повышение ВГД) в период ремиссии составила 13,1% (10/76). Различий между группами по заболеваемости глаукомой и по частоте возникновения гипертензии не было.

Также оценивалось число рецидивов увеита, связанных с высоким ВГД, на одного пациента в год. Оно было выше у пациентов с глаукомой, чем у пациентов с гипертензией, во время наблюдения.

Пациенты получали пероральный ацикловир (5×400 мг/день в течение первого месяца и 2×400 мг в течение следующих 5 месяцев) и местно ацетат преднизолона (4 капли в день, уменьшая до одной капли один раз в неделю и затем до одного раза в месяц) и при необходимости антиглаукомные препараты. Большинство пациентов хорошо отреагировали на медикаментозную терапию. Трабекулэктомия с митомицином С была выполнена только у двух (2,6%) пациентов. Оба пациента были во 2-й группе, и между двумя группами не было существенных различий в плане хирургического вмешательства. После операции осложнений не наблюдалось [26].

Хирургическое лечение увеальной глаукомы часто затруднено из-за большого числа осложняющих факторов. Авторы исследований высказывают свое мнение о различной частоте распространенности послеоперационных осложнений: прогрессирование катаракты, гипотония, гифема, транзиторное повышение ВГД, цилиохориоидальная отслойка [28]. Так, Kaburaki et al. в своем исследовании отметили наибольшую частоту встречаемости послеоперационной гипотонии и прогрессирования катаракты [29]. Послеоперационная гипотония связана с нарушенной функцией цилиарного тела вследствие хронического и рецидивирующего внутриглазного воспаления. Воспалительная активность, вероятно, будет более выраженной в увеальных глазах после интраокулярной хирургии. При трабекулэктомии это может привести к нежелательному ускоренному ответному субконъюнктивальному рубцеванию из-за фильтрации медиаторов воспаления водянистой влаги из передней камеры через созданные новые пути оттока в субконъюнктивальное пространство, что приводит к активации макрофагов, фибробластов, процессов агрегации [30]. Использование антиметаболитов для уменьшения рубцовых реакций может еще больше увеличить

риск гипотонии. По этим причинам недавние исследования показали более низкий уровень хирургического успеха трабекулэктомии с антиметаболитом при увеальной глаукоме по сравнению с первичной открытоугольной глаукомой [31, 32]. Поэтому в настоящий момент важной задачей хирурга в решении вопроса избыточного рубцевания является ее профилактика, так как это ключевой момент, определяющий успех фильтрационной хирургии в отдаленном периоде [33].

Успех хирургии глаукомы с применением дренажного имплантата меньше приводит к субконъюнктивальному рубцеванию. Таким образом, растет количество случаев использования дренажей в качестве основного хирургического лечения для увеальной глаукомы [34].

В ретроспективном исследовании 2011 года E. Carreno проанализировал 27 случаев увеальной глаукомы, перенесших операцию по лечению глаукомы в течение 9 лет [35]. Стоит отметить, что восемь (38,10%) случаев вторичной глаукомы были вызваны герпетической инфекцией. Трабекулэктомия с митомицином С (ММС) была выполнена в 14 (51,9%) случаях, в то время как в 6 случаях сочеталась факэмульсификация и трабекулэктомия (5 (18,5%) с ММС и 1 (3,7%) без ММС), а в 7 случаях были установлены клапаны Ахмеда (6 (22,2%) без ММС и 1 (3,7%) с ММС). Повторное вмешательство было необходимо в 12 (44,4%) случаях (без статистически значимой связи ни с анатомической классификацией, ни с этиологией). Абсолютный успех был достигнут в 13 (48,2%) случаях, частичный успех в 3 (11,1%) случаях, а неудача произошла в 11 (40,7%) случаях. Среднее время от операции до неудачи составило $47,5 \pm 58,7$ месяца (диапазон 4–192 месяца). Большинство неудач (36,4%) произошло в течение первого года наблюдения, в то время как 27,3% случаев произошло в течение второго года и 36,36% — после 5 лет наблюдения.

Послеоперационные осложнения включали по 1 случаю отека макулы, эпиретинальной мембраны, повреждения эндотелия, папиллярного и макулярного кровоизлияния, подвывиха интраокулярной линзы и отслоения сетчатки; было 2 случая гифемы и разлитой фильтрационной подушки; 4 случая, каждый из которых включал кистозную, инкапсулированную и плоскую подушку. Наконец, было 6 случаев формирования аваскулярной подушки. В некоторых случаях фиксировали более одного осложнения, а в 7 не было осложнений.

Довольно сложной задачей оказывается сама оценка успеха хирургии глаукомы. Так, в 2010 году задачей исследователей было оценить степень успеха хирургии глаукомы, описанной в литературе, и зависимость показателя этого успеха от критериев его оценки. Было ретроспективно проанализировано 100 пациентов, предварительно прооперированных

по поводу глаукомы. Успех хирургии варьировал от 36 до 98% после 3 лет наблюдения. По мнению авторов, такой разброс показателей связан с отсутствием четких критериев оценки эффективности антиглаукомных операций [36].

Инфицированность вирусом простого герпеса довольно высокая, что привлекает внимание исследователей, ставящих задачу выяснить степени

Литература

1. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Руководство по глаукоме для практикующих врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 456 с.
2. Еричев В.П., Егоров Е.А. О патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2014; 130(6):98-105.
3. Нероев А.П. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы: какая концепция более правомерна? *Офтальмологические ведомости*. 2008; 4:63-67.
4. Sng C.C., Ang M., Barton K. Uveitis and glaucoma: new insights in the pathogenesis and treatment. *Prog Brain Res*. 2015; 221:243-269. doi:10.1016/bs.pbr.2015.06.008
5. Ayoade F.O. Herpes simplex 2018 [cited 2019]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/218580-overview>.
6. Johnson R.W., Alvarez-Pasquin M.J., Bijl M., Franco E., Gaillat J., Clara J.G., Labetoulle M., Michel J.P., Naldi L., Sanmarti L.S., Weinke T. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines*. 2015; 3(4):109-120. doi:10.1177/2051013615599151
7. Ragozzino M.W., Melton L.J., 3rd, Kurland L.T., Chu C.P., Perry H.O. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)*. 1982; 61(5):310-316. doi:10.1097/00005792-198209000-00003
8. Johnson J.L., Amzat R., Martin N. Herpes Zoster Ophthalmicus. *Prim Care*. 2015; 42(3):285-303. doi:10.1016/j.pop.2015.05.007
9. Lau C.H., Missotten T., Salzmann J., Lightman S.L. Acute retinal necrosis features, management, and outcomes. *Ophthalmology*. 2007; 114(4):756-762. doi:10.1016/j.ophtha.2006.08.037
10. Chan E.W., Sun V., Eldeeb M., Kapusta M.A. Epstein-Barr virus acute retinal necrosis in an immunocompetent host. *Retin Cases Brief Rep*. 2018. doi:10.1097/ICB.0000000000000819
11. Oe C., Hiraoka M., Tanaka S., Ohguro H. Acute retinal necrosis associated with Epstein-Barr virus in a patient undergoing immunosuppressive therapy. *Case Rep Ophthalmol*. 2016; 7(1):195-201. doi:10.1159/000445372
12. Hershberger V.S., Hutchins R.K., Witte D.P., Schneider S., Harris R.E., McGonegle S.J. Epstein-Barr virus-related bilateral acute retinal necrosis in a patient with X-linked lymphoproliferative disorder. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121(7):1047-1049. doi:10.1001/archophth.121.7.1047
13. Cunningham E.T., Jr., Downes K.M., Chee S.P., Zierhut M. Cytomegalovirus retinitis and uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015; 23(5):359-361. doi:10.3109/09273948.2015.1090820
14. Choi J.A., Kim K.S., Jung Y., Park H.Y., Park C.K. Cytomegalovirus as a cause of hypertensive anterior uveitis in immunocompetent patients. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2016; 6(1):32. doi:10.1186/s12348-016-0100-5
15. Anshu A., Tan D., Chee S.P., Mehta J.S., Htoon H.M. Interventions for the management of CMV-associated anterior segment inflammation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 8:CD011908. doi:10.1002/14651858.CD011908.pub2
16. Chee S.P., Jap A. Presumed fuchs heterochromic iridocyclitis and Posner-Schlossman syndrome: comparison of cytomegalovirus-positive and negative eyes. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146(6):883-889 e881. doi:10.1016/j.ajo.2008.09.001
17. Kandori M., Miyazaki D., Yakura K., Komatsu N., Touge C., Ishikura R., Inoue Y. Relationship between the number of cytomegalovirus in anterior chamber and severity of anterior segment inflammation. *Jpn J Ophthalmol*. 2013; 57(6):497-502. doi:10.1007/s10384-013-0268-2
18. Stoeger T., Adler H. "Novel" triggers of herpesvirus reactivation and their potential health relevance. *Front Microbiol*. 2018; 9:3207. doi:10.3389/fmicb.2018.03207
19. Suzich J.B., Cliffe A.R. Strength in diversity: Understanding the pathways to herpes simplex virus reactivation. *Virology*. 2018; 522:81-91. doi:10.1016/j.virol.2018.07.011

значимости этого фактора в офтальмологии. Немногочисленные исследования не имеют достаточной доказательной базы для того, чтобы связать носительство ВПГ с причиной развития глаукомы. С практической точки зрения больший интерес представляет изучение ВПГ как причины возникновения тех или иных осложнений после выполненных антиглаукомных вмешательств.

References

1. Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Eriчев V.P. *Rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyushchih vrachej* [Glaucoma guide for practitioners]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 456 p. (In Russ.).
2. Eriчев V.P., Egorov E.A. On the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol*. 2014; 130(6):98-105. (In Russ.).
3. Neroev A.P. The pathogenesis of primary open-angle glaucoma: which concept is more legitimate? *Ophthalmologicheskie vedomosti*. 2008; 4:63-67. (In Russ.).
4. Sng C.C., Ang M., Barton K. Uveitis and glaucoma: new insights in the pathogenesis and treatment. *Prog Brain Res*. 2015; 221:243-269. doi:10.1016/bs.pbr.2015.06.008
5. Ayoade F.O. Herpes simplex 2018 [cited 2019]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/218580-overview>.
6. Johnson R.W., Alvarez-Pasquin M.J., Bijl M., Franco E., Gaillat J., Clara J.G., Labetoulle M., Michel J.P., Naldi L., Sanmarti L.S., Weinke T. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines*. 2015; 3(4):109-120. doi:10.1177/2051013615599151
7. Ragozzino M.W., Melton L.J., 3rd, Kurland L.T., Chu C.P., Perry H.O. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)*. 1982; 61(5):310-316. doi:10.1097/00005792-198209000-00003
8. Johnson J.L., Amzat R., Martin N. Herpes Zoster Ophthalmicus. *Prim Care*. 2015; 42(3):285-303. doi:10.1016/j.pop.2015.05.007
9. Lau C.H., Missotten T., Salzmann J., Lightman S.L. Acute retinal necrosis features, management, and outcomes. *Ophthalmology*. 2007; 114(4):756-762. doi:10.1016/j.ophtha.2006.08.037
10. Chan E.W., Sun V., Eldeeb M., Kapusta M.A. Epstein-Barr virus acute retinal necrosis in an immunocompetent host. *Retin Cases Brief Rep*. 2018. doi:10.1097/ICB.0000000000000819
11. Oe C., Hiraoka M., Tanaka S., Ohguro H. Acute retinal necrosis associated with Epstein-Barr virus in a patient undergoing immunosuppressive therapy. *Case Rep Ophthalmol*. 2016; 7(1):195-201. doi:10.1159/000445372
12. Hershberger V.S., Hutchins R.K., Witte D.P., Schneider S., Harris R.E., McGonegle S.J. Epstein-Barr virus-related bilateral acute retinal necrosis in a patient with X-linked lymphoproliferative disorder. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121(7):1047-1049. doi:10.1001/archophth.121.7.1047
13. Cunningham E.T., Jr., Downes K.M., Chee S.P., Zierhut M. Cytomegalovirus retinitis and uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015; 23(5):359-361. doi:10.3109/09273948.2015.1090820
14. Choi J.A., Kim K.S., Jung Y., Park H.Y., Park C.K. Cytomegalovirus as a cause of hypertensive anterior uveitis in immunocompetent patients. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2016; 6(1):32. doi:10.1186/s12348-016-0100-5
15. Anshu A., Tan D., Chee S.P., Mehta J.S., Htoon H.M. Interventions for the management of CMV-associated anterior segment inflammation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 8:CD011908. doi:10.1002/14651858.CD011908.pub2
16. Chee S.P., Jap A. Presumed fuchs heterochromic iridocyclitis and Posner-Schlossman syndrome: comparison of cytomegalovirus-positive and negative eyes. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146(6):883-889 e881. doi:10.1016/j.ajo.2008.09.001
17. Kandori M., Miyazaki D., Yakura K., Komatsu N., Touge C., Ishikura R., Inoue Y. Relationship between the number of cytomegalovirus in anterior chamber and severity of anterior segment inflammation. *Jpn J Ophthalmol*. 2013; 57(6):497-502. doi:10.1007/s10384-013-0268-2
18. Stoeger T., Adler H. "Novel" triggers of herpesvirus reactivation and their potential health relevance. *Front Microbiol*. 2018; 9:3207. doi:10.3389/fmicb.2018.03207
19. Suzich J.B., Cliffe A.R. Strength in diversity: Understanding the pathways to herpes simplex virus reactivation. *Virology*. 2018; 522:81-91. doi:10.1016/j.virol.2018.07.011

20. Kalogeropoulos D., Sung V.C. Pathogenesis of Uveitic Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract.* 2018; 12(3):125-138. doi:10.5005/jp-journals-10028-1257
21. Burcea M., Avram C.I., Stamate A.C., Malciolu R., Oprea S., Zemba M. [Ocular hypertension in herpes simplex keratouveitis]. *Oftalmologia.* 2014; 58(3):23-28.
22. Гулямова М.Д., Ризопулу А.П., Камилов Х.М., Файзиева У.С., Умарова А.А., Гариб Ф.Ю. Иммунологическая характеристика больных хроническими увеитами герпетического и цитомегаловирусного генеза. *Медицинская иммунология.* 2005; 7(5-6):543-550.
23. Choi J.A., Ju H.H., Kim J.E., Kim S.K., Jee D., Lee J., Park C.K., Paik S.Y. Transcriptional changes after herpes simplex virus type 1 infection in human trabecular meshwork cells. *PLoS One.* 2019; 14(5):e0217567. doi:10.1371/journal.pone.0217567
24. Townsend W.M., Kaufman H.E. Pathogenesis of glaucoma and endothelial changes in herpetic kerato-uveitis in rabbits. *Am J Ophthalmol.* 1971; 71(4):904-910. doi:10.1016/0002-9394(71)90265-0
25. Tektas O.Y., Heinz C., Heiligenhaus A., Hammer C.M., Luetjen-Drecol E. Morphological changes of trabeculectomy specimens in different kinds of uveitic glaucoma. *Curr Eye Res.* 2011; 36(5):442-448. doi:10.3109/02713683.2011.566409
26. Sungur G.K., Hazirolan D., Yalvac I.S., Ozer P.A., Aslan B.S., Duman S. Incidence and prognosis of ocular hypertension secondary to viral uveitis. *Int Ophthalmol.* 2010; 30(2):191-194. doi:10.1007/s10792-009-9305-z
27. Hoeksema L., Jansonius N.M., Los L.I. Risk factors for secondary glaucoma in herpetic anterior uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2017; 181:55-60. doi:10.1016/j.ajo.2017.06.013
28. Ceballos E.M., Beck A.D., Lynn M.J. Trabeculectomy with antiproliferative agents in uveitic glaucoma. *J Glaucoma.* 2002; 11(3):189-196. doi:10.1097/00061198-200206000-00005
29. Kaburaki T., Koshino T., Kawashima H., Numaga J., Tomidokoro A., Shirato S., Araie M. Initial trabeculectomy with mitomycin C in eyes with uveitic glaucoma with inactive uveitis. *Eye (Lond).* 2009; 23(7):1509-1517. doi:10.1038/eye.2009.117-cme
30. Almobarak F.A., Alharbi A.H., Morales J., Aljadaan I. Intermediate and long-term outcomes of Mitomycin C-enhanced trabeculectomy as a first glaucoma procedure in uveitic glaucoma. *J Glaucoma.* 2017; 26(5):478-485. doi:10.1097/IJG.0000000000000653
31. Iwao K., Inatani M., Seto T., Takihara Y., Ogata-Iwao M., Okinami S., Tanihara H. Long-term outcomes and prognostic factors for trabeculectomy with mitomycin C in eyes with uveitic glaucoma: a retrospective cohort study. *J Glaucoma.* 2014; 23(2):88-94. doi:10.1097/IJG.0b013e3182685167
32. Kesav N., Palestine A.G., Kahook M.Y., Pantcheva M.B. Current management of uveitis-associated ocular hypertension and glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2019. doi:10.1016/j.survophthal.2019.12.003
33. Петров С.Ю. Принципы современной хирургии глаукомы согласно IV изданию европейского глаукомного руководства. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2017; 17(3):184-189.
34. Kwon H.J., Kong Y.X.G., Tao L.W., Lim L.L., Martin K.R., Green C., Ruddle J., Crowston J.G. Surgical outcomes of trabeculectomy and glaucoma drainage implant for uveitic glaucoma and relationship with uveitis activity. *Clin Exp Ophthalmol.* 2017; 45(5):472-480. doi:10.1111/ceo.12916
35. Carreno E., Villaron S., Portero A., Herreras J.M., Maquet J.A., Calonge M. Surgical outcomes of uveitic glaucoma. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2011; 1(2):43-53. doi:10.1007/s12348-010-0012-8
36. Rotchford A.P., King A.J. Moving the goal posts definitions of success after glaucoma surgery and their effect on reported outcome. *Ophthalmology.* 2010; 117(1):18-23 e13. doi:10.1016/j.ophtha.2009.06.014
20. Kalogeropoulos D., Sung V.C. Pathogenesis of Uveitic Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract.* 2018; 12(3):125-138. doi:10.5005/jp-journals-10028-1257
21. Burcea M., Avram C.I., Stamate A.C., Malciolu R., Oprea S., Zemba M. [Ocular hypertension in herpes simplex keratouveitis]. *Oftalmologia.* 2014; 58(3):23-28.
22. Gulyamova M.D., Rizopulu A.P., Kamilov H.M., Fayzieva U.S., Umarova A.A., Garib F.Yu. Immunological characteristics of patients with chronic uveitis of herpetic and cytomegalovirus origin. *Medicinskaya immunologia.* 2005; 7(5-6):543-550. (In Russ.).
23. Choi J.A., Ju H.H., Kim J.E., Kim S.K., Jee D., Lee J., Park C.K., Paik S.Y. Transcriptional changes after herpes simplex virus type 1 infection in human trabecular meshwork cells. *PLoS One.* 2019; 14(5):e0217567. doi:10.1371/journal.pone.0217567
24. Townsend W.M., Kaufman H.E. Pathogenesis of glaucoma and endothelial changes in herpetic kerato-uveitis in rabbits. *Am J Ophthalmol.* 1971; 71(4):904-910. doi:10.1016/0002-9394(71)90265-0
25. Tektas O.Y., Heinz C., Heiligenhaus A., Hammer C.M., Luetjen-Drecol E. Morphological changes of trabeculectomy specimens in different kinds of uveitic glaucoma. *Curr Eye Res.* 2011; 36(5):442-448. doi:10.3109/02713683.2011.566409
26. Sungur G.K., Hazirolan D., Yalvac I.S., Ozer P.A., Aslan B.S., Duman S. Incidence and prognosis of ocular hypertension secondary to viral uveitis. *Int Ophthalmol.* 2010; 30(2):191-194. doi:10.1007/s10792-009-9305-z
27. Hoeksema L., Jansonius N.M., Los L.I. Risk factors for secondary glaucoma in herpetic anterior uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2017; 181:55-60. doi:10.1016/j.ajo.2017.06.013
28. Ceballos E.M., Beck A.D., Lynn M.J. Trabeculectomy with antiproliferative agents in uveitic glaucoma. *J Glaucoma.* 2002; 11(3):189-196. doi:10.1097/00061198-200206000-00005
29. Kaburaki T., Koshino T., Kawashima H., Numaga J., Tomidokoro A., Shirato S., Araie M. Initial trabeculectomy with mitomycin C in eyes with uveitic glaucoma with inactive uveitis. *Eye (Lond).* 2009; 23(7):1509-1517. doi:10.1038/eye.2009.117-cme
30. Almobarak F.A., Alharbi A.H., Morales J., Aljadaan I. Intermediate and long-term outcomes of Mitomycin C-enhanced trabeculectomy as a first glaucoma procedure in uveitic glaucoma. *J Glaucoma.* 2017; 26(5):478-485. doi:10.1097/IJG.0000000000000653
31. Iwao K., Inatani M., Seto T., Takihara Y., Ogata-Iwao M., Okinami S., Tanihara H. Long-term outcomes and prognostic factors for trabeculectomy with mitomycin C in eyes with uveitic glaucoma: a retrospective cohort study. *J Glaucoma.* 2014; 23(2):88-94. doi:10.1097/IJG.0b013e3182685167
32. Kesav N., Palestine A.G., Kahook M.Y., Pantcheva M.B. Current management of uveitis-associated ocular hypertension and glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2019. doi:10.1016/j.survophthal.2019.12.003
33. Petrov S.Yu. The principles of modern glaucoma surgery according to the 4th edition of the European Glaucoma Guide. *RMJ. Klinicheskaya oftalmologia.* 2017; 17(3):184-189. (In Russ.).
34. Kwon H.J., Kong Y.X.G., Tao L.W., Lim L.L., Martin K.R., Green C., Ruddle J., Crowston J.G. Surgical outcomes of trabeculectomy and glaucoma drainage implant for uveitic glaucoma and relationship with uveitis activity. *Clin Exp Ophthalmol.* 2017; 45(5):472-480. doi:10.1111/ceo.12916
35. Carreno E., Villaron S., Portero A., Herreras J.M., Maquet J.A., Calonge M. Surgical outcomes of uveitic glaucoma. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2011; 1(2):43-53. doi:10.1007/s12348-010-0012-8
36. Rotchford A.P., King A.J. Moving the goal posts definitions of success after glaucoma surgery and their effect on reported outcome. *Ophthalmology.* 2010; 117(1):18-23 e13. doi:10.1016/j.ophtha.2009.06.014

Поступила / Received / 09.01.2020