

УДК 617.711-002:616.98:612.017:578.1

Аденовирусные поражения глаза: этиология, диагностика, клиника, лечение

Сакович В. Н.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепропетровск, Украина

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. Результаты представленных в литературе работ свидетельствуют о перспективе исследований по изучению эффективности пробиотиков в лечении инфекционных и аденовирусных заболеваний глаз, а также о необходимости поиска новых эффективных методов и средств лечения аденовирусных заболеваний глаз и более глубоких исследований в этой области.

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

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, 29, 31, 37].

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, 37].

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, 29].

Изучение аденовирусов началось с 1953 г., и к настоящему времени изучено более 30 серотипов возбудителя, выделенных у человека [20, 31, 37].

Аденовирусы человека не размножаются на куриных эмбрионах и не патогенны для животных. Единственный способ культивирования – тканевые культуры. Аде-

новирусы 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. Эпидемический кератоконъюнктивит 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 Майчуком Ю. Ф. с соавторами [20], включает:

- острый аденовирусный конъюнктивит;
- эпидемический кератоконъюнктивит;
- аденовирусную фарингоконъюнктивальную лихорадку.

Аденовирусы серотипов 3, 4, 6, 7, 7а, 10, 11 являются основными возбудителями АК. По мнению большинства исследователей, серотипы 3, 7а, 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 недель [11, 37].

Аденовирусы серотипов 8, 11, 19, 29 являются основными возбудителями ЭКК. Анджелов В. О. с соавторами 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 – $10,0 \pm 1,4$ суток. Однак в деяких випадках захворювання може приймати затяжний характер і переходити в хронічну форму. Довготривалість його тоді розтягується (з урахуванням періодів короткотривалих ремісій) на багато місяців, а іноді і роки. В більшості випадків ці спостереження стосувалися пацієнтів, яким лікування через пізню діагностику почалося з великим запізненням (або воно проводилося несистемно) [11].

Предварительний діагноз аденовірусної інфекції встановлюється на основі анамнезу захворювання і клінічної картини, однак дифференціальна діагностика ускладнена. За думкою багатьох авторів, немає специфічних клінічних проявів, що дозволяють достовірно відізнати аденовірусну природу захворювання від бактеріальної або алергічної. Для верифікації діагнозу аденовірусних захворювань очей велике значення мають лабораторні методи діагностики [2, 9, 10, 11, 19, 20, 21].

Діагностична значимість результатів лабораторних досліджень залежить від вибору методу лабораторного дослідження [2, 9, 10, 11, 18, 20, 22, 24, 31, 33, 36], правильного взяття біоматеріалу для аналізу із очей ураження, адекватної попередньої підготовки біоматеріалу і своєчасного проведення дослідження. Нижче розглянемо методи.

1. Визначення збудителя в соскобі і його ідентифікація (іммунофлюоресцентний метод, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)). Прямая іммунофлюоресценція – достовірний і специфічний метод. Соскоби з кон'юнктиви фарбують іммунофлюоресцируючими моноклональними антитілами. Віруси виявляються або в уражених клітинах у вигляді характерних цитоплазматических включень, фарбованих у зелений колір, або вклеточно у вигляді окремих образунків, фарбованих у яскраво-зелений колір.

Метод ПЛР застосовується для лабораторної діагностики в офтальмопатології з 1990 р. Матеріалом для дослідження при аденовірусній інфекції слугує соскоб епітеліальних клітин слизової кон'юнктиви і (або) носоглотки. При ПЛР виявляється дуже малою кількість вірусної дезоксирибонуклеїнової кислоти в препараті, що характеризує його високу чутливість і специфічність. Однак застосування ПЛР обмежене, так як вимагає наявності спеціалізованої лабораторії, дорогоцінного обладнання і спеціально підготовленого кваліфікованого персоналу [10, 18].

2. Цитологічний метод – це простий і доступний метод при гострих або хронічних кон'юнктивітах дає багато додаткової інформації для уточнення етіології запального процесу. Наявність аденовірусів визначається за типовим цитопатическим ефектом [31, 33].

3. Серологічні дослідження парних сировоток крові хворих, взятих на початку захворювання і при одужанні, використовуються для підтвердження етіології перенесеного захворювання. Збільшення титра антитіл (через 2 тижні і пізніше) в 4 рази і більше підтверджує правильність діагнозу [9, 31].

4. Бактеріологічне дослідження при аденовірусних захворюваннях очей дає можливість виявити супутню мікрофлору, визначити її чутливість

ность к антибактериальным препаратам и провести коррекцию лечения с применением антибиотиков [33].

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, 31].

Местная специфическая химиотерапия аденовирусных заболеваний глаз особенно интенсивно разрабатывались в свое время разными авторами. Исследования, проведенные Майчуком Ю. Ф., Анджеловым В. О., Конево Е. Б., Поздняковым В. И., Ржечицкой О. В., 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, 27]. В последние дни лечения целесообразно добавить инстилляцию дексаметазона в микродозах (0,001 %) 2 раза в день [16, 17, 27].

Имеются сообщения об успешном применении противогриппозной вакцины в 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].

При наличии у больных выраженных токсико-аллергических реакций Казакбаев А. Г. 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, пероральний індуктор інтерферона, належить до низкомолекулярним синтетическим соединениям ароматического ряда класу флуоренолов. Препарат стимулює виробку в організмі α -, β -, γ -типів інтерферонів. В офтальмологічній практиці використовується при ліченні офтальмогерпеса, увеїтів вірусної етіології, цитомегавірусної інфекції, АК [12]. В цілому ж область системної хіміотерапії аденовірусних захворювань ще потребує в подальшому вивченні [11, 12]. В ліченні аденовірусних уражень органа зору в останні роки успішно застосовується ганцикловір в формі гелю.

Противовоспалительные лекарственные средства можно разделить на две группы. В первую входят кортикостероиды, точнее глюкокортикостероиды (ГКС), во вторую – нестероидные противовоспалительные (НПВС) препараты [12, 27].

Глюкокортикостероиды 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, 27].

Однако при АК с выраженными геморрагическими проявлениями применение кортикостероидов (0,001%-й 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), которые, как правило, у больных из конъюнктивальной полости высевают микробную флору [12].

Нестероидные противовоспалительные 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. Они уменьшают проницаемость капилляров и, следовательно, снижают интенсивность экссудативного компонента воспалительного процесса, стабилизируют лизосомные мембраны и уменьшают выход лизосомных 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 средства ингибируют синтез простагландинов [12, 16, 17, 27].

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, 27, 29].

Следует отметить, что клинически грамотное использование противовоспалительных лекарственных средств позволяет ускорить выздоровление больных с аденовирусной патологией органа зрения [11, 21, 16, 23, 29, 35].

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, 35].

На фармацевтическом предприятии ООО «Опытный завод ГНЦЛС» г. Харькова были разработаны глазные капли окоферон (международное и химическое название – интерферон альфа-2β), в состав которых входят консерванты, что позволяет сохранить активность и осмолярность приготовленного препарата в течение двух недель. Достаточно эффективны его ежедневные инстилляции (6–8 раз в день) в конъюнктивальный мешок (активность не менее 200 ЕД/мл). Раствор препарата интерферона альфа-2β (50000 ЕД/мл) можно вводить и под конъюнктиву [23].

Офтальмоферон – первые стабильные глазные капли, содержащие человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2β, антигистаминное средство диметрол, антибактериальный компонент борную кислоту и заменители слезы – поливинилпирролидон и гипромеллозу. Офтальмоферон оказывает выраженный терапевтический эффект [13, 14, 19, 23, 25, 35].

Индукторы интерферона – интерфероногены – имеют широкий спектр противовирусного действия, что является их значительным преимуществом перед противовирусными монохимиопрепаратами [1, 15, 18, 23, 27, 35].

Новыми лекарственными препаратами, относящимися к группе интерфероногенов, являются актипол, ликопид, амизон, антраль и ларифан [8, 14, 27].

Из других известных и применяемых интерфероногенов распространение получили: липополисахариды бактериального происхождения – левамизол, пирогенал, продигиозан, препараты тимуса – биогенные стимуляторы: Т-активин, тимоген, тимолин, низкомолекулярные сополимеры поливинилпирролидона [19, 14, 35].

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 токсикоаллергических реакций, которые проявляются 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, 35].

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, 32].

Одним из направлений совершенствования пробиотиков некоторые исследователи считают конструирование рекомбинантных культур микроорганизмов [5, 32, 34, 35]. 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, 32, 34].

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].

Таким образом, применение пробиотиков, в том числе и пробиотика субалина, является перспективным направлением в терапии как инфекционных заболеваний глаз, так и аденовирусных поражений слизистой оболочки глаза, что однако требует более глубоких и системных исследований. Проведенный анализ свидетельствует об острой необходимости поиска новых эффективных методов и средств лечения аденовирусных заболеваний органа зрения в связи с их широкой распространенностью.

Аденовірусні ураження очей: етіологія, діагностика, клініка, лікування

Сакович В. М.

ДУ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпропетровськ, Україна

Резюме. Статтю присвячено питанню сучасних підходів до діагностики та лікування аденовірусних уражень очей. Проаналізовано основні методи діагностики аденовірусних уражень органа зору та терапевтичну ефективність основних груп лікарських засобів, які застосовують в лікуванні таких хворих. Проведений аналіз свідчить про необхідність пошуку нових ефективних методів і засобів лікування аденовірусних захворювань очей.

Ключові слова: аденовірусні ураження очей, методи діагностики, лікування.

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

Sakovych V. M.

SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

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 patient's 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 results presented in the literature works showed that probiotics are more promises and effective method of treatment of adenoviral infections of the eye, as well as the need to find new ways and effective methods and means of treatment of adenoviral eye infections with the deeper research in this area.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Акберова С. И. Парааминобензойная кислота – индуктор интерферона / С. И. Акберова, Э. Б. Тазулахова, П. И. Мусаев-Голбинур // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – № 4. – С. 17–20.
2. Анджелов В. О. Лабораторная диагностика офтальмоинфекций / Г. И. Кричевская, В. О. Анджелов // Офтальмологический журнал. – 2001. – № 1. – С. 5–9.
3. Анджелов В. О. Профилактика вспышек аденовирусных заболеваний глаз / В. О. Анджелов, Ю. Ф. Майчук, Г. И. Кричевская // Вести офтальмологии. – 1998. – № 2. – С. 65–67.
4. Анина Е. И. Распространенность заболеваний роговой оболочки глаза у населения Украины / Е. И. Анина, К. В. Мартопляс // Тези доповідей II Міжнародної наукової конференції офтальмологів Причорномор'я. – Одеса, 2004. – С. 14.
5. Чудновская Н. В. Антивирусная активность пробиотиков из бацилл / Н. В. Чудновская, С. Л. Рыбалко, И. Б. Сорокулова [и др.] // Доповіді Національної академії наук України. – 1995. – № 2. – С. 124–126.
6. Бабушкин А. Э. Случай эпидемического кератоконъюнктивита, осложненного гонококковой инфекцией / А. Э. Бабушкин // Вестник офтальмологии. – 2001. – № 5. – С. 52.
7. Беляевская В. А. Биологические эффекты интерферона, продуцируемого рекомбинантными бактериями препарата-пробиотика Субалин / В. А. Беляевская, Н. В. Чердынцева, В. М. Бондаренко [и др.] // Микробиологический журнал. – 2003. – № 6. – С. 102–109.
8. Воротников С. В. Использование амизона и лаферона в лечении больных рецидивирующими герпетическими кератитами / С. В. Воротников, Г. В. Степаненко // Тези доповідей X З'їзду офтальмологів України. – Одеса, 2002. – С. 25–26.
9. Галкина О. В. Количественное определение секреторного иммуноглобулина А в биологических жидкостях с помощью моноклональных антител / О. В. Галкина, И. В. Грязева, В. В. Самойлович // Медицинская иммунология. – 2000. – № 2. – С. 155.

10. Гинцбург А. Л. Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний / А. Л. Гинцбург, Ю. М. Романова // Клини. 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 / Ф. И. Ершов. – М. : Медицина, 1998. – 192 с.
13. Казакбаев А. Г. Эффективность некоторых противовирусных препаратов при лечении эпидемического кератоконъюнктивита / А. Г. Казакбаев, В. Б. Мальханов // Офтальмологический журнал. – 1989. – № 5. – С. 287–288.
14. Каспарова Е. А. О применении цитокинов и их комплексов в офтальмологии / Е. А. Каспарова // Вестник офтальмологии. – 2002. – № 4. – С. 47–50.
15. Каспаров А. А. Локальная экспресс-аутоцитокотерапия (комплекс цитокинов) в лечении вирусных и невирусных поражений глаз / А. А. Каспаров, Е. А. Каспарова, А. С. Павлюк // Вестник офтальмологии. – 2004. – № 1. – С. 29–32.
16. Майчук Ю. Ф. Комплексная терапия инфекционных конъюнктивитов, сопровождающихся аллергической реакцией / Ю. Ф. Майчук, Е. С. Вахова, В. В. Позднякова [и др.] // М. : Медицинская технология, 2010. – ФС № 2009/195.
17. Коротких С. А. Применение глазных капель Дикло-Ф в лечении аденовирусных кератоконъюнктивитов / С. А. Коротких, Н. А. Шеломенцев, Е. В. Бобыкин // Клиническая офтальмология. – 2005. – № 3. – С. 130–131.
18. Краснов М. М. Полудан в лечении вирусных заболеваний глаз / М. М. Краснов, А. А. Каспаров, О. К. Воробьева // Вести офтальмологии. – 1997. – № 5. – С. 35–39.
19. Майчук Д. Ю. Глазные капли Офтальмоферон в терапии вторичного сухого глаза / Е. В. Яни, Д. Ю. Майчук // 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 / Ю. Ф. Майчук // Окулист. – 2005. – № 6 (74). – С. 8–9.
21. Майчук Ю. Ф. Фармакотерапия воспалительных заболеваний глаз: вчера, сегодня, завтра / Ю. Ф. Майчук // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз». – М., 2002. – С. 7–17.
22. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике / В. В. Меньшиков. – М. : Медицина, 1987. – С. 310–311.
23. Майчук Ю. Ф. Методы повышения эффективности интерферонов в лечении герпес- и аденовирусных заболеваний глаз / Ю. Ф. Майчук, М. Г. Гулиева, М. А. Казаченко [и др.]. – М. : [б. и.], 2004. – 156 с.
24. Носик Н. Н. Лабораторная диагностика вирусных инфекций / Н. Н. Носик, В. М. Стаханов // Лабораторная диагностика. – 2000. – № 2. – С. 1–11.
25. Майчук Ю. Ф. Офтальмоферон как средство цитокиновой терапии вирусных заболеваний глаз // Ю. Ф. Майчук, А. И. Щипанова, М. А. Казаченко [и др.] // Материалы конференции «Офтальмоиммунология, итоги и перспективы». – М., 2007. – С. 185–188.
26. Петруня А. М. Эффективность амизона и вилозена в комплексной терапии больных аденовирусными конъюнктивитами / А. М. Петруня, Валид За'ал Та'амрах // Тези доповідей Х з'їзду офтальмологів України. – Одеса, 2002. – С. 50.
27. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии / Под. ред. Егорова Е. А. – М. : Литера, 2004. – 954 с.
28. Шостакович-Корецкая Л. Р. Полимеразная цепная реакция: принципы и практические рекомендации по использованию в клинической практике врача / Л. Р. Шостакович-Корецкая, В. В. Маврутенков, Е. В. Братусь [и др.]. – Днепропетровск : [б. и.], 2002. – 40 с.
29. Яни Е. В. Фармакотерапия в профилактике синдрома сухого глаза при аденовирусном кератоконъюнктивите / Е. В. Яни, Д. Ю. Майчук // Книга IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2002. – 537 с.

-
30. Finly S. N. Normal microorganisms of the human body. New York, 1974, 346 p.
 31. Fiorini G., Chianese R. Bacillus subtilis selectively stimulates the synthesis of membrane bound and secreted IgA. *Chimioterapia*. 1985; (4): 310–315.
 32. Fuller R. History and development of probiotics. *Probiotics. The scientific basis*. London, Chapman & Hall, 1992, pp. 1–9.
 33. Gibson G. R., Reaumont A. An overview of the human colonic bacteriology in health and disease. *Gut flora and health – past, present and future*. London; New York, Royal Society of Medicine Press Limited, 1996, pp. 3–12.
 34. Goldin B. R., Gorbach S. L. Probiotics for humans. *Probiotics. The scientific basis*. London, Chapman and Hall, 1992, pp. 355–376.
 35. Kaufman H. E. Treatment of viral diseases of cornea and external eye. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2000; (19): 69–85.
 36. Sumbursky R., Tauber S., Schirra F. The RPS Adeno-Detector for diagnosis of adenoviral conjunctivitis. *Ophthalmology*. 2006; (10): 1758–1764.
 37. Wadell G. Molecular epidemiology of human adenoviruses. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 1999; (110): 191–220.

REFERENCES

1. Akberova S. I., Tazulahova A. B., Musaev-Golinbur P. I. Paraamin-benzoic acid – interferon inducers. *Antibiotiki i khimioterapiya* [Antibiotics and Chemotherapy]. 1999; (4): 17–20 (in Russian).
2. Andzhelov V. O., Krichevskaya G. I. Laboratorial diagnosis of ophthalmic diseases. *Oftalmologicheskij zhurnal* [Journal of Ophthalmology]. 2001; (1): 5–9 (in Russian).
3. Andzhelov V. O., Maychuk Yu. F., Krichevskaya G. I., Koneva A. B. Prevention of outbreaks of adenovirus eye diseases. *Vestnik oftalmologii* [Herald of Ophthalmology]. 1998; (2): 65–67 (in Russian).
4. Anina A. I., Martoplyas K. V. Prevalence of corneal diseases of the population of Ukraine. *Proceedings of the II Mizhnarodna naukova konferentsiia oftalmologiv Prychornomoria*. Odesa, 2004, p. 14 (in Russian).
5. Chudnovskaya N. V., Rybalko S. L., Sorokulova I. B., Balyavskaya V. A., Raznik S. R., Smirnov V. V. Antiviral activity of probiotic bacillus. *Dopovidi Natsionalnoyi akademiyi nauk Ukrayini* [Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine]. 1995; (2): 124–126 (in Russian).
6. Babushkin A. A. Epidemic keratoconjunctivitis case of complicated gonococcal infection. *Vestnik oftalmologii* [Herald of Ophthalmology]. 2001; (5): 52 (in Russian).
7. Belyavskaya V. A., Chardyntsa N. V., Bondarenko V. M., Litvyakov N. V. The biological effects of interferon produced by recombinant bacteria probiotic preparation Subalin. *Mikrobiologicheskij zhurnal* [Microbiological journal]. 2003; (6): 102–109 (in Russian).
8. Vorotnikov S. V., Stepanko G. V. Use of amizone and laferon in the treatment of patients with recurrent herpetic keratitis. *Proceedings of the XZ'yid oftalmologiv Ukrayini*. Odesa, 2002, pp. 25–26 (in Russian).
9. Galkina O. V., Gryazeva I. V., Samoylovich V. V. Quantitative determination of the secretory immunoglobulin A in biological fluids using monoclonal antibodies. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical immunology]. 2000; (2): 155 (in Russian).
10. Gintsburg A. L., Romanova Yu. M. Polymerase chain reaction in diagnosis and treatment of infectious diseases control. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical Laboratory Services]. 1998; (2): 35–39 (in Russian).
11. Drozhzhina G. I. Viral diseases of cornea and conjunctiva. *Zdorov'ya Ukrayini* [Health of Ukraine]. 2002; (5): 35–36 (in Russian).
12. Yershov F. I. *Adenoviral medications*. Moscow, Medicina, 1998, 192 p. (in Russian).
13. Kazakbaev A. G., Malhanov V. B. The effectiveness of some antiviral drugs for the treatment of epidemic keratoconjunctivitis. *Oftalmologicheskij zhurnal* [Journal of Ophthalmology]. 1989; (5):

287–288 (in Russian).

14. Kasparova Ye. A. About application of cytokines and their complexes in ophthalmology. *Vestnik oftalmologii* [Herald of Ophthalmology]. 2002; (4): 47–50 (in Russian).
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. *Vestnik oftalmologii* [Herald of Ophthalmology]. 2004; (1): 29–32 (in Russian).
16. Maychuk Yu. F., Vahova A. S., Pozdnyakova V. V., Yani A. V., Yakushina L. N. *Combined therapy of infectious conjunctivitis, accompanied by an allergic reaction*. Moscow, Medicinskaya tehnologiya, 2010. FS № 2009/195 (in Russian).
17. Korotkih S. A., Shalomantsav N. A., Bobykin A. V. The use of eye Diklo-F drops in the treatment of adenoviral keratoconjunctivitis. *Klinicheskaya oftalmologiya* [Clinical ophthalmology]. 2005; (3): 130–131 (in Russian).
18. Krasnov M. M., Kasparov A. A., Vorobyova O. K. Poludan in the treatment of viral eye diseases. *Vestnik oftalmologii* [Herald of Ophthalmology]. 1997; (5): 35–39 (in Russian).
19. Maychuk D. Yu., Yani A. V. Oftalmoferon eye drops in the treatment of secondary dry eye. Proceedings of the *XII Rossiyskiy natsionalnyy kongress «Chelovek i lekarstvo»*. Moscow, 2005, 454 p. (in Russian).
20. Maychuk Yu. F. Current trends in the epidemiology and treatment of eye infections. *Okulist* [Oculist]. 2005; (74): 8–9 (in Russian).
21. Maychuk Yu. F. Pharmacotherapy of inflammatory eye diseases: yesterday, today, tomorrow. Proceedings of the *Conference «Current issues of inflammatory eye diseases»*. Moscow, 2002, pp. 7–17 (in Russian).
22. Manshikov V. V. *Laboratory methods of studies in the clinic*. Moscow, Medicina, 1987, pp. 310–311 (in Russian).
23. Maychuk Yu. F., Guliava M. G., Kazachanko M. A., Tokarev D. A., Shchipanova A. I., Yani A. V. *Methods to improve the effectiveness of interferon in the treatment of herpetic and adenoviral eye diseases*. Moscow, 2004, 256 p. (in Russian).
24. Nosik N. N., Stahanov V. M. Laboratory diagnosis of viral infections. *Laboratornaya diagnostika* [Laboratory diagnosis]. 2000; (2): 1–11 (in Russian).
25. Maychuk Yu. F., Shchipanova A. I., Kazachanko M. A., Yani A. V., Gaponiyuk P. Ya. Oftalmoferon as a mean of cytokine therapy of viral eye diseases. Proceedings of the *Konferentsiya «Oftalmoimmunologiya, itogi i perspektivy»*, Moscow, 2007, pp. 185–188 (in Russian).
26. Petrunya A. M., Valid Za'al Ta'amrah. Effectiveness of amizone and vilozen in the treatment of patients with adenoviral conjunctivitis. Proceedings of the *X Z'yizd oftalmologiv Ukrayini*. Odesa, 2002, p. 50 (in Russian).
27. Yegorov A. A. *Rational pharmacotherapy in ophthalmology*. Moscow, Litera, 2004, 954 p. (in Russian).
28. Shostakovich-Koratskaya L. R., Mavrutenkov V. V., Bratus A. V., Mavrutenkova T. V. *Polymerase chain reaction: principles and practical recommendations for the use in clinical practice physician*. Dnepropetrovsk, 2002, 40 p. (in Russian).
29. Yani A. V., Maychuk D. Yu. Pharmacotherapy in the prevention of the dry eye syndrome with adenoviral keratoconjunctivitis. Proceedings of the *IX Rossiyskiy natsionalnyy kongress «Chelovek i lekarstvo»*. Moscow, 2002, 537 p. (in Russian).
30. Finly S. N. *Normal microorganisms of the human body*. New York, 1974, 346 p.
31. Fiorini G., Chianese R. Bacillus subtilis selectively stimulates the synthesis of membrane bound and secreted IgA. *Chimioterapia*. 1985; (4): 310–315.
32. Fuller R. *History and development of probiotics. Probiotics. The scientific basis*. London, Chapman & Hall, 1992, pp. 1–9.
33. 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, pp. 3–12.

-
34. Goldin B. R., Gorbach S. L. *Probiotics for humans. Probiotics. The scientific basis*. London, Chapman and Hall, 1992, pp. 355–376.
 35. Kaufman H. E. Treatment of viral diseases of cornea and external eye. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2000; (19): 69–85.
 36. Sumbursky R., Tauber S., Schirra F. The RPS Adeno-Detector for diagnosis of adenoviral conjunctivitis. *Ophthalmology*. 2006; (10): 1758–1764.
 37. Wadell G. Molecular epidemiology of human adenoviruses. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 1999; (110): 191–220.

Рецензент: Веселовська З. Ф., д-р мед. наук, професор
Стаття надійшла в редакцію 21.04.2015 р.