

**АДЕНОВИРУСНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ГЛАЗА: ЭТИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА,
КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Сакович В.Н., профессор кафедры неврологии и офтальмологии

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗО Украины»

49050, г. Днепропетровск, ул.Боженко, 1-Б

тел. 050-591-41-54 email: s.v.n.doctor@gmail.com

Резюме: статья посвящена вопросу современных подходов к диагностике и лечению аденовирусных поражений глаз. Проведен анализ основных методов диагностики аденовирусных поражений органа зрения и терапевтической эффективности основных групп лекарственных препаратов, применяемых в лечении таких больных. Проведенный анализ свидетельствует о необходимости поиска новых эффективных методов и средств лечения аденовирусных заболеваний глаз.

Ключевые слова: аденовирусные заболевания глаз, методы диагностики, лечение.

Резюме: стаття присвячена питанню сучасних підходів до діагностики та лікування аденовірусних уражень очей. Проведено аналіз основних методів діагностики аденовірусних уражень органу зору та терапевтичної ефективності основних груп лікарських засобів, що застосовуються в лікуванні таких хворих.

Ключові слова: аденовірусні ураження очей, методи діагностики, лікування

Sakovych V.N.

Professor of Neurology and Ophthalmology Department

SE «Dnipropetrovsk Medical Academy МОЗ України»

Adenoviral eye diseases: etiology, diagnosis, clinical features and treatment

Summary: The article focuses on modern approaches to diagnosis and treatment of adenovirus eye injuries; the analysis of the main methods of diagnosis of adenoviral lesions of the vision and the therapeutic efficacy of the main groups of drugs used in the treatment of such patients. Ineffective treatment of acute adenoviral eye lesion leads to a transition of the process into the chronic form. The disease takes a long lax period , with short periods of remission and frequent relapses, which significantly reduces the quality of the patients life and delivers long-term.The ubiquity of adenovirus infection, its highly contagious character, loss of able to work population, the development of corneal complications with decreased visual acuity; all of this forced us to look for new approaches to the treatment of this disease.

The analysis demonstrates the need to find new effective ways and means of treatment of

Keywords: adenovirus eye diseases, methods of diagnosis and treatment.

Аденовирусная инфекция является частой причиной развития воспалительного процесса в конъюнктивальной полости. Среди больных, обратившихся за помощью в лечебные учреждения с поражениями конъюнктивы до 40 % составляют пациенты с аденовирусными конъюнктивитами (АК) и эпидемическими кератоконъюнктивитами (ЭКК), и их число растет с каждым годом [4, 11, 20, 30, 31, 38].

Повсеместное распространение аденовирусной инфекции, ее высокая контагиозность, поражение трудоспособных групп населения, развитие роговичных осложнений со снижением остроты зрения заставляют искать новые подходы к лечению этого заболевания. Неэффективное лечение острых вирусных, в том числе и аденовирусных поражений слизистой оболочки глаз, приводит к переходу процесса в хроническую форму. Заболевание принимает вялое длительное течение, с короткими периодами ремиссии и частыми рецидивами, что значительно снижает качество жизни и доставляет пациенту длительные неудобства [4, 6, 11, 20, 38].

Лечение таких конъюнктивитов всегда сложно и малоэффективно. Первичный инфекционный вирусный агент уже не является причиной хронического конъюнктивита, и заболевание становится резистентным к проводимому ранее этиотропному лечению. Поэтому разработка современных и эффективных методов лечения аденовирусного поражения слизистой оболочки и роговицы глаза имеет важное медико-социальное значение [6, 7, 8, 11, 30].

Изучение аденовирусов началось с 1953 г., и к настоящему времени изучено более 30 серотипов возбудителя, выделенных у человека [20, 31, 38].

Аденовирусы человека не размножаются на куриных эмбрионах и не патогенны для животных. Единственный способ культивирования - тканевые культуры. Аденовирусы человека размножаются и накапливаются в тканевых культурах и обладают заметным тропизмом к эпителиальным клеткам [19, 20, 31].

Аденовирус серотипа 8 является возбудителем ЭКК, вспышки которого были описаны во всем мире. ЭКК характеризуется острым конъюнктивитом, высыпанием поверхностных точечных инфильтратов на роговице, высокой контагиозностью и длительной маловыраженной общей симптоматикой заболевания [20, 21, 31].

Проведенные в последующие годы наблюдения показали, что конъюнктивит с точечным кератитом может быть вызван также и другими аденовирусами. Субэпителиальный

точечный кератит не является типичным для ЭКК серотипа 8, он может наблюдаться при АК, вызванных различными серотипами [11, 19, 20].

При аэрозольном заражении возбудитель проникает в организм человека через слизистые оболочки верхних дыхательных путей, слизистые оболочки глаз, попадает в кишечник со слизью из верхних дыхательных путей. В очагах поражения развивается воспалительная реакция, сопровождаемая расширением капилляров слизистой оболочки, иногда кровоизлияниями в ней, что клинически проявляется фарингитом, ангиной, конъюнктивитом, диареей. Иногда развивается кератоконъюнктивит с помутнением роговицы и нарушением зрения [31].

Классическая клиническая классификация аденовирусного поражения глаз, предложенная Ю.Ф. Майчуком с соавт. [20] включает:

- Острый аденовирусный конъюнктивит
- Эпидемический кератоконъюнктивит
- Аденовирусная фарингоконъюнктивальная лихорадка.

Аденовирусы серотипов 3,4,6,7,7a,10,11 являются основными возбудителями АК. По мнению большинства исследований, серотипы 3,7a,11 обычно выявляются при эпидемических вспышках [31].

О поражении роговицы при АК существуют противоречивые сведения.

Поражение роговицы обнаруживается примерно в 13% случаев и имеет характер поверхностных, мелких точечных инфильтратов, окрашивающихся флюоресцеином. Явления кератита обычно не влияют на остроту зрения и полностью исчезают при выздоровлении больного. Прогноз благоприятный, полное выздоровление наступает в течение 2-4 нед. [11, 38].

Аденовирусы серотипов 8, 11, 19, 29 являются основными возбудителями ЭКК. В.О. Анджелов с соавт. выделяет следующие три основные стадии в динамике течения ЭКК: острые конъюнктивальные проявления, поражение роговицы, выздоровление [3].

Начало заболевания острое с вовлечением в патологический процесс одного глаза, а через 2-5 дней – другого, но, как правило, на втором глазу заболевание протекает легче. Типично появление мелких точечных подэпителиальных инфильтратов, располагающихся под боуеновой мембраной, которые не окрашиваются флюоресцеином. Число инфильтратов колеблется от 1-2 до 100 и более [11].

По многочисленным литературным данным, длительность аденовирусных заболеваний глаз при своевременной диагностике и правильном лечении сравнительно невелика – $10,0 \pm 1,4$ сут. Однако в некоторых случаях заболевание может принимать затяжной характер и переходить в хроническую форму. Длительность его тогда

растягивается (с учетом периодов кратковременных ремиссий) на многие месяцы, а иногда и годы. В большинстве случаев эти наблюдения касались пациентов, которым лечение из-за поздней диагностики начали с большим опозданием или оно проводилось бессистемно [11].

Предварительный диагноз аденовирусной инфекции устанавливается на основании анамнеза заболевания и клинической картины, однако дифференциальная диагностика затруднена. По мнению многих авторов, нет специфических клинических проявлений, позволяющих достоверно отличить аденовирусную природу заболевания от бактериальной или аллергической. Для верификации диагноза аденовирусных заболеваний глаз большое значение имеют лабораторные методы диагностики [2, 9, 10, 11, 19, 20, 21].

Диагностическая значимость результатов лабораторных исследований зависит от выбора метода лабораторного исследования [2, 9, 10, 11, 20, 22, 24, 27, 32, 34, 37], правильного взятия биоматериала для анализа из очагов поражения, адекватной предварительной подготовки биоматериала и своевременного проведения исследования:

1. Определение возбудителя в соскобе и его идентификация (иммунофлюоресцентный методы, полимеразная цепная реакция)

Прямая иммунофлюоресценция — достоверный и специфичный метод. Соскобы с конъюнктивы окрашивают иммунофлюоресцирующими моноклональными антителами. Вирусы выявляются либо в пораженных клетках в виде характерных цитоплазматических включений, окрашенных в зеленый цвет, либо внеклеточно в виде отдельных образований, окрашенных в ярко-зеленый цвет.

Метод ПЦР применяется для лабораторной диагностики в офтальмопатологии с 1990 года. Материалом для исследования при аденовирусной инфекции, служит соскоб эпителиальных клеток слизистых конъюнктивы и (или) носоглотки. При ПЦР диагностике выявляется очень малое количество вирусной ДНК в препарате, что характеризует его высокую чувствительность и специфичность. Однако применение ПЦР диагностики ограничено т.к. требует наличия специализированной лаборатории, дорогостоящего оборудования и специально подготовленного квалифицированного персонала [10, 27].

2. Цитологический метод. Этот простой и доступный метод при острых или хронических конъюнктивитах дает много дополнительной информации для уточнения этиологии воспалительного процесса. Присутствие аденовирусов определяется по типичному цитопатическому эффекту [31, 34].

3. Серологические исследования парных сывороток крови больных, взятых вначале заболевания и при выздоровлении, используются для подтверждения этиологии

перенесенного заболевания. Увеличение титра антител (через 2 недели и позднее) в 4 раза и более подтверждает правильность диагноза [9, 32].

4. Бактериологическое исследование при аденовирусных заболеваниях глаз дает возможность выявить сопутствующую микрофлору, определить ее чувствительность к антибактериальным препаратам и провести коррекцию лечения с применением антибиотиков [34].

5. В стадии научного развития находится метод определения иммуноглобулинов различных классов в слезной жидкости больных АК и ЭКК, обсуждается вопрос диагностической ценности этого метода. Чаще всего иммуноферментным методом определяют секреторные иммуноглобулины класса А и G [9, 32].

Местная специфическая химиотерапия аденовирусных заболеваний глаз особенно интенсивно разрабатывались в свое время разными авторами. Исследования, проведенные Ю.Ф. Майчуком, В.О. Анджеловым, Е.Б. Коневой, В.И. Поздняковым, О.В. Ржечицкой, показали, что выраженное терапевтическое действие при аденовирусных заболеваниях глаз оказывают те препараты, которые обладают противовирусной активностью в отношении аденовирусов на культуральных моделях. К ним относятся: флореналь, теброфен, аминоадамantan, глудантан, адималь, броморидин, интерфероны, индукторы интерферона [3, 12, 21, 29].

В последние дни лечения целесообразно добавить инстилляцию дексаметазона в микродозах (0,001%) 2 раза в день [16, 17, 29].

Имеются сообщения об успешном применении противогриппозной вакцины и лечении 66 больных эпидемическим кератоконъюнктивитом, вызванным серотипом А-3. Вакцину вводили в конъюнктивальный мешок и носовые ходы. В 58 случаях наступило излечение в течение 15-18 дней без каких-либо последствий. Терапевтическую эффективность вакцины авторы связывают с ее интерфероностимулирующими действиями [11, 12].

Первый опыт применения химиотерапевтического противовирусного препарата широкого спектра действия бонафтона внутрь или пирогенала в качестве индуктора интерферона в виде внутримышечных инъекций дал положительные результаты в лечении отдельных случаев тяжелого заболевания с рецидивирующим течением [12, 18, 28].

При наличии у больных выраженных токсико-аллергических реакций А.Г. Казакбаев рекомендует применять комплексную терапию, включающую в себя внутримышечные инъекции 0,005% раствора продигозана и инстилляцию 0,1% раствора дексаметазона [13].

К современным средствам для перорального применения с противовирусным и противовоспалительным действием относятся новые украинские препараты «Антраль» и «Амизон» [26].

У пациентов с ЭКК использование амизона приводит к снижению числа субэпителиальных инфильтратов, помутнений роговицы и уменьшению выраженности роговидного синдрома [12, 26].

Антраль - новый украинский препарат на основе алюминия с аминокарбоновой кислотой, характеризуется низкой токсичностью, длительностью лечебного эффекта, а также отсутствием побочных действий. Фармакологическая активность антраля связана с его мембраностабилизирующим действием, выраженными противовоспалительными, антиоксидантными и анаболическими свойствами. Антраль назначается по 0,2 г. 3-4 раза в сутки взрослым, и по 0,1 г. 3 раза в сутки детям [26].

Амиксин, пероральный индуктор интерферона, относится к низкомолекулярным синтетическим соединениям ароматического ряда класса флуоренолов. Препарат стимулирует выработку в организме α -, β -, γ - типов интерферонов. В офтальмологической практике используется при лечении офтальмо-герпеса, увеитов вирусной этиологии, цитомегавирусной инфекции, АК [12].

В целом же область системной химиотерапии аденовирусных заболеваний еще нуждается в дальнейшем изучении [11, 12].

В лечении аденовирусных поражений органа зрения в последние годы успешно применяется ганцикловир в виде геля.

Противовоспалительные лекарственные средства можно разделить на две группы. В первую входят кортикостероиды, точнее, глюкокортикоиды (ГКС), во вторую - нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) [12, 29].

ГКС снижают иммунную защиту организма и могут способствовать генерализации бактериальной, вирусной и грибковой инфекции. Нецелесообразным представляется нам назначение в остром периоде ЭКК наряду с противовирусными препаратами 0,1% раствора дексаметазона и других кортикостероидов, иммунодепрессивный эффект которых достаточно хорошо известен. Клинический опыт свидетельствует, что в этих случаях вслед за мнимым «успокоением глаза», проявляющимся в снижении выраженности признаков воспаления конъюнктивы, часто наблюдаются прогрессирование и рецидивирующие высыпания инфильтратов роговицы. Последние при их центральной локализации часто приводят к существенному снижению остроты зрения (0,1-0,2). Последующая резорбция точечных и монетовидных помутнений

даже при использовании активной терапии нередко растягивается на многие месяцы [11, 21, 29].

Однако, при АК с выраженными гемморрагическими проявлениями применение кортикостероидов (0,001% раствор дексаметазона) показано уже в ранней фазе заболевания, но при условии, что роговица не окрашивается флюоресцеином. Кроме этого показано применение и антибактериальных средств (сульфацил натрия, антибактериальные препараты для местного применения), как правило, у больных из конъюнктивальной полости высевают микробную флору [12].

НПВС средства разнообразны по химическому строению, но имеют несколько общих объединяющих их особенностей. К ним относятся неспецифичность их противовоспалительной активности, сочетание этой активности с жаропонижающим и анальгезирующим действием. НПВС уменьшают проницаемость капилляров и, следовательно, снижают интенсивность экссудативного компонента воспалительного процесса, стабилизируют лизосомные мембраны и уменьшают выход лизосо-мных ферментов, снижая тем самым альтерацию тканей в очаге воспаления, оказывают влияние на синтез или активность медиаторов воспаления, тормозят пролиферативные процессы и агрегацию тромбоцитов. Большинство этих эффектов связано с тем, что НПВС ингибирует синтез простагландинов [12, 16, 17, 29].

Вместе с тем использование НПВС в офтальмологической практике ограничено, так как по противовоспалительной активности они уступают ГКС. Только в последние годы достигнуты значительные успехи в разработке глазных препаратов НПВС. Глазные капли с индометацином, кеторолаком, диклофенак-натрием используют для лечения воспалительных заболеваний переднего сегмента глаза [11, 12, 16, 17, 29, 30].

Следует отметить, что клинически грамотное использование противовоспалительных лекарственных средств позволяет ускорить выздоровление больных с аденовирусной патологией органа зрения [11, 21, 16, 23, 30, 36].

Интерферон и его индукторы - лекарственные средства, не действующие непосредственно на вирус. Они изменяют метаболизм клетки так, что репродукция вируса становится невозможной. Комплексное применение противовирусного препарата и интерферона позволяет повысить эффективность лечения [21, 23, 25, 36].

На ГНЦЛС г. Харьков были разработаны глазные капли окоферон (международное и химическое название - интерферон альфа-2 β), в состав которого входят консерванты, что позволяет сохранить активность и осмолярность приготовленного препарата в течение двух недель. Достаточно эффективны его ежедневные инстилляци

(6-8 раз в день) в конъюнктивальный мешок (активность не менее 200 ЕД/мл). Раствор препарата интерферона альфа-2 β (50000 ЕД/мл) можно вводить и под конъюнктиву [23].

Офтальмоферон - первые стабильные глазные капли, содержащие человеческий рекомбинатный интерферон альфа-2 β , антигистаминное средство диметрол, антибактериальный компонент борную кислоту и заменители слезы - поливинилпирролидон и гипромеллозу. Офтальмоферон оказывает, выраженный терапевтический эффект [13, 14, 19, 23, 25, 36].

Индукторы интерферона - интерфероногены имеют широкий спектр противовирусного действия, что является их значительным преимуществом перед противовирусными монокимиопрепаратами [1, 15, 23, 28, 29, 36].

Новыми лекарственными препаратами, относящимися к группе интерфероногенов, являются актипол, ликолипид, амизон, антраль и ларифан [8, 14, 29].

Из других известных и применяемых интерфероногенов распространение получили: липополисахариды бактериального происхождения – левамизол, пирогенал, продигозан, препараты тимуса – биогенные стимуляторы: Т-активин, тимоген, тимолин, низкомолекулярные сополимеры поливинилпирролидона [19, 14, 36].

В заключение следует подчеркнуть, что рациональное использование комбинаций лекарственных средств позволяет значительно повысить эффективность лечения при аденовирусной патологии органа зрения [11, 12, 13, 14, 21].

Из работ Майчука Ю. Ф., Каспаровой Е. А., известно что длительное использование химиотерапевтических противовирусных препаратов (длореналь, теброфен, банадтон и др.), а также антибиотиков в лечении аденовирусных конъюнктивитов и аденовирусных кератоконъюнктивитов довольно часто приводит к развитию токсикаллергических реакций, которые появляются в виде выраженного усиления гиперемии конъюнктивы, инфильтрации, отека эпителия роговицы, развития дерматоблефарита и дерматита лица, сопровождающихся мучительным зудом. Вследствие монотерапии кортикостероидными или комбинированными препаратами возможно развитие стероид-осложненных форм аденовирусного конъюнктивита и аденовирусного кератоконъюнктивита, которые клинически проявляются относительно быстрым купированием явлений конъюнктивита, но рецидивирующим затяжным кератитом [20, 21, 36].

В настоящее время ученые многих стран работают над созданием эффективных биопрепаратов, которые содержат представителей нормальной флоры человека, направленных на борьбу с инфекционными, в том числе вирусными заболеваниями [14, 33].

Одним из направлений совершенствования пробиотиков некоторые исследователи считают конструирование рекомбинантных культур микроорганизмов [5, 33, 35, 36].

Важной ролью пробиотиков является их способность повышать специфическую и неспецифическую иммунную резистентность организма хозяина, усиливать клеточный и гуморальный ответ. При введении пробиотиков активизируется продукция цитокинов. Следует отметить, что в Украине для борьбы с гнойно-воспалительными и вирусными инфекциями за последние годы арсенал пробиотиков был дополнен бактериальными препаратами: А-бактерин, биоспорин, субалин [5, 7, 33, 35].

Субалин представляет собой лиофилизированную взвесь штамма *Bacillus subtilis*, в которой методами генной инженерии имплантирован ген лейкоцитов человека, продуцирующий γ -2-интерферон. Кроме антибактериальной, обладает и противовирусной активностью, является индуктором интерферона [7].

На наш взгляд, применение пробиотиков является перспективным направлением в терапии инфекционных заболеваний, в том числе пробиотика субалина при аденовирусном поражении слизистой оболочки глаза, но требует дополнительного изучения.

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует об острой необходимости поиска новых эффективных методов и средств лечения аденовирусных заболеваний органа зрения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Акберова С.И., Тазулахова Э.Б., Мусаев-Голбинур П.И. Парааминобензойная кислота – индуктор интерферона // Антибиотики и химиотерапия.- 1999.- №4.- С.17-20.
2. Анджелов В.О., Кричевская Г.И. Лабораторная диагностика офтальмоинфекций. // Офтальмологический журнал. -2001. - №1. - С.5-9.
3. Анджелов В.О., Майчук Ю.Ф., Кричевская Г.И., Конева Е.Б. Профилактика вспышек аденовирусных заболеваний глаз // Вести офтальмол. - 1998. - №2. - С. 65-67.
4. Анина Е.И., Мартопляс К.В. Распространенность заболеваний роговой оболочки глаза у населения Украины // Тези доп. II Міжнародної наук. конф. офтальмологів Причорномор'я. – Одеса, 2004.- С.14.
5. Антивирусная активность пробиотиков из бацилл / Чудновская Н.В., Рыбалко С.Л., Сорокулова И.Б., Белявская В.А., Резник С.Р., Смирнов В.В. // Доповіді Національної академії наук України.- 1995.-№2.- С.124-126.

6. Бабушкин А. Э. Случай эпидемического кератоконъюнктивита, осложненного гонококковой инфекцией / Вестн. офтальмол.- 2001.- №5.- С.52.
7. Биологические эффекты интерферона, продуцируемого рекомбинантными бактериями препарата-пробиотика Субалин / В.А. Белявская, Н.В. Чердынцева, В.М. Бондаренко, Н.В. Литвяков // Микробиол. журн.- 2003.- №6.- С.102-109.
8. Воротников С.В., Степаненко Г.В. Использование амизона и лаферона в лечении больных рецидивирующими герпетическими кератитами // Тези доп. X з'їзда офтальмологів України. – Одеса, 2002.- С.25-26.
9. Галкина О.В., Грязева И.В., Самойлович В.В. Количественное определение секреторного иммуноглобулина А в биологических жидкостях с помощью моноклональных антител // Мед. иммунолог. – 2000. – Т.2.- №2. – С.155. ГИ 77
10. Гинцбург А.Л., Романова Ю.М. Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний// Клин. лаб. диагностика. – 1998. – № 2. – С. 35-39.
11. Дрожжина Г. И. Вирусные заболевания роговицы и конъюнктивы / Г. И. Дрожжина // Здоров'я України, №5. – 2002. – С. 35-36.
12. Ершов Ф.И. Аденовирусные препараты. – М.: Медицина. – 1998 - 192 с.
13. Казакбаев А.Г., Мальханов В.Б. Эффективность некоторых противовирусных препаратов при лечении эпидемического кератоконъюнктивита // Офтальмол. журн.- 1989.- №5.- С.287-288.
14. Каспарова Е.А. О применении цитокинов и их комплексов в офтальмологии // Вестн. офтальмол. – 2002. – № 4. – С.47-50.
15. Каспаров А. А., Каспарова Е.А., Павлюк А. С. Локальная экспресс-аутоцитокотерапия (комплекс цитокинов) в лечении вирусных и невирусных поражений глаз / Вестн. офтальмол.- 2004. - №1- С.29-32.
16. Комплексная терапия инфекционных конъюнктивитов, сопровождающихся аллергической реакцией / Майчук Ю.Ф., Вахова Е.С., Позднякова В.В., Яни Е.В., Якушина Л.Н. // Медицинская технология, М., - 2010. - ФС № 2009/195
17. Коротких С.А., Шеломенцев Н.А., Бобыкин Е.В. Применение глазных капель Дикло-Ф в лечении аденовирусных кератоконъюнктивитов // Клиническая офтальмология. - 2005. -Т.6. - №3. - С. 130-131.
18. Краснов М.М., Каспаров А.А., Воробьева О.К. Полудан в лечении вирусных заболеваний глаз // Вести офтальмологии. - 1997. - №5. - С. 35-39.

19. Майчук Д.Ю., Яни Е.В. Глазные капли Офтальмоферон в терапии вторичного сухого глаза. // Сборник трудов XII Российского национального Конгресса «Человек и лекарство» М. 2005. - 454 с.
20. Майчук Ю. Ф. Современные тенденции в эпидемиологии и терапии глазных инфекций / Майчук Ю. Ф. // Окулист. - 2005. - № 6 (74). - С. 8-9.
21. Майчук Ю. Ф. Фармакотерапия воспалительных заболеваний глаз: вчера, сегодня, завтра // Материалы научно-практической конференции 20 – 21 ноября 2001 года «Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз». – Москва, 2002. – С. 7–17.
22. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. - М.: Медицина, 1987. - С. 310-311.
23. Методы повышения эффективности интерферонов в лечении герпес- и аденовирусных заболеваний глаз / Майчук Ю.Ф., Гулиева М.Г., Казаченко М.А., Токарев Д.Е., Щипанова А.И., Яни Е.В. // Пособие для врачей. Москва, 2004.
24. Носик Н.Н., Стаханов В.М. Лабораторная диагностика вирусных инфекций // Лаб. диагностика.- 2000.- Т II, №2.- С.1-11.
25. Офтальмоферон как средство цитокиновой терапии вирусных заболеваний глаз // Майчук Ю.Ф., Щипанова А.И., Казаченко М.А., Яни Е.В., Гапонюк П.Я. // Материалы конференции офтальмоиммунология, итоги и перспективы», М., - 2007. - с. 185-188.
26. Петруня А.М., Валид За'ал Та'амрах. Эффективность амизона и вилозена в комплексной терапии больных аденовирусными конъюнктивитами // Тези доп. Х з'їзда офтальмологів України. – Одеса, 2002.- С.50.
27. Полимеразная цепная реакция: принципы и практические рекомендации по использованию в клинической практике врача: Практическое руководство для врачей / Л.Р. Шостакович-Корецкая, В.В. Маврутенков, Е.В. Братусь, Т.В. Маврутенкова.- Днепропетровск, 2002.- 40с.
28. Полудан в лечении вирусных заболеваний глаз / Краснов М.М., Каспаров А.А. // Вестн. офтальмологии.- 1997.- №5.- С.35-37.
29. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии / Под. ред. Егорова Е.А.. – М.: Литера, 2004. – 954с.
30. Яни Е.В., Майчук Д.Ю. Фармакотерапия в профилактике синдрома сухого глаза при аденовирусном кератоконъюнктивите // В книге IX Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство» М., 2002. - 537 с.

31. Finly S.N. Normal microorganisms of the human body. - New York, 1974. - 346 p.
32. Fiorini G., Chianese R. Bacillus subtilis selectively stimulates the synthesis of membrane bound and secreted IgA // *Chimioterapia*. - 1985. - №4. - P. 310-315.
33. Fuller R. History and development of probiotics // *Probiotics. The scientific basis*. - London: Chapman & Hall, 1992. - P. 1-9.
34. Gibson G.R., Reaumont A. An overview of the human colonic bacteriology in health and disease // *Gutflora and health – past, present and future*. – London; New York: Royal Society of Medicine Press Limited, 1996. - P. 3-12.
35. Goldin B.R., Gorbach S.L. Probiotics for humans. *Probiotics. The scientific basis*. London, Chapman and Hall, 1992. - P. 355-376.
36. Kaufman H.E. Treatment of viral diseases of cornea and external eye // *Prog. Retin. Eye Res.* - 2000. - Vol.19, №1. - P. 69-85.
37. Sumbursky R., Tauber S., Schirra F. The RPS Adeno-Detector for diagnosis of adenoviral conjunctivitis // *Ophthalmology*. - 2006. - №10. - P. 1758-1764.
38. Wadell G. Molecular epidemiology of human adenoviruses // *Curr. Top. Microbiol.Immunol.* - 1999. - Vol. 110, №5 - P. 191-220.

References

1. Akberova S.I., Tazulahova A.B., Musaev-Golinbur P.I. Paraamin - benzoic acid – interferon inducers// *Antibiotics and chemotherapy*.- 1999.- №4.- P.17-20.
2. Andzhelov V.O., Krichevskaya G.I.Laboratorial diagnosis of ophthalmic diseases // *Ophthalmic-mag*.-2001.-№1.-C.5-9.
3. Andzhelov V.O., Maychuk Yu.F., Krichevskaya G.I., Koneva A.B.Prevention of outbreaks of adenovirus eye diseases // *Vestn. oftalmol.* - 1998. - №2. - S. 65-67.
4. Anina A.I., Martoplyas K.V.Prevalence of corneal diseases of the population of Ukraine// *Tazy dop. II Mizhnarodnoy nauk. konf. oftalmologiv Prichornomor'ya*. – Odesa, 2004.- S.14.

5. Antiviral activity of probiotic bacillus / Chudnovskaya N.V., Rybalko S.L., Sorokulova I.B., Balyavskaya V.A., Raznik S.R., Smirnov V.V. // *Dopovidi Natsionalnoyi akademiyi nauk Ukrayini.* - 1995.-№2.- S.124-126.
6. Babushkin A. A.Epidemic keratoconjunctivitis case of complicated gonococcal infection / *Vestn. oftalmol.*- 2001.- №5.- S.52.
7. The biological effects of interferon produced by recombinant bacteria probiotic preparation Subalin / V.A. Belyavskaya, N.V. Chardyntsava, V.M. Bondarenko, N.V. Litvyakov // *Mikrobiol. zhurn.*- 2003.- №6.- S.102-109.
8. Vorotnikov S.V., Stepananko G.V. Use of amizone and laferon in the treatment of patients with recurrent herpetic keratitis// *Tazi dop. X z'yizda oftalmologiv Ukrayini.* – Odesa, 2002.- S.25-26.
9. Galkina O.V., Gryazeva I.V., Samoylovich V.V.Quantitative determination of the secretory immunoglobulin A in biological fluids using monoclonal antibodies // *Mad. immunolog.* – 2000. – T.2.- №2. – S.155. GI 77
10. Gintsburg A.L., Romanova YU.M. Polymerase chain reaction diagnosis and treatment of infectious diseases control// *Klin. lab. diagnostika.* – 1998. – № 2. – S. 35-39.
11. Drozhzhina G. I.Viral diseases of cornea and conjunctiva / G. I. Drozhzhina // *Zdorov'ya Ukrayini*, №5. – 2002. – S. 35-36.
12. Yershov F.I. Adenoviral medications. – M.: Medicina. – 1998 - 192 s.
13. Kazakbaev A.G., Malhanov V.B.The effectiveness of some antiviral drugs for the treatment of epidemic keratoconjunctivitis // *Oftalmol. zhurn.*- 1989.- №5.- S.287-288.
14. Kaspapova Ye.A. About application of cytokines and their complexes in ophthalmology // *Vestn. oftalmol.* – 2002. – № 4. – S.47-50.
15. Kasparov A.A., Kasparova Ye.A., Pavlyuk A. S.Local express autotcytokine therapy (complex cytokine) in the treatment of viral and non viral lesions of the eye / *Vestn. oftalmol.*- 2004. - №1- S.29-32.
16. Combined therapy of infectious conjunctivitis, accompanied by an allergic reaction / Maychuk YU.F., Vahova A.S., Pozdnyakova V.V., Yani A.V., Yakushina L.N. // *Medicinskaya tehnologiya, M.*, - 2010. - FS № 2009/195

17. Korotkih S.A., Shalomantsav N.A., Bobykin A.V. The use of eye Diklo-F drops in the treatment of adenoviral keratoconjunctivitis // *Clinical Ophthalmology*. - 2005. - T.6. - №3. - S. 130-131.
18. Krasnov M.M., Kasparov A.A., Vorobyova O.K. Poludan in the treatment of viral eye diseases // *Vestn. oftalmologii*. - 1997. - №5. - S. 35-39.
19. Maychuk D.Yu., Yani A.V. Oftalmoferon eye drops in the treatment of secondary dry eye. // *Sbornik trudov XII Rossiyskogo natsionalnogo Congressa «Chelovak i lekarstvo» M. 2005.* - 454 s.
20. Maychuk Yu. F. Current trends in the epidemiology and treatment of eye infections / Maychuk Yu. F. // *Okulist*. - 2005. - № 6 (74). - S. 8-9.
21. Maychuk Yu. F. Pharmacotherapy of inflammatory eye diseases: Yesterday, Today, Tomorrow // *Proceedings of the Conference on 20 - 21 November 2001 "Current issues of inflammatory eye diseases."* - Moskva, 2002. - S. 7-17.
22. Manshikov V.V. Laboratory methods of studies in the clinic. - M.: Medicina, 1987. - S. 310-311.
23. Methods to improve the effectiveness of interferon in the treatment of herpetic and adenoviral eye diseases / Maychuk Yu.F., Guliava M.G., Kazachanko M.A., Tokarev D.A., Shchipanova A.I., Yani A.V. // *Posobie dlya vrachay*. Moskva, 2004.
24. Nosik N.N., Stahanov V.M. Laboratory diagnosis of viral infections // *Lab. diagnostika*. - 2000. - T II, №2. - S.1-11.
25. Oftalmoferon as a mean of cytokine therapy of viral eye diseases // Maychuk Yu.F., Shchipanova A.I., Kazachanko M.A., Yani A.V., Gaponyuk P.Ya. // *Materialy konferentsii Oftalmoimmunologiya, itogi i perspektivy*, M., - 2007. - s. 185-188.
26. Petrunya A.M., Valid Za'al Ta'amrah. Effectiveness of amizone and vilozen in the treatment of patients with adenoviral conjunctivitis // *Tazi dop. X z'yizda oftalmologiv Ukrayini*. - Odesa, 2002. - S.50.
27. Polymerase chain reaction: principles and practical recommendations for the use in clinical practice physician: A Practical Guide for Physicians/ L.R. Shostakovich-Koratskaya, V.V. Mavrutenkov, A.V. Bratus, T.V. Mavrutenkova.- Dnepropetrovsk, 2002.- 40 s.

28. Poludan in the treatment of viral eye diseases / Krasnov M.M., Kasparov A.A. // Vestn. oftalmologii.- 1997.- №5.- S.35-37.
29. Rational pharmacotherapy in ophthalmology / Pod. red. Yegorova A.A.. – M.: Litera, 2004. – 954s.
30. Yani A.V., Maychuk D.Yu. Pharmacotherapy in the prevention of the dry eye syndrome with adenoviral keratoconjunctivitis // V knige IX Rossiyskogo Natsionalnogo Kongressa «Chelovak i lekarstvo» M., 2002. - 537 s.
31. Finly S.N. Normal microorganisms of the human body. - New York, 1974. - 346 p.
32. Fiorini G., Chianese R. Bacillus subtilis selectively stimulates the synthesis of membrane bound and secreted IgA // Chimioterapia. - 1985. - №4. - P. 310-315.
33. Fuller R. History and development of probiotics // Probiotics. The scientific basis. - London: Chapman & Hall, 1992. - P. 1-9.
34. Gibson G.R., Reaumont A. An overview of the human colonic bacteriology in health and disease // Gutflora and health – past, present and future. – London; New York: Royal Society of Medicine Press Limited, 1996. - P. 3-12.
35. Goldin B.R., Gorbach S.L. Probiotics for humans. Probiotics. The scientific basis. London, Chepman and Hall, 1992. - P. 355-376.
36. Kaufman H.E. Treatment of viral diseases of cornea and external eye // Prog. Retin. Eye Res. - 2000. - Vol.19, №1. - P. 69-85.
37. Sumbursky R., Tauber S., Schirra F. The RPS Adeno-Detector for diagnosis of adenoviral conjunctivitis // Ophthalmology. - 2006. - №10. - P. 1758-1764.
38. Wadell G. Molecular epidemiology of human adenoviruses // Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 1999. - Vol. 110, №5 - P. 191-220.