



Интервью

Нейротрофический кератит, вызванный герпетической инфекцией: диагностика и современные подходы к лечению

Д.Ю. Майчук

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Москва, Россия

✉ maychuk@mail.ru

Аннотация

Нейротрофический кератит (НК) – тяжелое заболевание роговицы, обусловленное нарушением иннервации и приводящее к формированию стойких незаживающих дефектов роговой оболочки. Одной из причин НК являются инфекции, вызванные вирусами простого герпеса 1 и 2-го типов, вирусами герпеса 3 и 6-го типов, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр в исходе острого воспалительного процесса. Для проведения комплекса мер по терапии НК герпетической этиологии следует предварительно первично провести адекватное лечение герпетической инфекции системными и местными препаратами и после получения подтверждения эффективности противинфекционных мер переходить к иммуносупрессивной и репаративной терапии. При недостаточной эффективности доступной репаративной терапии, проводимой в течение не менее 3 мес, сохранении некурабельного эпителиально-стромального дефекта эпителия и выраженном снижении или отсутствии чувствительности роговицы в течение длительного времени возможно рассмотреть применение патогенетической терапии Ценегермином (рекомбинантным человеческим фактором роста нервов) и использование других методов (например, тарзорафии, трансплантации амниотической мембраны, кератопластики, невротизации) для предотвращения лизиса роговицы и перфорации.

Ключевые слова: нейротрофический кератит, герпетический кератит, герпес-вирусы, Ценегермин (рекомбинантный человеческий фактор роста нервов), кератоконъюнктивит, слезозаместительная и репаративная терапия.

Для цитирования: Майчук Д.Ю. Нейротрофический кератит, вызванный герпетической инфекцией: диагностика и современные подходы к лечению. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (8): 61–64. DOI: 10.47407/kr2025.6.8.00660

Interview

Neurotrophic keratitis caused by herpesvirus infection: diagnosis and modern approaches to treatment

Dmitry Yu. Maychuk

Fedorov National Medical Research Center MNTK "Eye Microsurgery", Moscow, Russia

✉ maychuk@mail.ru

Abstract

Neurotrophic keratitis (NK) is a severe corneal disease resulting from the innervation disorder and leading to the development of persistent corneal epithelial defects. One NK cause is represented by the infections caused by herpes simplex viruses 1 and 2, herpesviruses 3 and 6, cytomegalovirus, Epstein–Barr virus in the outcome of acute inflammation. To implement the set of measures on treatment of herpes NK, it is necessary to previously conduct adequate treatment of herpesvirus infection with systemic and topical drugs and, after receiving confirmation of the infection control measure efficacy, proceed to immunosuppressive and reparative therapy. When the efficacy of the available reparative therapy conducted for at least 3 months is insufficient, and the non-healing epithelial-stromal defect of the epithelium together with the marked decrease or loss of sensitivity of the cornea persist for a long time, pathogenetic therapy with Cenergermin (recombinant human nerve growth factor) and the use of other methods (such as tarsorrhaphy, amniotic membrane grafts, keratoplasty, neurotization) for prevention of the corneal lysis and perforation can be considered.

Keywords: Neurotrophic keratitis, herpes keratitis, herpesviruses, Cenergermin (recombinant human nerve growth factor), keratoconjunctivitis, artificial tear and reparative therapy.

For citation: Maychuk D.Yu. Neurotrophic keratitis caused by herpesvirus infection: diagnosis and modern approaches to treatment. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (8): 61–64 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.8.00660

Предлагаем вашему вниманию интервью с доктором медицинских наук, профессором, заведующим отделом терапевтической офтальмологии ФГАУ НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России Дмитрием Юрьевичем Майчуком.

– Дмитрий Юрьевич, по Вашему мнению, есть ли отличие нейротрофического кератита (НК) от других кератитов?

– НК – это особая форма патологии роговицы, связанная с анатомо-функциональным поражением тройничного нерва, приводящим к нарушению сенсорной и трофической иннервации роговицы с последующим разрушением эпителия роговицы и формированием стойких незаживающих дефектов роговой оболочки. И, действительно, существуют ключевые отличия НК:

- наличие стойкого персистирующего дефекта эпителия роговицы (как правило, без выраженных болевых ощущений) при минимальном воспалительном компоненте;

- снижение или полная потеря чувствительности роговицы;
- неэффективность предшествующей репаративной терапии и/или частые рецидивы заболевания (повторное появление дефекта эпителия) на фоне полной репаративной и кератопротекторной терапии.

– Вы упомянули потерю чувствительности как ключевой фактор, отличающий НК от других кератопатий. Какие основные причины могут привести к потере чувствительности роговицы и развитию НК?

– Причин повреждения тройничного нерва (иннервирующего роговицу) множество: это могут быть хирургические вмешательства на головном мозге и в области орбиты, травмы, системные заболевания, наследственные заболевания, лазерные и хирургические процедуры на глазах (рефракционные операции, кератопластика, хирургия катаракты), химические и термические ожоги. Но одна из самых частых причин, особенно в офтальмологии, – инфекции, вызванные вирусами простого герпеса 1 и 2-го типов (ВПГ-1, ВПГ-2), вирусами герпеса 3 и 6-го типов, цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) в исходе острого воспалительного процесса.

– Почему именно вирусы герпеса так опасны для нервов роговицы и могут спровоцировать развитие НК?

– Семейство *Herpesviridae* включает 8 вирусов, патогенных для человека: ВПГ-1, ВПГ-2, вирус варицелла-зостер (ВВЗ), ВЭБ, ЦМВ, герпес-вирус человека 6, 7 и 8-го типов. Все перечисленные вирусы, за исключением герпес-вируса человека 8-го типа, рассматриваются как этиологические агенты, способные вызывать воспаление тканей глаза. Все герпес-вирусы в той или иной степени обладают тропизмом к нервной ткани.

После разрешения первичной инфекции, вызванной ВПГ, возбудитель переходит в латентное состояние, персистируя пожизненно в сенсорных ганглиях дорсальных корешков. Рецидивы заболевания обусловлены реактивацией латентного вируса.

ВПГ-1, ВПГ-2 и ВВЗ обладают общими патогенетическими чертами: способностью к персистенции в ядрах нейронов, аксональному транспорту и индукции везикулярных высыпаний на слизистых оболочках, включая конъюнктиву и роговицу.

ВВЗ вызывает два разных по своим клиническим проявлениям заболевания: ветряную оспу (первичная инфекция, острое системное заболевание) и опоясывающий герпес (*herpes zoster*, результат реактивации). Ветряная оспа у детей в 3–5% случаев осложняется поражением роговицы (кератитом). После клинического разрешения первичной инфекции ВВЗ устанавливает латентную инфекцию в сенсорных ганглиях. Реактивация вируса из ганглия тройничного нерва (*gasserian ganglion*) с вовлечением его глазной ветви (V₁) приводит к развитию офтальмического опоясывающего герпеса (*herpes zoster ophthalmicus*).

ЦМВ передается при контакте человека с человеком, преимущественно через слюну, являющуюся основным резервуаром его персистенции. Первичная ЦМВ-инфекция либо протекает асимптомно, либо манифестирует мононуклеозоподобным синдромом. Существенное значение в офтальмологии имеет то, что ЦМВ может поражать клетки сетчатки, а также эпителий конъюнктивы и роговицы.

ВЭБ может поражать В-лимфоциты, но также способен инфицировать эпителиальные клетки, в частности эпителий конъюнктивы и роговицы.

Таким образом, вирусы герпеса, с учетом распространенности в мире, являются наиболее частой причиной развития НК. Герпес-вирусная инфекция (ГВИ) повреждает нервы роговицы, что приводит к прямому повреждению нейронов роговицы и потере чувствительности роговицы, а в дальнейшем – к формированию длительных незаживающих дефектов роговицы.

– Какие методы диагностики используются для подтверждения ГВИ?

– Диагностика ГВИ проводится по одному или нескольким из предложенных методов:

- Обнаружение антигенов вируса герпеса в соскобах конъюнктивы методом флюоресцирующих антител.
 - Определение иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM в сыворотке крови.
 - Полимеразная цепная реакция количественная для определения числа копий ДНК вируса в слюне, слезной жидкости, влаге передней камеры, в конъюнктиве, роговице и, по возможности, в стекловидном теле.
- Также необходимо исключить очаги фокальной инфекции, например зубы (кисты, гранулемы), пазухи носа (синусит).

– Дмитрий Юрьевич, каковы современные подходы к терапии герпетического кератита?

– Терапия ГВИ при первичном обращении и при обострении хронического процесса несколько различается. Но основные назначения в обоих случаях при начале лечения следующие:

1. Этиологическая терапия:
 - препараты аналогов нуклеозидов местно (ацикловир 5 раз в день 5–7 дней или ганцикловир 4 раза в день 21 день);
 - противовирусные препараты (интерферон альфа-2β + дифенгидрамин 6 раз в день – до 10 дней);
 - индукторы интерферона 6 раз в день до 14–30 дней;
 - препараты аналогов нуклеозидов системно (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) согласно инструкции по медицинскому применению.
2. Симптоматическая терапия:
 - профилактика вторичной бактериальной инфекции (противомикробные препараты для местного применения): антисептик (пиклоксидин, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний) 4 раза в день и/или местные антибактериальные препараты широкого спектра действия;

- нестероидные противовоспалительные препараты местно от 1 до 4 раз в день (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата) – 7–14 дней;

- репаративные препараты: декспантенол, гликозаминогликаны 4 раза в день до момента эпителизации; после эпителизации возможно либо продолжить декспантенол, либо перевести пациента на слезозаместители 4 раза в день – до 1 года;

- мидриатические средства – 1–2 раза в день в первые 7–10 дней острого процесса.

3. Профилактическая терапия в межрецидивный период хронического герпетического кератита проводится при наличии результатов иммунологического обследования, показывающих отсутствие острого герпетического процесса (IgM-, IgG+):

- Постоянная: слезозаместительная и репаративная (выбор и комбинации препаратов по решению врача):

- декспантенол;
- сульфатированные гликозаминогликаны;
- слезозаместительная терапия (препараты с содержанием декспантенола).

- Курсы аналогов нуклеозидов – каждые 3 мес в течение года:

- препараты аналогов нуклеозидов местно (ацикловир 5 раз в день 5–7 дней или ганцикловир 4 раза в день 21 день);

- препараты аналогов нуклеозидов системно (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) согласно инструкции по медицинскому применению.

Возможно применение длительно индукторов интерферона (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению).

В случае ремиссии хронического герпетического кератита при сохранении дефекта и снижении/отсутствии чувствительности роговицы проводится клиническое подтверждение диагноза НК и начинается терапия.

– Отличаются ли подходы к терапии НК именно герпес-вирусной этиологии?

– Да, если в случаях НК другой этиологии возможно назначение этиотропной терапии сразу на первом визите пациента, то в случае ГВИ до начала терапии осложнений герпеса следует убедиться в отсутствии острого герпетического процесса. Интенсивная терапия НК начинается при получении результатов иммунологического обследования (IgM-, IgG+) на группу ВПГ, доказывающих отсутствие острого герпетического процесса и наличие фазы ремиссии ГВИ.

Методы лечения следует подбирать в соответствии со стадией/степенью тяжести НК, но они не взаимоисключающие. Необходимо рассмотреть целесообразность использования комбинации из нескольких методов:

- Репаративные и слезозаместительные препараты в инстилляциях 4–6 раз в день, в том числе гелевые и/или мазевые препараты кратностью инстилляций 1–4 раза в день.

- Противомикробные препараты для местного применения в инстилляциях 2–4 раза в день при риске вторичного бактериального инфицирования.

- Антибактериальные средства назначаются при вторичном инфицировании курсами в инстилляциях 4–5 раз в день до 7 дней с учетом результатов посевов и оценки чувствительности к препарату микрофлоры.

- Противовоспалительные глюкокортикостероидные препараты назначаются короткими курсами в малых дозировках и при отсутствии деструктивных процессов в роговице.

- Иммуностропные препараты в инстилляциях 1–2 раза в день.

- Инстилляций глазных капель на основе собственной крови пациента (аутологичная сыворотка или обогащенная тромбоцитарная масса).

- Терапевтические контактные линзы.

- В случае длительно незаживающего дефекта и при отсутствии эффекта от консервативного лечения проводятся временная блефарорафия, покрытие дефекта амниотической мембраной, хемоденервация леватора препаратом ботулотоксина типа А.

- При перфорации – покрытие аутоконъюнктивальным лоскутом или кератопластика.

Все перечисленные методы доступны, однако, к сожалению, не всегда эффективны, в том числе в комбинации.

– Существует ли патогенетическое лечение для таких пациентов? И если да, то в каких ситуациях оно может быть рассмотрено?

– Если терапия НК доступными методами неэффективна и сохраняются следующие признаки:

- длительный (более 3 мес) некурабельный эпителиально-стромальный дефект роговицы, прокрашивающийся витальным красителем;

- выраженное снижение или отсутствие чувствительности роговицы в течение длительного времени (не менее 3 мес), подтвержденное доступными способами (жгутиковой пробой или альгезиметрией);

- отсутствие эффекта от проводимой терапии доступными лекарственными средствами согласно утвержденным протоколам более 3 мес.

В этом случае стоит рассмотреть назначение таргетной терапии рекомбинантным человеческим фактором роста нервов и использование других методов (например, тарзорафии, трансплантации амниотической мембраны, кератопластики, невротизации) для предотвращения лизиса роговицы и перфорации.

Выводы

1. НК является тяжелым дегенеративным заболеванием роговицы, обусловленным нарушением иннервации тройничного нерва, приводящим к нарушению сенсорной и трофической иннервации роговицы с последующим разрушением эпителия и формированием стойких незаживающих дефектов роговицы.

2. Ключевым отличительным признаком заболевания является наличие стойких некурабельных дефектов, которые сохраняются несмотря на проводимую доступную терапию при одновременном снижении или отсутствии чувствительности роговицы.

3. ВПГ являются наиболее частой причиной развития НК. Герпетическая инфекция повреждает нервы роговицы, что приводит к прямому повреждению нейронов роговицы и потере чувствительности роговицы, а в дальнейшем – к формированию длительных незаживающих дефектов роговицы, что в исходе острого воспалительного процесса может вызвать развитие НК.

4. В случае ремиссии хронического герпетического кератита после активной терапии при сохранении дефекта и снижении/отсутствии чувствительности роговицы подтверждается диагноз НК и встает вопрос о начале терапии.

5. Интенсивная терапия НК начинается в стадии ремиссии ГВИ, подтвержденной результатами иммунологического обследования (IgM-, IgG+).

6. Методы лечения следует подбирать в соответствии со стадией/степенью тяжести НК, но они не взаимоисключающие. Необходимо рассмотреть целесообразность использования комбинации из нескольких методов.

7. В случае неэффективности доступной терапии НК стоит рассмотреть назначение таргетной терапии рекомбинантным человеческим фактором роста нервов и использование других методов (например, тарзорафии, трансплантации амниотической мембраны, кератопластики, невротизации) для предотвращения лизиса роговицы и перфорации.

8. Ценегермин* (рекомбинантный человеческий фактор роста нервов) – патогенетическая терапия НК.

Литература / References

1. Бржеский В.В., Ефимова Е.Л., Кадышев В.В. и др. Нейротрофический кератит: этиология, патогенез, диагностика, лечение. Учебно-методическое пособие. М.: Агентство «НМ Медиа», 2024. Brzhesky V.V., Efimova E.L., Kadyshch V.V. et al. Neurotrophic keratitis: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. Educational and methodological manual. М.: Agency "NM Media", 2024 (in Russian).
2. Каспаров А.А. Офтальмогерпес. М.: Медицина, 1994. Kasparov A.A. Ophthalmoherpess. Moscow: Medicine, 1994 (in Russian).
3. Майчук Д.Ю., Тарханова А.А., Таевере М.Р. Рецидивирующий бета-герпетический кератит. Этапы терапии и методы контроля динамики течения заболевания. *Офтальмология*. 2024;21(2):319-25. DOI: 10.18008/18165095-2024-2-319-325
Maychuk D.Yu., Tarkhanova A.A., Taevere M.R. Recurrent beta-herpetic keratitis. Stages of therapy and methods of monitoring the dynamics of the disease. *Ophthalmology*. 2024;21(2):319-25. DOI: 10.18008/18165095-2024-2-319-325 (in Russian).
4. Чернакова Г.М., Клещева Е.А., Щеголева В.И. Стромальные герпетические кератиты с изъязвлением, ассоциированные с реактивацией вируса Эпштейна–Барр и вируса герпеса человека 6-го типа: опыт диагностики и терапии. *Офтальмология*. 2022;19(3):665-71.
Chernakova G.M., Kleshcheva E.A., Schegoleva V.I. Stromal herpetic keratitis with ulceration associated with reactivation of the Epstein-Barr virus and human herpes virus type 6: experience in diagnosis and therapy. *Ophthalmology*. 2022;19(3):665-71 (in Russian).
5. Чернакова Г.М. и др. Герпес-вирусы в офтальмологии. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(4):127-31.
Chernakova G.M. et al. Herpes viruses in ophthalmology. *Bulletin of ophthalmology*. 2014;130(4):127-31 (in Russian).
6. Barron BA et al. Herpetic Eye Disease Study: a controlled trial of oral acyclovir for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology*. 1994;101(12):1871-82.
7. Dua HS, Said DG, Messmer EM et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res* 2018;(66):107-31. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.003
8. Farooq AV, Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update. *Survey Ophthalmol* 2012;57(5):448-62.
9. Hsu HY, Modi D. Etiologies, quantitative hypoesthesia, and clinical outcomes of neurotrophic keratopathy. *Eye Contact Lens* 2015;41(5):314-7. DOI: 10.1097/ICL.000000000000133
10. Sacchetti M, Lambiase A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clin Ophthalmol* 2014;(8):571-9. DOI: 10.2147/OPHTN.S45921

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Майчук Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук, зав. отд. терапевтической офтальмологии ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова». E-mail: maychuk@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1674-4656

Поступила в редакцию: 01.08.2025
Поступила после рецензирования: 12.08.2025
Принята к публикации: 14.08.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Dmitry Yu. Maychuk – Dr. Sci. (Med.), department head, Fedorov National Medical Research Center MNTK "Eye Microsurgery". E-mail: maychuk@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1674-4656

Received: 01.08.2025
Revised: 12.08.2025
Accepted: 14.08.2025

*Ценегермин (рекомбинантный человеческий фактор роста нервов) не зарегистрирован в РФ.