

УДК 617.723–002:616.523:616–097–07

## Роль комплексного иммуноферментного тестирования в диагностике увеитов на фоне герпетической инфекции

С. Р. Меджидова, канд. мед. наук

Национальный Центр  
Офтальмологии им. акад.  
З. Алиевой; Баку (Азербайджан)

E-mail: sabmed@rambler.ru;  
sabinamedjidova@gmail.com

**Вступ.** При рецидивуючих увеїтах встановлення етіологічної ролі герпетичної інфекції має велике значення для вибору адекватного лікування.

**Мета:** оцінка результатів комплексного імуноферментного тестування пацієнтів з увеїтами на фоні герпетичної інфекції в динаміці лікування.

**Матеріал і методи.** В сироватці крові 74 пацієнтів з увеїтами визначали рівень антитіл проти вірусу простого герпеса I і II типів (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG), рівень антитіл класу IgG до «ранніх» вірусних антигенів і ступінь авідності специфічних IgG — антитіл до вірусу простого герпеса I і II типів.

**Результати.** Найчастішою причиною увеїтів була герпесвірусна інфекція — 25,7 %. В 74,3 % випадків вірус простого герпеса виконував тригерну роль. Зареєстровані три види специфічного імунітету: 1) у 27 пацієнтів — значне підвищення рівня анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG та антитіл класу IgG до не структурних «ранніх» антигенів ( $p < 0,01$ ); індекс авідності  $> 50$  %; 2) 35 пацієнтів — рівень анти- HSV-IgG і антитіл класу IgG до «ранніх» антигенів був ще вище ( $p < 0,001$ ): індекс авідності  $> 50$  %; 3) 12 пацієнтів — на фоні високого індекса авідності вміст антитіл класу IgG був незначно підвищеним ( $p < 0,05$ ). Третій тип імунної відповіді — прояв імунологічної толерантності організму, що клінічно виражалось найбільш тяжким перебігом запального процесу.

**Висновок.** Комплексне імуноферментне тестування пацієнтів з увеїтами на фоні герпетичної інфекції дозволяє вивчити активність запального процесу та дає можливість визначити патогенетично обґрунтовану схему корекції.

**Ключові слова:** увеїти, вірус простого герпеса, імуноферментне тестування

**Ключевые слова:** увеиты, вирус простого герпеса, иммуноферментное тестирование

## Role of the complex enzyme immunoassay testing in diagnosing uveitis in the presence of herpetic infection

S. R. Medjidova, Candidate of Medical Science

Acad. Z. Alieva National Center  
of Ophthalmology, Baku, Azerbaijan

E-mail: sabmed@rambler.ru;  
sabinamedjidova@gmail.com

**Background:** In recurrent uveitis, establishing whether any herpetic infection has played an etiological or triggering role in the disease is important for selecting the appropriate treatment.

**Purpose:** To assess the results of complex enzyme immunoassay testing (CEIAT) performed for patients with both uveitis and herpes simplex virus (HSV) infection in the process of treatment.

**Materials and Methods:** In 73 uveitis patients, the CEIAT was used to determine serum levels of anti-HSV-IgM and anti-HSV-IgG antibodies (Ab) to herpes simplex virus type 1 and type 2 (HSV1&2), IgG class Ab to nonstructural early viral antigens of HSV1&2, and the avidity of specific IgG Ab to HSV1&2.

**Results:** The most common etiology of uveitis was herpetic infection (25.7 %). In 74.3 % of cases, HSV played a triggering role. The following three types of specific immunity were registered: (1) significantly ( $p < 0.01$ ) increased levels of anti-HSV IgM and anti-HSV-IgG Ab and IgG class Ab to nonstructural early viral antigens, with the avidity index (AI) values exceeding 50 % (27 patients), (2) the most increased ( $p < 0.001$ ) levels of anti-HSV-IgG Ab and IgG class Ab to nonstructural early viral antigens, with the AI values exceeding 50 % (35 patients), and (3) only the level of IgG class Ab to nonstructural early viral antigens is slightly increased

**Key words:** uveitis, herpes simplex virus, complex enzyme immunoassay testing.

**Введение.** Инфицированность и заболеваемость герпесвирусной инфекцией в мире возрастает из года в год. Ею инфицировано около 80–90 % населения земного шара. Вирус герпеса отличается многообразием клинических проявлений, распространением всевозможными путями передачи, иницированием хронического патологического процесса с постоянными обострениями [4]. Учитывая медико-социальный характер глобализации проблемы инфицирования герпесвирусной инфекцией, Европейское региональное бюро ВОЗ относит её в группу заболеваний, определяющих будущее инфекционной патологии в текущем столетии.

Инфицирование вирусом простого герпеса (ВПГ, HSV) происходит зачастую в раннем детстве, далее он может сохраняться в организме в латентной форме на протяжении всей жизни. Реактивация происходит под влиянием разнообразных экзогенных и эндогенных факторов, приводящих к срыву в иммунной системе защитных сил организма [6].

При воспалительной офтальмопатологии вирусы группы герпеса могут играть роль как этиологического фактора поражения глаз — офтальмогерпес, так и выполнять триггерную роль в рецидивировании воспалительного процесса в глазу — герпесассоциированная офтальмопатология. Длительная репликативная активность герпес-вирусов в тканях пораженных органов является одним из факторов риска рецидивирования герпетической болезни [1]. Этиологическая диагностика воспалительной патологии переднего отрезка глазного яблока, вызванная ВПГ при отсутствии другой смешанной инфекции, зачастую не вызывает затруднений у практикующего офтальмолога [8]. Но при срединных и задних рецидивирующих увеитах установление этиологической или триггерной роли герпетической инфекции имеет большое значение для выбора адекватного комплекса лечения таких пациентов. Это также обусловлено большим числом литературных сведений о наличии выраженного специфического противогерпетического гуморального иммунитета при увеитах на фоне системных и синдромных заболеваний [5,7]. В таких случаях тактика ведения пациентов требует более тонкого подхода в оптимальном выборе необходимых лекарственных средств [2,9].

**Целью** исследования была оценка результатов комплексного иммуноферментного тестирования

( $p < 0.05$ ), with high AI values (12 patients). The third type of immune response was as a manifestation of the immune tolerance of the human body, with the most clinically severe course of the inflammatory process.

**Conclusion:** In uveitis in the presence of HSV infection, the results of the CEIAT provide the practitioner an opportunity to investigate the activity of inflammatory process and define a pathogenetically sound scheme to correct the alterations revealed.

пациентов с увеитами на фоне герпетической инфекции в динамике проводимого лечения.

### Материал и методы

Клинический материал исследования — 74 пациента с увеитами на фоне герпетической инфекции. Возраст — 21–57 лет. Основная доля пациентов (58 больных, 78,4 %) — в возрасте 24–49 лет. Мужчин — 41, женщин — 33. Используются методы офтальмологического и лабораторного обследования. Офтальмологическое обследование: сбор анамнеза, визометрия, рефрактометрия, тонометрия, периметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия глазного дна, ультразвуковое обследование органа зрения (А- и В- сканирование), оптическая когерентная томография (ОКТ) и флюоресцентная ангиография глазного дна (ФАГ) при прозрачности преломляющих сред.

В данной статье мы будем ссылаться на данные проекта (Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Rproject), разработанного тремя крупными международными организациями по изучению патогенеза, разработке новых методов диагностики и лечения увеитов, а также внедрению профилактических мер для предупреждения осложнений, приводящих к слепоте: American Uveitis Society, International Uveitis Study Group (IUSG), International Ocular Inflammation Society.

Всем пациентам до начала лечения и через месяц после клинического выздоровления проводилось комплексное лабораторное обследование в нескольких целях: определить этиологию заболевания, исследовать наличие аллергической сенсибилизации и ассоциированной вирусной инфекции, оценить состояние иммунного статуса в процессе проводимого лечения, наметить сроки следующего обследования. С этой целью проводились: общий анализ крови и мочи, определение в крови уровня глюкозы, С-реактивного белка, ревматоидного фактора, антистрептолизина, фибриногена, малая коагулография, серологические реакции на различные инфекции, оценка иммунного статуса, показатели аллергической гиперсенсибилизации немедленного типа (total IgE), наличие антиядерных антител (ANA) и антител к миелопероксидазе и протеиназе-3 (MPO-ANCA, PR3-ANCA). Контрольными показателями были значения, указанные в инструкциях наборов.

Наряду с вышеуказанными методами, учитывая важную триггерную роль герпетической инфекции, всем пациентам проводилось комплексное иммуноферментное тестирование герпетической инфекции. В сыворотке крови с помощью современных иммуноферментных тест-систем (ELISA) определяли уровень специфических антител против ВПГ I и II типов (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG, Euroimmun, Germany), уровень антител класса IgG к неструктурным «ранним» вирусным антигенам и степень avidности специфических IgG-антител к ВПГ I и II типов.

В качестве маркера реактивации вирусов герпеса исследовали уровень антител класса IgG к неструктурным «ранним» вирусным антигенам. Данный метод является более информативным методом оценки активизации хронической инфекции в начале заболевания, так как выявляет сывороточные антитела класса IgG к «ранним» регуляторным неструктурным антигенам этих вирусов [3].

Следуя инструкции производителя, сыворотки подвергали твердофазному иммуноферментному анализу (ЗАО «Биосервис», РФ). На дне лунок 96-луночных планшетов адсорбированы очищенные рекомбинантные полипептиды — аналоги неструктурных вирусных белков: основного раннего ДНК-связывающего белка ВПГ1 и ВПГ2, а также контрольный антиген сравнения — синтезированный в клетках E.coli полипептид, не содержащий антигенные детерминанты вирусов герпеса.

Исследуемые сыворотки разводили (1:10) и добавляли в лунки планшета (по одной на каждый антиген). Далее инкубировали в течение 60 минут при температуре 37°С. При этом имеющиеся в крови вирусспецифические антитела образуют иммунные комплексы с антигенами, сорбированными на дне лунок. После отсасывания жидкости и трехкратного отмывания от несвязавшихся антител в лунки вносили конъюгат антивидовых антител с пероксидазой хрена, определяющий образование специфических иммунных комплексов на твердой фазе. Опять инкубация на 60 минут при температуре 37°С. Далее планшет отмывали от несвязавшейся части конъюгата, в лунки добавляли раствор хромогена, окрашивающий образовавшийся комплекс, выдерживали планшет 15 минут в темном месте при комнатной температуре и добавляли стоп-реагент. Интенсивность окрашивания раствора в лунках измеряли спектрофотометром как величину оптического поглощения (ОП) при 492 нм. Величина ОП в каждой лунке пропорциональна исследуемой концентрации антител к неструктурным вирусным антигенам в образце.

Количественный показатель для каждой сыворотки оценивался как разница между величиной ОП исследуемой сыворотки с антигенами вирусов герпеса и контрольным антигеном ( $\Delta ОП = ОП с вирусным антигеном - ОП с контрольным антигеном$ ). Значения  $\Delta ОП$  исследуемых сывороток выше 0,350 принимаются за положительные (т.е. в крови присутствуют серологические маркеры активности вирусов герпеса).

Оценивалась также степень avidности специфических IgG-антител к вирусу простого герпеса I и II типов (набор реагентов «ИФА-антиВПГ-1+2-IgG-avidность», ЗАО «ЭКОлаб», РФ). Термин avidность (лат. — avidity) характеризует прочность связи специфических антител с соответствующими антигенами (определяется числом связывающихся участков и силой связывания). В процессе формирования иммунного ответа на проникновение инфекционного агента стимулированный клон лимфоцитов сначала вырабатывает специфические IgM-антитела, а позже и специфические IgG-антитела. IgG-антитела на ранних этапах обладают низкой avidностью. Затем (это могут быть недели или месяцы) синтезируются высокоавидные IgG-антитела, более прочно связывающиеся с соответствующими антигенами и, соответственно, более надежно их элиминирующие. Высокая avidность специфических IgG-антител позволяет исключить недавнее первичное инфицирование. Определение индекса avidности (ИА) IgG к ВПГ I и II типа позволяет уточнить сроки инфицирования и дифференцировать первичную герпетическую инфекцию от обострения хрониче-

ской или латентно текущей инфекции. Принцип действия набора основан на связывании видоспецифических иммуноглобулинов класса G с антигеном соответствующего возбудителя, сорбированным на поверхности лунок полистиролового планшета. Под действием диссоциирующего раствора комплексы из антигена возбудителя и низкоавидных видоспецифических IgG диссоциируют; степень диссоциации зависит от avidности IgG к антигену возбудителя. Недиссоциированные комплексы связываются с конъюгатом — антителами против IgG человека, меченными пероксидазой хрена. Далее, после добавления индикаторного раствора, в результате ферментативной реакции реакционная смесь в лунках планшета окрашивается пропорционально концентрации видоспецифических антител класса G, связанных с конъюгатом. Реакция останавливается добавлением стоп-реагента. Интенсивность окрашивания (оптическая плотность) регистрируется с помощью спектрофотометра. ИА рассчитывается по формуле:  $ИА = (ОП_{обр} + ДР / ОП_{обр} + ФСБ - Т) * 100 \%$ , где  $ОП_{обр} + ДР$  — оптическая плотность в лунках с диссоциирующим раствором,  $ОП_{обр} + ФСБ - Т$  — оптическая плотность в лунках с 25-кратным концентратом фосфатно-солевого буферного раствора с твином. При интерпретации результатов значения ИА: <45 % — низкоавидные, 45–50 % — среднеавидные, >50 % — высокоавидные.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Excel-2007. Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических, минимальных и максимальных значений выборки. Достоверность полученных результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

### Результаты

Согласно международной классификации увеитов по преимущественной локализации поражения (SUN Rproject), у обследованных пациентов было зарегистрировано четыре вида увеитов: передний — у 39 (52,7 %), срединный — у 6 (8,1 %), задний — у 20 (27 %) и панuveит — у 9 (12,2 %) (рис. 1).

Как видно, наибольшую подгруппу составили пациенты с передним увеитом. У 21 пациента отмечался двусторонний (28,4 %), у 53 — односторонний увеит (71,6 %). По характеру течения заболева-

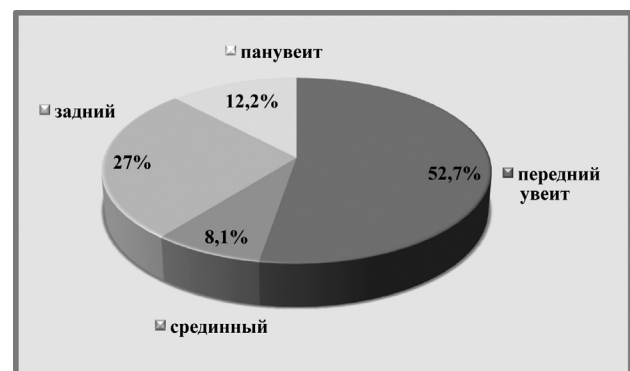


Рис. 1. Распределение пациентов с увеальной патологией на фоне герпетической инфекции по клинко-анатомическому признаку, (n=74).

ния: у 28 пациентов (37,8 %) — благоприятное; у 46 (62,2 %) — хроническое рецидивирующее (частота рецидивов — 2–3 раза с интервалом 6 месяцев — 1,5 года). По активности и форме проявления воспалительного процесса: у 34 пациентов (45,9 %) отмечался острый воспалительный процесс сосудистой оболочки, у 40 (54,1 %) — подострый.

Вследствие сравнительного анализа причин поражения сосудистой оболочки в обследуемой группе, этиологическая роль герпесвирусной инфекции была отмечена в 19 случаях из 74 (25,7 %). В таблице 1 представлены результаты этиологической диагностики воспаления сосудистой оболочки в остальных 55 случаях (74,3 %), при которых высокий титр противовирусных антител выявлялся наряду с основным заболеванием. В данных случаях вирусная инфекция создавала неблагоприятный фон в течении заболевания и могла играть триггерную роль в рецидивировании воспалительного процесса в глазу.

Как видно из результатов этиологического анализа, наиболее частой нозологической причиной возникновения увеитов была герпесвирусная инфекция (25,7 %). Но триггерная роль герпесвирусной инфекции при аутоиммунных и системных заболеваниях (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, болезнь Бехчета, синдром Фогта-Коянаги-Харада), требующих применения иммуносупрессивной терапии (кортикостероиды,

цитостатики), создаёт определённые трудности в лечении таких пациентов.

Поэтому было проведено расширенное, описанное выше иммуноферментное тестирование динамики серологических изменений противогерпетического иммунитета у данных пациентов. Было зарегистрировано три вида специфического гуморального иммунитета среди обследованных (табл. 2): 1) у 27 пациентов (36,5 %) значимое повышение ( $p < 0,01$ ) уровня анти-HSV-IgM ( $1,68 \pm 0,09$  усл.ед.), анти-HSV-IgG ( $1,89 \pm 0,02$  усл.ед.) и антител класса IgG к неструктурным «ранним» антигенам ( $1,37 \pm 0,04$  усл.ед.), ИА выше 50 % ( $79,9 \pm 3,12$  %), 2) у 35 пациентов (47,3 %) уровень анти-HSV-IgM антител не превышал значимо ( $p > 0,05$ ) нормативных показателей ( $0,34 \pm 0,12$  усл.ед.), уровень анти-HSV-IgG ( $2,45 \pm 0,21$  усл.ед.) и антител класса IgG к неструктурным «ранним» антигенам был значительно выше ( $p < 0,001$ ) критических значений ( $1,96 \pm 0,01$  усл.ед.), ИА выше 50 % ( $67,2 \pm 1,23$  %), 3) у 12 пациентов (16,2 %) уровень сывороточных антител анти-HSV-IgM ( $0,64 \pm 0,03$  усл.ед.) не превышал значимо нормативных показателей ( $p > 0,05$ ), уровень анти-HSV-IgG регистрировался в серой зоне ( $0,97 \pm 0,03$  усл.ед.), в то время как содержание антител класса IgG к неструктурным «ранним» антигенам оказалось незначительно повышенным ( $0,77 \pm 0,11$  усл.ед.,  $p < 0,05$ ), свидетельствуя о реактивации герпетической инфекции на фоне высокого ИА ( $63,7 \pm 2,43$  %).

Первые два вида иммунного ответа свидетельствовали об обострении перенесенной ранее герпетической инфекции, в то время как в первой подгруппе отмечался наиболее благоприятный тип клинического течения воспалительного процесса со средней продолжительностью 10–14 дней, во второй более затяжной — 13–18 дней. Третий тип иммунного ответа можно интерпретировать как нежелательное проявление своего рода иммунологической толерантности организма, проявившейся клинически наиболее тяжёлым течением воспалительного процесса со средней продолжительностью 20–27 дней. Этот тип иммунного ответа был зарегистрирован у 2 пациентов с герпетическим увеитом, 3 — с ревматоидным артритом, 2 — с анкилозирующим спондилоартритом, 3 — болезнью Бехчета, 1 — с сахарным диабетом, 1 — с синдромом Фогта-Коянаги-Харада

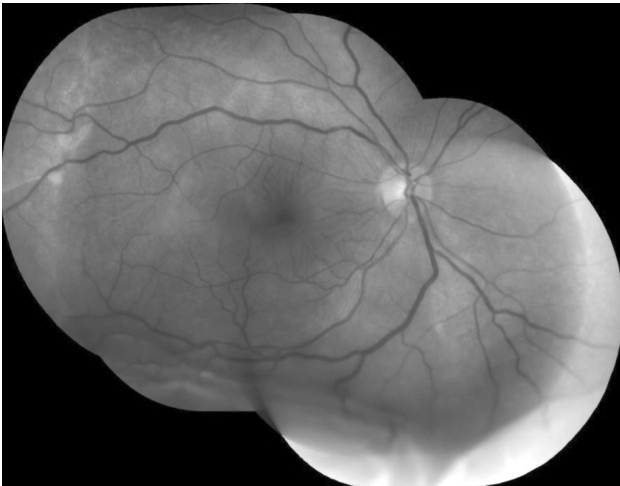
**Таблица 1.** Распределение пациентов с увеальной патологией по этиологическому признаку, (n=74).

Этиология	Количество пациентов	В %
Герпесвирусная инфекция	19	25,7
Ревматоидный артрит	11	14,9
Реактивный артрит	10	13,5
Токсоплазмоз	9	12,2
Анкилозирующий спондилоартрит	7	9,5
Болезнь Бехчета	5	6,8
Посттравматический	4	5,4
Сахарный диабет	3	4
Бруцеллёз	3	4
Туберкулёз	2	2,6
Синдром Фогта-Коянаги-Харада	1	1,4

**Таблица 2.** Результаты регистрации различных видов специфического противогерпетического гуморального иммунитета у пациентов с увеитами, (M±m)

Подгруппы, число пациентов	Среднее значение анти-HSV-IgM, в у.е.	Среднее значение анти-HSV-IgG, в у.е.	Среднее значение IgG к «ранним» антигенам, в у.е.	Среднее значение ИА, %
I, n = 27	$1,68 \pm 0,09^{**}$	$1,89 \pm 0,02^{**}$	$1,37 \pm 0,04^{**}$	$79,9 \pm 3,12$
II, n = 35	$0,34 \pm 0,12$	$2,45 \pm 0,21^{***}$	$1,96 \pm 0,01^{***}$	$67,2 \pm 1,23$
III, n = 12	$0,64 \pm 0,03$	$0,97 \pm 0,03$	$0,77 \pm 0,11^*$	$63,7 \pm 2,43$

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольными показателями: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$



**Рис. 2.** Фото глазного дна пациентки А. Ф., с синдромом Фогта-Конаяги-Харада, экссудативная отслойка сетчатки, при поступлении уровень антител анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG против ВПГ I и II типов — 0,79 и 0,99 у.е. соответственно, антител класса IgG к неструктурным антигенам ВПГ I и ВПГ2—0,85 у.е., ИА IgG-антител к ВПГ I и II типов — 65 %.



**Рис. 3.** Фото глазного дна пациентки А. Ф., с синдромом Фогта-Конаяги-Харада, через месяц после лечения, уровень антител анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG против ВПГ I и II типов — 0,65 и 1,85 у.е. соответственно, антител класса IgG к неструктурным антигенам ВПГ I и ВПГ2—0,41 у.е., ИА IgG-антител к ВПГ I и II типов — 82 %.

(рис. 2, 3). Таким пациентам в стадии ремиссии подключалось к основному лечению иммуномодулирующее ч (иммунофан 1,0 внутримышечно через день, 10 инъекций на курс лечения). Через месяц после лечения во всех трёх группах отмечался повышенный относительно критических значений индекс avidности ( $73,4 \pm 3,51$  %,  $p < 0,01$ ) и уровень сывороточных анти-HSV-IgG антител ( $1,79 \pm 0,41$  усл.ед.,  $p < 0,01$ ).

### Выводы

1. Герпетическая вирусная инфекция при увеитах наряду с «этиологической», может играть и «триггерную» роль, отягощая течение основного заболевания.

2. Комплексное иммуноферментное тестирование (определение уровня специфических антител

анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG против ВПГ I и II типов, антител класса IgG к неструктурным антигенам ВПГ I и ВПГ2, степени avidности специфических IgG-антител к ВПГ I и II типов) у пациентов с увеитами на фоне герпетической инфекции позволяет изучить активность воспалительного процесса, провести сравнительный анализ клинико-иммунологических показателей его активности и иммунного реагирования в период ремиссии и при обострении.

3. Результаты комплексного иммуноферментного тестирования герпетической инфекции при увеитах предоставляют практикующему врачу возможность определить патогенетически обоснованную схему коррекции выявленных нарушений, облегчая выбор необходимых препаратов в тяжёлых случаях терапии системных и аутоиммунных заболеваний.

### Литература

1. Долгих Т. И. Современные возможности лабораторной диагностики инфекционных заболеваний (методы, алгоритмы, интерпретация результатов) / Пособие для врачей. — Омск, 2005., — 40 с.
2. Дроздова Е. А., Тарасова Л. Н. Диагностика и лечение увеита при ревматических заболеваниях / Учебное пособие. — М., 2012. — 95 с.
3. Кричевская Г. И., Майчук Ю. Ф., Вахова Е. С. Способ прогнозирования риска рецидивирования герпесассоциированных заболеваний глаз / Патент от 02.11.2007.
4. Кускова Т. К., Белова Е. Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе / Лечащий Врач. 2004. — № 5.
5. Мальчиков И. А. Значение вирусных инфекций в патологии, связанной с нарушениями противоинфекционной защиты, и методы их выявления: автореф. дис.... докт. мед. наук, Екатеринбург, 2007. — 47 с.
6. Обухова О. О. Патогенетические особенности воспаления и методы его коррекции при ремиссии и обострении хронической герпетической инфекции: автореф. дис.... докт. мед. наук, Новосибирск, 2009. — 32 с.
7. Сафина А. З. Роль герпесвирусов, микоплазм, хламидий при ревматоидном артрите и лечение циклоферном / Дис.... канд. мед. наук. — Уфа, 2004. — 101 с.
8. Рустамова Н. М. Дифференциальная диагностика увеитов различного генеза: автореф. дис.... канд. мед. наук. — Баку, 2000. — 20 с.
9. Rougier M. B., Isber R., Colin J. et al. The treatment of refractory uveitis with human intravenous immunoglobulin // Ophthalmic Research. — 2001. — Vol. 33. — № 5. — P.73.

Поступила 19.12.2014

*References*

1. **Dolgikh TI.** [Potential of modern laboratory diagnostics for infectious diseases: methods, algorithms, and interpretation of the results]. Tutorial for physicians. Omsk: Omsk State Medical Academy; 2005. 40 p. Russian.
2. **Drozdova EA, Tarasova LN.** [Diagnostics and management of uveitis in rheumatic diseases]. Tutorial. Moscow; 2012. 95 p. Russian.
3. **Krichevskaja GI, Maichuk IuF, Vakhova ES.** [Method of prognosing the risk of recurrent ocular herpes-associated diseases]. Patent dated 02.11.2007. Russian.
4. **Kuskova TK, Belova EG.** [Current opinion on the *herpes virus family*]. *Lech Vrach.* 2004;(5):6–11. Russian.
5. **Mal'chikov IA.** [Importance of viral infections in a pathology related to altered protection against infection and methods of their detection]. Abstract of a Thesis for the Degree of Doctor of Medical Science. Ekaterinburg, 2007. 47 p. Russian.
6. **Obukhova OO.** [Pathogenetic features of inflammation and methods to correct inflammation in the quiescent and acute phases of chronic herpetic infection]. Abstract of a Thesis for the Degree of Doctor of Medical Science. Novosibirsk, 2009. 32 p. Russian.
7. **Safina AZ.** [Role of herpes viruses, mycoplasmas and chlamydia in *rheumatoid arthritis and treatment with cyclopheron*]. Thesis for the Degree of Candidate of Medical Science. Ufa, 2004. 101 p. Russian.
8. **Rustamova NM.** [Differential diagnosis of uveitis of various etiologies]. Abstract of a Thesis for the Degree of Candidate of Medical Science. Baku, 2000. 20 p.
9. **Rougier MB, Isber R, Colin J et al.** The treatment of refractory uveitis with human intravenous immunoglobulin. *Ophthalmic Res.* 2001;33(5):73.

Received 19.12.2014