

УДК: 617.7:616.523-084-08

Гулиева М.Г., Зейналова Э.И., Рафиев Ф.Д., Фигарова Н.А., Талыбова С.Р.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОФТАЛЬМО- ГЕРПЕСА (обзор литературы)

Национальный Центр Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: офтальмогерпес, лечение

Несмотря на применение все более новых противогерпетических препаратов, проблема консервативного и хирургического лечения герпетических заболеваний глаз актуальна, имеет важное социальное значение, далека от своего окончательного решения и занимает одно из важнейших мест в офтальмологии [1-5].

Проблема терапии офтальмогерпеса разрабатывается по нескольким направлениям:

- I. Поиск новых лекарственных средств (противовирусные химиопрепараты, интерферон и его индукторы, ферменты и их ингибиторы, гормоны, иммуномодуляторы и т.д.)
- II. Разработка антигерпетических вакцин
- III. Использование хирургических и физиотерапевтических методов
- IV. Создание современных лекарственных форм новых и уже известных терапевтических препаратов (продолжительные растворы, гидрогели, пленки, контактные линзы).

В последние годы одно из первых мест заняла разработка противовирусных средств [5-7].

Противовирусная химиотерапия осуществляется с помощью большой группы соединений, обладающих различными механизмами антивирусного действия. В их число входят препараты трех видов:

- аномальные нуклеотиды, которые превращаются в активные нуклеотиды при помощи вирусной тимидинкиназы - это препараты группы ацикловира (зовиракс, валациклоvir (валтрекс), фамциклоvir (фамвир)), видарабин, цитарабин, рибавирин, идоксиуридин. Эти препараты ингибируют синтез нуклеиновых кислот вирусов по принципу антиметаболизма;
- средства, ингибирующие активность вирусспецифической ДНК-полимеразы и синтез вирусных ДНК, в частности, фоскарнет;
- специфические ингибиторы с иным механизмом противовирусного действия: препарат полирем, сочетающий в себе противовирусное и иммуномодулирующее действие за счет химически связанных ремантадина, блокирующего сорбцию вирусов на поверхности клеток, и сополимера винилового спирта с N-винил-амидоэтантарной кислотой, новый противовирусный препарат эпиген-интимо, разработанный испанской фармацевтической компанией «Cheminova Internacional, S. A.», Мадрид, Испания, активным действующим началом которого является глицирризиновая кислота, ингибирующая репродукцию ДНК- и РНК- геномных вирусов, в частности ВПГ и ВВЗ, папилломавирусов (глицирризин - вид сапонина, один из компонентов водного экстракта корня солодки) [7-13].

Начало эры химиотерапии вирусных болезней глаз связано с ИДУ (5-йод-2-дезоксисуридин), синтезированным R.Prusoff в 1959г. и предложенного для лечения герпетических кератитов Н.Е.Кaufman в 1962 г. ИДУ эффективен, главным образом, при лечении поверхностных герпетических кератитов. По данным W.F.Hughes (1969), ИДУ оказался эффективным в 2/3 случаев при лечении 1000 больных древовидным кератитом, но он малоэффективен при глубоких формах герпетического кератита и изолированного иридоциклита. К недостаткам ИДУ относится то, что он вызывает токсико-аллергические реакции со стороны конъюнктивы, роговицы, цилиарного тела в виде фолликулярной реакции, хемоза и гиперемии конъюнктивы, острого конъюнктивита, закупорки слезных путей, эпителиопатии с диффузным отеком эпителия, нитчатого кератита, микропаннуса, стромального изъязвления роговицы, появления мелких преципитатов. В эксперименте и в клинике установлено развитие резистентности ВПГ к ИДУ. Лечение ИДУ не гарантирует возникновение рецидивов, отмеченных у 11-40% больных [14,15].

Среди химиопрепаратов для лечения офтальмогерпеса основное место занимают средства селективного подавления репродукции вируса герпеса – аномальные нуклеотиды.

Аномальные нуклеотиды обладают наиболее выраженным селективным антивирусным эффектом, блокируя вирусную ДНК, они также защищают от воздействия вируса неинфицированные клетки. Это, прежде всего, препарат ациклоvir (зовиракс, виролекс и др.), синтезированный английскими фармакологами в 1981г., которые получили за этот препарат Нобелевскую премию. Он представляет собой

9-(2-гидроксиэтоксиметил)-гуанин, является ациклическим аналогом дезоксигуанозина (глазная мазь, таблетки внутрь, инъекции внутривенно). Исследованиями ряда авторов доказана высокая терапевтическая эффективность ацикловира при лечении всех форм герпетических кератитов и прежде всего – стромальных, он более безопасен, чем другие противовирусные средства, например, ИДУ [16].

У 11-18% больных ацикловир вызывает точечную кератопатию, но через 7-8 дней после окончания лечения кератопатия проходит [14].

К недостаткам ацикловира относится то, что это препарат с относительно узким спектром противовирусного действия (он активен только против ВПГ и вируса опоясывающего лишая, другие вирусы группы герпеса, например, Эпштейна-Барр и цитомегалии, менее чувствительны к ацикловиру), кроме того, к препарату развиваются резистентные мутанты ВПГ, также ацикловир противопоказан лицам с повышенной к нему чувствительностью. Препараты ацикловира, по данным рандомизированных исследований, проведенных в США, обеспечивают купирование проявлений наиболее распространенного вида офтальмогерпеса - рецидивирующего кератита - в 40% случаев [13].

Имеются работы о пероральном применении ацикловира при псевдодендрите у детей, вызванном вирусом варицелла зостер, где для предупреждения рецидивов, возникавших после отмены препарата, требовалось очень длительное лечение аномальными нуклеотидами [15-17].

Сходный с глазной мазью ацикловира российский препарат ациклогуанозин (3% глазная суспензия) прошел экспериментальные исследования на модели герпетического кератита кроликов, где была доказана высокая терапевтическая эффективность суспензии, однако ее промышленное производство не было освоено [2].

Последующая усовершенствованная форма ацикловира - валацикловир (валтрекс) - L-валиновый эфир ацикловира, относительно новый противогерпетический препарат (Glaxo Wellcome). При пероральном применении валацикловир (ВАЦ) после всасывания превращается в организме в природную аминокислоту валин и ацикловир (АЦ) путем первичного метаболизма в печени и кишечнике, что, возможно происходит благодаря работе недавно описанного фермента валацикловир-гидроксилазы. Под действием вирусной тимидинкиназы (ТК) происходит образование АЦ-монофосфата с последующим синтезом АЦ-трифосфата, т.е. активной формы ацикловира. Процесс фосфорилирования завершается под действием клеточных киназ. Синтезированный АЦ-трифосфат конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу, а включение аналога нуклеозида в цепь вирусной ДНК приводит к прекращению ее синтеза и блокаде репликации вируса. По ингибирующему влиянию на вирусную ДНК-полимеразу АЦ-трифосфат более чем в 100 раз превосходит противогерпетический препарат пенцикловир-трифосфат (фамвир), имеет более высокую биодоступность, что позволяет сократить число введений в день до 2-х раз. Валацикловир (Валтрекс) принимается внутрь в таблетках, хорошо переносится и обеспечивает высокую эффективность в лечении тяжелых рецидивирующих форм офтальмогерпеса [19,20]. Имеются работы о преимуществе перорального валацикловира перед мазью ацикловира при лечении герпетических кератитов [21].

Фамцикловир (фамвир) – новое противовирусное средство (Smith Kline Beecham, Великобритания – США), активное против вирусов герпеса (ВПГ-1 и ВПГ-2, ВОГ, ВЭБ, ЦМВ) и вируса гепатита В. Фамцикловир (ФЦВ) является диацетил-6-деоксипроизводным пенцикловира. Пенцикловир, подобно ацикловиру и ганцикловиру, является ациклическим аналогом гуанозина, способного подавлять синтез вирусной ДНК. Несмотря на проявление активности при внутривенном применении, пенцикловир крайне плохо всасывается при пероральном приеме [22].

Ганцикловир – 9-(2-гидроксиэтоксиметил(-этоксиметил) гуанин) представляет собой ациклический противовирусный нуклеозид, родственный ацикловиру, предназначенный, в первую очередь, для лечения цитомегаловирусных поражений глаза. Перспективным считается 0,15% глазной гель ганцикловира [22, 24].

Видарабин - (9- β-D-арабинофуранозиладенин, аденин арабинозид, Ара А) обладает широким спектром противовирусной активности в культуре клеток в отношении ДНК-геномных вирусов [23]. По своей противовирусной активности по отношению к ВПГ видарабин уступает ацикловиру. Препарат применяется внутривенно капельно. Для лечения герпетических кератитов видарабин применяют в виде 3% глазной мази.

Цитарабин - (1- β-арабинофуранозилцитозин, Ара Ц, цитозин арабинозид, цитозар, арабинозилцитозин, ялексон) обладает ингибирующим действием в отношении ряда ДНК-содержащих вирусов, ВПГ, аденовирусов и др. Хотя по силе своего ингибирующего действия по отношению к ВПГ цитарабин уступает лишь ацикловиру, для лечения герпетической инфекции препарат из-за высокой токсичности и иммунодепрессивных свойств используется крайне ограниченно. Препарат вводится внутривенно струйно, медленно, при приеме внутрь неактивен.

Рибавирин - (1- β -D-рибофуранозин-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, виразол, рибамидил, вилона, виремид) обладает широким спектром противовирусной активности в культуре клеток, ингибируя размножение многих ДНК-содержащих (ВПГ, аденовируса, осповакцины, миксомы и т.д.) и РНК-содержащих (гриппа, парагриппа, кори, арбовирусы, энтеро- и риновирусы и т.д.) вирусов [25]. Существенное преимущество препарата - его хорошая переносимость, рибавирин применяется перорально в капсулах по 200 мг 3-4 раза в сутки (600 - 800 мг) в течение 7-10 дней.

Вначале в эксперименте на модели ВПГ-I индуцированного эпителиального кератита крыс, затем и в клинических исследованиях была установлена высокая терапевтическая эффективность препаратов трифлюридина, сидофовира и пенцикловира [26-29]. Вместе с тем, некоторые высокоэффективные в эксперименте противовирусные препараты оказались неактивными в клинических исследованиях (рисковитин) [25]. Препарат сидофовир (0,5-1% глазные капли) обладает широким спектром противовирусного действия, эффективен при аденовирусной инфекции, но слишком токсичен для глаза [26].

Бромуридин (БУР)-1- β -D-рибофуранозил-5-бромурацил – российский препарат, синтезированный Э.Б.Кузьминой. Противовирусная активность и механизм действия БУР были изучены Г.А.Галеговым, Р.М. Бикбулатовым и Г.Л. Линецкой (1970), его терапевтическая эффективность исследовалась на модели экспериментального герпетического кератита кроликов и у больных герпетическим кератитом.

Бромвинилдезоксисуридин (БВДУ) - эффективное противовирусное средство, при исследовании на модели экспериментального герпетического кератита превосходил по активности ИДУ, ТФТ, видарбин и ацикловир. Клинические испытания показали хорошую переносимость и терапевтическую эффективность у пациентов с различными формами герпетического кератита [23].

Из соединений, преимущественно ингибирующих активность вирусспецифической ДНК-полимеразы и синтез вирусных ДНК, широкое применение нашел фоскарнет - (фосфоноформат, фоскавир), являющийся ингибитором ВПГ, ЦМВ, ВГЧ-6. Фоскарнет метаболизируется в инфицированных клетках, ингибируя синтез вирусной ДНК. Применяется при герпетической инфекции кожи и слизистых оболочек в виде аппликаций 3% мази на места поражений. При тяжелом течении заболевания возможно внутривенное капельное введение по 60 мг/кг массы тела 3 раза в сутки в течение 10-14 дней [12].

Имеются работы румынских офтальмологов об успешном применении трифлюридина как противовирусного препарата при лечении различных форм герпетического кератита (поверхностных и стромальных) [31].

Теброфен- 3,5,3',5'- тетрабром-2'-4'-тетраоксидефинил - эффективен преимущественно при поверхностных формах герпетического кератита и малоэффективен при стромальных формах, вызывает местные токсико-аллергические реакции.

Флореналь представляет собой бисульфитное соединение 2-флуоренонил глиоксаля. Препарат эффективен в основном при поверхностных герпетических кератитах и аденовирусном кератоконъюнктивите [12].

Риодоксол-2,4,3-триодрезорцин – производное теброфена, который помимо противовирусной активности обладает фунгицидным и фунгистатическим действием на ряд патогенных грибов, подавляет рост золотистого стафилококка и ряда других бактерий. Была установлена терапевтическая эффективность 0,25% мази риодоксола на модели экспериментального герпетического кератита кроликов. Клинические исследования показали высокую терапевтическую эффективность 0,05-0,12% мази риодоксола у больных с древовидным и географическим кератитом.

Бонафтон - 6-бром 1,2-нафтохинон – применяется не только местно, в виде 0,05% мази, но и перорально, в таблетках по 0,1 г. Клинические испытания показали, что прием бонафтона внутрь приводит к более частому и продолжительному исчезновению вирусемии [12]. При пероральном применении наблюдались токсические явления в виде недомогания, головной боли, жидкого стула и др., а при применении мази – местные токсико-аллергические реакции.

Оксолин является дигидратом тетраоксотетрагидронафталина, обладает выраженной вирулицидной активностью в отношении вируса гриппа [34]. У больных с герпетическими кератитами применение 0,25% мази вызывало улучшение или излечение в 68% случаев, слабое терапевтическое действие наблюдалось у 21%, а у 11% больных отмечалось обострение или ухудшение процесса [12]. Побочное действие выражалось в появлении чувства рези, жжения, усилении слезотечения и светобоязни, развитии аллергической реакции в виде сильного зуда, отека и гиперемии век, дерматита.

Интерферонотерапия занимает особое место в лечении офтальмогерпеса как неспецифическая иммунотерапия. Впервые применение в офтальмологии интерферонов было представлено в работах Г.С. Куничевой, А.А. Каспарова, Л.М. Вильнер, Н.А. Зейтленок (1966), несколько позже появились работы об интерферонотерапии при герпетической, аденовирусной инфекции и трахоме.

Интерферонотерапия фактически началась с создания вирусного интерферогена ИВС (инактивированный нагреванием РНК-геномный вирус леса Семлики), затем появились бактериальный полисахарид – пирогенал и дунитчатый комплекс гомополимеров полиаденилата с полиуридилатом (поли А:У), получивший название «Полудан». Полудан используется, как в виде инстилляций, парабульбарных и субконъюнктивальных инъекций, так и методом локального электрофореза и фонофореза. При увеакератитах, кератоиридоциклитах без изъязвления передней поверхности роговицы полудан вводят в переднюю камеру. В последние годы сотрудниками НИИ ГБ РАМН применяется методика локальной экспресс-аутоцитокинотерапии - ЛЭАЦКТ в лечении вирусных и невирусных заболеваний глаз. Суть метода заключается в использовании аутологичного комплекса цитокинов, полученных при соединении полудана с аутокровью при инстилляциях, субконъюнктивальном и парабульбарном введении, а при внутриглазном введении вместо аутокрови используется аутосыворотка, полученная методом центрифугирования [33].

Из числа других интерферогенов наибольшее распространение получил липополисахарид бактериального происхождения – пирогенал, интерферогенная активность которого впервые была установлена в эксперименте В.Д. Соловьевым и др. в 1967 году. Обладая противовирусной активностью, он нашел применение при герпетических и других вирусных заболеваниях глаз.

Интерферогенные свойства препарата бактериального происхождения продигозана были изучены в эксперименте и предложены Ю.Ф. Майчуком и Г.П. Никитиной (1981) для применения в клинике методом субконъюнктивального введения в дозе 25-50 мкг.

Было установлено, что применение гемодеза, обладающего интерферогенной активностью, в комбинации с инстилляциями лейкоцитарного интерферона оказывает выраженное терапевтическое воздействие при офтальмогерпесе [2].

В последние годы в офтальмологическую практику вошел новый интерфероген Актипол (пара-аминобензойная кислота – ПАБК) – циклическая аминокислота – природная, синтезируемая дрожжами, некоторыми бактериями и растениями, или синтетическая – используется для синтеза лекарственных соединений (например, новокаина, анестезина и др.), для защиты от повреждающего действия ультрафиолета, в зарубежной медицине – в качестве пищевых добавок, будучи включенной в группу витаминов группы В, в диагностических тестах при исследовании состояния желудочно-кишечного тракта. Впервые для применения в офтальмологической практике ПАБК была предложена О.Г. Строевой и др. (1990) для терапии абиотрофии сетчатки типа пигментного ретинита. В качестве противовирусного средства пара-аминобензойная кислота впервые была исследована на кафедре глазных болезней Азербайджанского Медицинского Университета им. Н.Н. Нариманова С.И. Акберовой, П.И. Мусаевым-Галбинур и др. По данным Р.И. Салганика и др. (1966), при офтальмогерпесе в глазных тканях подавляется активность ДНК-азы, разрушающей ДНК-содержащие вирусы. И.А. Рапопорт и соавт. (1983; 1987) доказали, что *in vitro* ПАБК способна восстанавливать активность ДНК-азы, сниженную различными повреждающими воздействиями, она обладает выраженным противогерпетическим действием, оказывая вирулицидный эффект на два штамма ВПГ-1 – штамм чувствительный и штамм резистентный к ацикловиру. В основе противовирусного действия ПАБК лежит также ее способность вызывать индукцию эндогенного интерферона и оказывать вирулицидное, антиоксидантное и антитромботическое действие [37].

Широкое применение в клинической практике получил новый интерфероген – циклоферон, эффективный в комплексной терапии целого ряда заболеваний (герпетические инфекции, хламидиозы, ВИЧ-инфекция, грипп, вирусные гепатиты, рассеянный склероз, псориаз и т.д.) [12].

Интересным направлением в лечении герпетических заболеваний глаз является применение пробиотиков – препаратов из живых микробных культур, обитающих в организме человека и животных. На базе Днепропетровской государственной медицинской академии проводились исследования по применению субалина и пелоидов в лечении герпетических кератитов. Субалин представляет собой лиофилизированную взвесь штамма *Bacillus Subtilis*, в который методом генной инженерии имплантирован ген лейкоцитов человека, продуцирующий альфа-2-интерферон. Микробные штаммы субалина, попадая в организм человека, размножаются и продуцируют альфа-2-интерферон, который попадая в кровь, стимулирует выработку эндогенных интерферонов, в свою очередь подавляющих нормальную жизнедеятельность вирусов. Пелоиды – это природные лечебные факторы, которые содержат биологически активные, антибиотико-, гормоно- и витаминоподобные вещества, под влиянием которых увеличивается проницаемость клеточных мембран, усиливаются диффузные процессы и активный транспорт, ускоряется метаболизм, улучшается тканевое дыхание и процессы репаративной регенерации, кроме того, отмечается противовоспалительное и рассасывающее действие пелоидов [39].

При лечении тяжелых, затяжных и осложненных форм офтальмогерпеса и профилактике его частых рецидивов, в комплексе с противовирусными препаратами и средствами патогенетической терапии все более широкое применение находят иммуностропные лекарственные вещества. К этой группе относятся препараты пептидных гормонов тимуса (Т-активин, тималин, тимоген), которые воздействуют на Т-лимфоциты, стимулируют синтез цитокинов и усиливают их цитотоксическую активность. Стимулирующим действием на Т-клетки обладает активатор фагоцитирующих клеток левамизол (декарис) - 1,2,3,5,6-тетрагидро-6-фенилимидазол (2,1-β)-тиазол HCL, который впервые был применен как антигельминтное средство. Позже была выявлена способность левамизола восстанавливать пониженный клеточный и гуморальный иммунитет [44].

Хорошую толерантность и высокую терапевтическую эффективность проявил синтетический препарат – Ликопид (глюкозаминил- муралгилдипептид – ГМДП) – синтетический аналог минимальной иммуноадьювантной структуры клеточной стенки бактерий. Воздействуя на лимфоциты и фагоциты, он стимулирует синтез широкого спектра цитокинов, в том числе ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО, γ-интерферонов, которые в свою очередь активируют В- и Т-лимфоциты, следствием чего является усиление антителообразования и реакций клеточного иммунитета и повышение резистентности организма к патогенным бактериям, вирусам и грибам. Клинические наблюдения показали, что ликопид достоверно сокращает сроки лечения, обеспечивая более значительное повышение зрения, отмечается исчезновение антигена ВПГ в соскобах конъюнктивы [3].

Для повышения эффективности терапии герпесвирусных заболеваний глаз применяется также препарат трансфер-фактора – аффинолейкин, полученный из лейкоцитов человека. Действующим началом аффинолейкина являются низкомолекулярные белки Т-клеточного происхождения, обладающие аффинностью к специфическому антигену и способные переносить специфический клеточный иммунитет от иммунного донора к неиммунному реципиенту. Аффинолейкин оказался наиболее эффективным в лечении тяжелых форм часто рецидивирующего офтальмогерпеса с затяжным клиническим течением на фоне дефицита клеточного иммунитета в комплексе с ацикловиром, интерферонами и другими препаратами патогенетически направленного действия [2].

Амиксин – низкомолекулярный индуктор интерфероногенеза, по некоторым данным оказывает противовирусное действие, сокращает сроки лечения, ускоряет заживление дефектов роговицы в комплексном лечении различных форм офтальмогерпеса [45,12].

Вызывают интерес исследования о способах иммунокоррекции методом ВЛОК (внутривенное лазерное облучение крови). Применение ВЛОК в комплексе с этиопатогенетическим лечением дало положительные результаты у больных с глубокими формами герпетического кератита.

Долгое время идут споры вокруг герпетической вакцины, которая была впервые в мире создана в ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, она считается одним из основных методов профилактики рецидивов герпетической инфекции. По некоторым данным, после вакцинации рецидивы прекращались у 65% герпетических больных, стали статистически более редкими у 25% больных, и только у 10% больных их частота не изменилась [42, 43].

Следует отметить, что при длительной безуспешной консервативной терапии офтальмогерпеса применяются такие микрохирургические методы лечения, как лазерное воздействие, микродиатермокоагуляция, биопокрывание, амнионпластика, кератопластика (послойная, сквозная), которые позволяют в некоторых случаях сократить сроки лечения и достичь лучших функциональных результатов [46-55].

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что арсенал противовирусных средств, в отличие от антибактериальных, относительно ограничен, но в последнее время появились препараты, которые, можно сказать, совершили революцию в вирусологии: это средства выбора первого порядка в терапии герпетических заболеваний - препараты группы ацикловира. Тем не менее многочисленные научные сообщения говорят о том, что применение указанных групп противогерпетических препаратов в качестве противовирусной монотерапии приводит к выделению в ряде случаев резистентных (в том числе исходно резистентных) к ацикловиру штаммов ВПГ. Кроме того токсическое действие самих химиопрепаратов, их индивидуальная непереносимость, достаточно узкий спектр противовирусного действия представляют серьезную проблему при лечении конкретного больного и могут непосредственно повлиять на течение и исход заболевания, привести к затягиванию процесса и вызвать определенные осложнения и негативные последствия. Поэтому, исходя из анализа литературы, на сегодняшний день считается целесообразным сочетание применения противовирусных препаратов различных классов с различным механизмом действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilhelmus K.R. Treatment of herpes simplex virus epithelial keratitis // *Trans.Am.Ophthalmol.Soc.*, 2000, v.98, p.505-532.
2. Kaneko H., Higaki S., Fukuda M. et al. The quantitative detection of herpes simplex virus, varicella zoster virus and cytomegalovirus DNAs in recipient corneal buttons // *Cornea*, 2010, v.29(12), p.1436-1439.
3. Майчук Ю.Ф. Основные тенденции в эпидемиологии и терапии глазных инфекций / Тез. докл. VIII съезда офтальмологов России, М., 2005, с.92-94.
4. Okuno T., Hooper L.C., Ursea R. et al. Role of human herpes virus 6 in corneal inflammation alone or with human herpesviruses // *Cornea*, 2011, v.30(2), p. 204-207.
5. Kaufman H.E. Does everyone have herpes? // *Cornea*, 2004, v.23(2), p.111-112.
6. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция: Медицинская книга. Н.Новгород: НГМА, 2001, 88 с.
7. Remeijer L., Maertzdorf J., Buitenwerf J. et al. Corneal herpes simplex type 1 superinfection in patients with recrudescing herpetic keratitis. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2002, p.358-363.
8. Деев Л.А., Ярцева Н.С. Заболевания роговой оболочки глазного яблока: Учебно-методическое пособие. Смоленск: 2006, 47 с.
9. Избранные лекции по офтальмологии / Под ред. А.О. Исманкулова. М.: 2004, 208 с.
10. Каспаров А.А. Лечение важнейших заболеваний роговицы / Программный доклад VIII съезда офтальмологов России, М., 2005, с.450-451.
11. Кубанова А.А., Зудин А.Б. Герпетическая инфекция: особенности течения, диагностика, проблемы лекарственной резистентности // *Вестн. дермат. и венер.*, 2000, №3, с.10-16.
12. Львов Д.К., Баринский И.Ф., Гараев М.М. и др. / Сб. Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций, М., 2004, 136 с.
13. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К. и др. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей. СПб.: М., 2004, 168 с.
14. Barker N.H. Ocular herpes simplex // *Clin. Evid.*, Warrens Eye Centre, Manor Lodge, St Michael, Barbados 2004, v.11, p.871-879.
15. Abelson M.B., LeMaitre N.C., Wun P.J. An update on herpes therapy // *Review of Ophthalmology*, 1999, №6, p.122-124.
16. Kaufman H.E., Nesburn A.B., Maloney S.D. DU therapy of herpes simplex // *Ophthalmol.*, 1962, v.67(5), p.583-591.
17. Wu X., Chen X. Acyclovir for the treatment and prevention of recurrent infectious herpes simplex keratitis // *Chinese Medical Journal*, 2002, v.115 (10), p.1569-1572.
18. Anand B.S., Hill J.M., Dey S. et al. In vivo antiviral efficacy of a dipeptide acyclovir prodrug, val-val-acyclovir against HSV-1 epithelial and stromal keratitis in the rabbit eye model. // *Ophthalmol. Sis. Sci.*, 2003, №6, p.2529-2534.
19. Colin J., Malet F., Chastel C. Acyclovir in herpetic anterior uveitis. // *Ann. Ophthalmol.*, 1991, v.23, p.28-30.
20. Gebhardt B.M., Kaufman H.E., Hill J.M. Effect of acyclovir on thermal stress-induced herpesvirus reactivation // *Curr-Eye-Res.*, 2004, v.29 (2-3), p.137-144.
21. Shwab I.R. Oral acyclovir in the management of herpes simplex ocular infections // *Ophthalmology*, 1988, v.95(4), p.423-430.
22. Soriano J.M., Funk J., Janknecht P. et al. Recurrent herpetic keratitis during topical acyclovir application // *Eur. J.Ophthalmol.*, 1992, v.2(3), p.155-157.
23. Sozen E., Avunduk A.M., Akyol N. Comparison of efficacy of oral valacyclovir and topical acyclovir in the treatment of herpes simplex keratitis: a randomized clinical trial // *Chemotherapy*, 2006, v.52 (1), p.29-31.
24. Asbell P.A. Valacyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease after excimer laser photokeratectomy // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 2000, p.303.
25. Dhaliwal D.K., Romanowski E.G., Yates K.A. et al. Valacyclovir inhibition of recovery of ocular herpes simplex virus type 1 after experimental reactivation by laser in situ keratomileusis // *Journal Of Cataract And Refractive Surgery*, 2001, v.27(8), p.1288-1293.
26. Dediulescu, L.; Dediulescu, D-F. Medicamente antivirale antiherpetice.[Antiherpetic therapy] // *Oftalmologia*, 2005, v.49(1), p.72-77.
27. Menage M.J., De Clerck E., van Lierde A. et al. Antiviral drug sensitivity in ocular herpes simplex virus infections // *Br. J. Ophthalmol.*, 1990, v.74(9), p.532-535.

28. Kaufman H.E., Varnell E.D., Thompson H.W. Trifluridine, cidofovir and penciclovir in the treatment of experimental herpetic keratitis. // Arch. Ophthalmol., 1998, v.116(6), p.777-780.
29. Kaufman H.E. Can we prevent recurrences of herpes infections without antiviral drugs? // Invest. Ophthalmol.Vis.Sci., 2002, v.43(5), p.1325-1329.
30. Avunduk A.M. Varnell E.D. Kaufman H.E. The effect of roscovitine on herpetic keratitis // Exp. Eye. Res., 2003, v.76(6), p.679-683.
31. Behrens-Bauman W., Quentin C.D., Vogel M. Acyclovir versus Trifluorimidin in der therapie der stromalen herpes-keratitis. // Klin. Monatsbl. Augenhelika, 1986, v.189, p.286-288.
32. Birch C.J., Tyssen D.P., Tachedjian G. et al. Clinical effects and in vitro studies of trifluorimidine combined with interferon alpha for treatment an sevsitive herpes simplex virus infections // Infect. Dis., 1992, v.166, p.108-112.
33. Borderie V.M., Meritet J.F., Bourcier T. et al. Culture-proven herpetic keratitis after penetrating keratoplasty in patients with no previas history of herpes diseases // Cornea, 2004, №2, p.118-124.
34. Costin D., Dogaru M., Popa A. S. et al. Trifluridine therapy in herpetic keratitis // Rev. Med. Chir. Soc. Med.Nat. Iasi, 2004, v.108(2), p.409-412.
35. Tabbara K. F. Treatment of herpetic keratitis // Ophthalmology, 2005, v.112(9), p.1640.
36. Аветисов С.Э.и др. Лечение вирусных и невирусных заболеваний переднего отрезка глаза методом локальной экспресс-аутоцитокинотерапии с использованием клеточных препаратов аутологичных моноклеарных клеток периферической крови, активированных полуданом (полиА; полиУ): Пособие для врачей. М., 2005, 237 с.
37. Майчук Ю.Ф. Клинические диагностические критерии при выборе эмпирической терапии инфекционных язв роговицы / Современные методы диагностики в офтальмологии: Федоровские чтения. М., 2006, с.251-255.
38. Акберова С.И. Актипол в лечении стромального герпетического кератита // Вестник офтальмологии, №2, 2002, с.17-19.
39. Сакович В.Н. Сравнительная оценка эффективности применения пробиотика Субалина и пелоидов в лечении поверхностных герпетических кератитов // Офтальмологический журнал, №5, 2003, с.24-26.
40. Halberstadt M., Machens M., Gahlenbek K.A. et al. The outcome of corneal grafting in patients with stromal keratitis of herpetic and non-herpetic origin // The British Journal Of Ophthalmology, 2002, v.86(6), p. 646-652.
41. Joseph M.A., Kaufman H.E., Insler M. Topical tacrolimus ointment for treatment of refractory anterior segment inflammatory disorders // Cornea, 2005, v.24(4), p.417-420.
42. Klein A.E. Pharmacologic treatment for herpes stromal keratitis. // Ophthalmology World News, 1995, v.1, № 2, p.28.
43. Свердлин С.М., Чухман Т.П. Средства местной фармакотерапии в офтальмологии: пособие, Волгоград: ГУ «Издатель», 2004, 80 с.
44. Семенова Т.Б. Простой герпес. Клиника. Диагностика, лечение, профилактика: Автореф. дис.... д-ра мед. наук, М., 2000, 35 с.
45. Ершов Ф.И. Использование иммуномодуляторов при вирусных инфекциях // Антибиотики и химиотерапия, 2003, №6, с.27-32.
46. Heiligenhaus A., Bauer D., Wasmuth S. et al. Amniotic membrane transplantaion improves herpetic keratitis by local and not by systemic effects // Munster Ophthalmologe, 2003, v.100(3), p.209-215.
47. Tabuchi K., Iwasaki Y., Shoji J. Clinical study on surgical outcome of penetrating keratoplasty for herpetic leukoma // Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 2002, v.106(5), p.293-296.
48. Foster C.F., Barney N.P. Systemic acyclovir and penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis // Documenta Ophthalmologica, 1992, v.80, p.363-369.
49. Корниловский И.М., Майчук Ю.Ф. Патогенетически ориентированная лазеркоагуляция в комплексном лечении герпетических кератитов // Офтальм. Журн., 1991, №4, с.208-210.
50. Додадова Л.П., Салкова Е.А., Гессе М.В. Альтернативные кератопластике методы лечения заболеваний роговой оболочки: Федоровские чтения, 2009, р.XV.
51. Ватченко А.А., Веснина Н.А., Савченко Н.А. и др. Лечебное биологическое покрытие по методу Н. А. Пучковской при лечении тяжелой герпетической патологии роговицы // Офтальмологический журнал, №5, 2000, с.66-67.
52. Гайдамака Г.Б. Послойная и сквозная кератопластика при экспериментальном герпетическом стромальном кератите // Офтальмологический журнал, №5, 2003, с.53-58.

53. Lee S.H., Tseng S.C.G. Amniotic membrane transplantation for persistend epithelial defects with ulceration // *Am, J, Ophthalmol.*, 1997, v.123, p.303-312.
54. Kruse F.E., Rohrschneider K., Volcker H.R. Multilayer amniotic membrane transplantator for reconstruction of deep corneal ulcers // *Ophthalmology*, 1999, v.106, p.1504-1511.
55. Harminder S. Dua, Azuaro-Blanco A. Amniotic membrane transplantation // *Br. J. ophthalmol.*, 1999, N83, p.748-752.

Quliyeva M.H., Zeynalova Ə.İ., Rəfiyev F.C., Fiqarova N.Ə., Talibova S.P.

OFTALMOHERPESİN MÜALİCƏ VƏ PROFİLAKTİKASININ ƏSAS İSTİQAMƏTLƏRİ (ədəbiyyat icmalı).

Akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: oftalmoherpəs, müalicə

Guliyeva M.H., Zeynalova E.I., Rafiyev F.D., Fiqarova N.A., Talibova S.R.

MAIN DIRECTION IN THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF OPHTHALMOHERPES (survey of literature).

National Ophthalmology Centre named after acad. Zarifa Aliyeva, Baku,

Key words: ophthalmoherpəs, treatment

Для корреспонденции:

Гулиева Минара Гамид кызы, кандидат медицинских наук, зав. отделом инфекционных болезней глаза и хирургии роговицы Национального Центра Офтальмологии им. академика З.А.Алиевой

Адрес: AZ1114, ул.Джавадхана, 32/15

Телефон: 596 09 47

E-mail: administrator@eye.az; www.eye.az