

*М.А. Ковалевская, Е.К. Туровец, Е.А. Ныркова*

## **ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ С УЧЕТОМ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И СОСТОЯНИЯ ИНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА**

*ГБОУ ВПО ВГМА им.Н.Н. Бурденко Минздрава России*

**Резюме:** проанализированы клинические, офтальмологические и иммунологические данные четырех групп больных: 1 группа – 44 пациента с аденовирусным кератоконъюнктивитом; 2 группа – 25 пациентов с поверхностным герпетическим кератитом; 3 группа - 27 пациентов с глубоким герпетическим кератитом; 4 группа – 31 пациент с микст-инфекцией пациентов с ВИ органа зрения. Обоснован способ выбора патогенетически обусловленной тактики лечения вирусных заболеваний глаз, который учитывает клинические симптомы, данные объективного общего и офтальмологического обследования, а также исследование интерферонового статуса пациентов.

**Ключевые слова:** вирусные заболевания органа зрения, иммунологический статус, интерферон.

**Актуальность.** Одной из важнейших задач современной офтальмологии является борьба с вирусными заболеваниями глаз, среди которых ведущее место занимает офтальмогерпес, вызываемый вирусом простого герпеса. Герпетические кератиты представляют собой наиболее распространенные вирусные заболевания органа зрения, при этом они составляют около 80% всех воспалительных процессов роговицы. Свыше 90% всех герпетических поражений глаз представлено рецидивирующим офтальмогерпесом [5, 6, 7, 8, 10]. Обострение воспалительного процесса возникает после первой атаки в 25-33% случаев, а после второй – в 43-50% [4, 12, 16, 20]. Рецидивирующему течению герпес-вирусных заболеваний органа зрения способствуют нарушения общего и местного иммунитета [7]. Таким образом, помимо клинических проявлений, большое значение имеет состояние физиологической системы иммунного ответа (интерферонового статуса), что определяет прогноз и успешность индивидуальной направленной терапии.

Сложность терапии вирусных инфекций обусловливается развитием резистентности к лекарственным средствам, необходимостью использования подчас непростых схем комбинированной терапии из 3-4 препаратов, отсутствием в РФ средств противовирусного действия с расширенным спектром активности (Ганцикловир для местного применения), необходимостью замены данных препаратов средствами иммунологической направленности, которая не всегда патогенетически обоснована.

Все большее значение приобретают смешанные формы инфекции, при которых наблюдается взаимная стимуляция инфекционных агентов [2, 3, 9, 11, 13] и усиление токсического действия вирусов при одномоментной атаке на эпителий роговицы (аденовирус и вирус простого герпеса). При этом возникают новые клинические формы ВИ органа зрения – древовидный герпетический кератит и аденовирусный кератоконъюнктивит, которые требуют особого подхода к лечению.

**Материалы и методы.** Нами были детально проанализированы клинические, офтальмологические и иммунологические данные пациентов с ВИ органа зрения. В зависимости от клинических проявлений болезни были выделены четыре группы больных: 1 группа – 44 пациента с аденовирусным кератоконъюнктивитом; 2 группа – 25 пациентов с поверхностным герпетическим кератитом; 3 группа - 27 пациентов с глубоким герпетическим кератитом; 4 группа – 31 пациент с микст-инфекцией (аденовирусный кератоконъюнктивит + герпетический древовидный кератит).

Клиническое обследование включало обследование врача общей практики, инфекциониста, терапевта, отоларинголога, иммунолога. Кроме общепринятых обследований особое внимание уделялось специализированному офтальмологическому. Особое внимание уделялось исследованию переднего отрезка глаза: биомикроскопия (щелевые лампы «Opton», «CarlZeissJena») с использованием витальных красителей для окраски дефектов конъюнктивы и роговицы. Для диагностики вторичного (постинфекционного) синдрома сухого глаза проводились следующие пробы: проба Норна, проба Липкоф, проба Ширмера, окрашивание глазной поверхности витальными красителями [14, 15, 17, 18, 19, 20].

Проводилась регистрация рН отделяемого конъюнктивальной полости путем непрерывной электрохимической регистрации рН рН/mVметром HI 8314 с помощью стеклянного электрода HI 1083В фирмы Hanna instruments, Швейцария.

Оценка состояния интерферонового статуса. Исследование выполнено на базе независимой лаборатории ИНВИТРО и по стандартам выполнения соответствует требованиям нормативных документов ИСО 15189:2007 «Медицинские лаборатории. Особые требования к качеству и компетентности» (Medical Laboratories – Particular requirements for quality and competence (ISO 15189:2007). Сертификат соответствия ИСО 15189:2007 № РОСС RU.МКОО.К.000011, выдан ФГУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской продукции Росздравнадзора». Система менеджмента качества ИНВИТРО подтверждена сертификатом соответствия ГОСТ Р ИСО 9001-2001 (ИСО 9001-2000) № РОСС RU. ИК22.К00019.

Исследование проводилось по стандартной методике: определялся уровень продукции альфа-ИНФ, уровень продукции гамма-ИНФ, титр сывороточного ИНФ, уровень спонтанного ИНФ в реакции *in vitro* [1].

Выбор терапии основывался на совокупности клинических данных пациента: клинической формы ВИ органа зрения, состояния глазной поверхности, степени выраженности синдрома сухого глаза, кислотно-щелочного состояния конъюнктивы и роговицы и показателей интерферонового статуса. Алгоритмы терапии распределялись на следующие блоки: противовирусный блок (Ганцикловир, Валацикловир, Ацикловира); иммуномодулирующий блок (Офтальмоферон, Полудан, Глутоксим, Циклоспорин (Рестасис\*); противовоспалительный блок (Дикло-Ф, Индоколлир); репаративный блок (Вит-А-ПОС, Баларпан-Н); слезозаместительный блок (Систейн Ультра, Корнерегель, Видисик-гель, Вид-комод, Хилозар-комод).

Оценивалось состояние пациентов после проведенного лечения с учетом параметров интерферонового статуса.

\*Рестасис («Аллерган») – препарат циклоспорина 0,05% для местного применения в форме глазной эмульсии. Рекомендуемый режим применения препарата – два раза в день. Сроки нашего наблюдения за пациентами, использующими Рестасис – 3 месяца. Предполагается, что циклоспорин обладает иммуномодулирующей активностью. Являясь ингибитором фермента цитоплазмы клетки кальциневрина, циклоспорин приводит к снижению пролиферации Т-клеток и высвобождения провоспалительных цитокинов. Таким образом, циклоспорин является первым лекарственным препаратом, разработанным для лечения лежащего в основе синдрома «сухого глаза» воспаления [21].

**Результаты.** Детально изучены данные пациентов 4 групп. 1 группа - 44 пациента - аденовирусный кератоконъюнктивит. При обследовании пациентов данной группы выявлялся «мясной» отек конъюнктивы век и переходной складки обоих глаз, пленки у 32% (14) больных, множественные увеличенные фолликулы аденоидной ткани верхнего и нижнего век, а также снижающие остроту зрения субэпителиальные монетовидные инфильтраты в центре роговицы у 20,5% (19) пациентов. При оценке состояния интерферонового статуса были отмечены следующие изменения: уровень продукции альфа-ИНФ 320 Ед/мл и более, уровень продукции гамма-ИНФ 32 Ед/мл и более, титр сывороточного ИНФ менее 2 Ед/мл, уровень спонтанного ИНФ в реакции *in vitro* менее 2 Ед/мл. В лечение включались противовирусные, противовоспалительные, иммуномодулирующие, противомикробные, репаративные препараты и слезозаместители.

2 группа – 25 пациентов – древовидный герпетический кератит. У больных данной группы при биомикроскопии выявлялись эпителиальные инфильтраты роговицы, сгруппированные по типу ветки дерева и задерживающие краситель. Оценка состояния интерферонового статуса показала следующие результаты: уровень продукции альфа-ИНФ 160-319 Ед/мл, гамма-ИНФ 16-31 Ед/мл, сывороточного ИНФ 2 Ед/мл и более до 4 Ед/мл, уровень спонтанного ИНФ в реакции *in vitro* менее 2 Ед/мл. В лечение мы включали противовирусные, иммуномодулирующие, репаративные препараты и слезозаместители.

3 группа – 27 пациентов – глубокий герпетический кератит (дисковидный и метагерпетический). У 33% (9) больных данной группы при офтальмологическом обследовании выявлялся округлый очаг в роговице серовато-белого цвета с четкими контурами и интенсивно белым пятном в центре, отечная и утолщенная соответственно очагу роговица. У остальных 67% (18) пациентов определялась обширная метагерпетическая язва с ландкартообразными очертаниями, отечная и утолщенная вокруг язвы роговица. При исследовании интерферонового статуса пациентов данной группы были выявлены наиболее выраженные изменения: уровень продукции альфа-ИНФ 40-79 Ед/мл, гамма-ИНФ – 8-15 Ед/мл, титр сывороточного ИНФ – 4 Ед/мл и более до 8 Ед/мл, уровень спонтанного ИНФ в реакции *in vitro* менее

2 Ед/мл. В лечение включались противовирусные, иммуномодулирующие, репаративные препараты и слезозаместители.

4 группа – 31 пациент - микст-инфекция (аденовирусный кератоконъюнктивит + древовидный герпетический кератит). У пациентов данной группы определялись признаки 2 клинических форм: аденовирусного кератоконъюнктивита и древовидного герпетического кератита. Оценка состояния интерферонового статуса: уровень продукции альфа-ИНФ 80-159 Ед/мл, гамма-ИНФ – 16-31 Ед/мл, титр сывороточного ИНФ менее 2 Ед/мл, уровень спонтанного ИНФ в реакции *in vitro* менее 2 Ед/мл. Назначались противовоспалительные, иммуномодулирующие, противомикробные, репаративные средства и слезозаместители.

Проанализированы сроки эпителизации дефектов роговицы при использовании предложенного нами алгоритма лечения по сравнению с традиционной терапией.

В 1 группе пациентов эпителизация монетовидных инфильтратов роговицы наступала уже на 14-16 сутки, с 21 дня формировались рубцовые помутнения роговицы, а спустя месяц от начала заболевания развивался вторичный синдром сухого глаза. При традиционной терапии у таких пациентов частичная эпителизация дефектов отмечается лишь к 28 дню, а рубцовые помутнения формируются в сроки более 1 месяца.

Во 2 группе эпителизация древовидного инфильтрата роговицы наступала к 12 дню заболевания, рубцовое помутнение – к 14-16 дню, с 21 дня заболевания формировался вторичный синдром сухого глаза. Полное выздоровление наступало в срок более 1 месяца от начала заболевания. На фоне традиционного лечения больных с древовидным герпетическим кератитом частичная эпителизация наступает к 14 дню заболевания. На 21 день отмечается незначительное прокрашивание роговицы, которое исчезает к концу 4 недели. Полная эпителизация и вторичный синдром сухого глаза наступают спустя месяц и более от начала заболевания.

У пациентов 3 группы к 12 суткам поверхностный дефект роговицы полностью эпителизовался, к 14-16 суткам происходило уменьшение инфильтрации стромы и эпителизовался инфильтрат. На 21 день заболевания формировалось рубцовое помутнение роговицы с шероховатостью эпителия и выраженными проявлениями вторичного синдрома сухого глаза. В срок более 1 месяца сохранялись вторичный синдром сухого глаза и рубцовое помутнение роговицы. При традиционной терапии у подобных пациентов на 14 день заболевания определяется инфильтрат в строме роговицы и частичная эпителизация поверхностного дефекта роговицы, завершающаяся к 21 дню. Уменьшение инфильтрации стромы и эпителизация инфильтрата происходит к 28 дню. Спустя месяц и более от начала заболевания определяется рубцовое помутнение роговицы с шероховатостью поверхностного эпителия и выраженными проявлениями синдрома сухого глаза.

В 4 группе пациентов сроки развития изменений соответствовали таковым у пациентов 1 и 2 групп.

После проведенного лечения больных с ВИ органа зрения была произведена повторная оценка состояния интерферонового статуса, в результате которой выявлены положительные изменения: у пациентов 1 группы уровень продукции альфа-ИНФ составил 320 Ед/мл и более (1 степень недостаточности), уровень продукции гамма-ИНФ повысился до 64-128 Ед/мл (1 степень), титр сывороточного ИНФ менее 2 Ед/мл, уровень спонтанного ИНФ в реакции *in vitro* менее 2 Ед/мл. Во 2 группе все показатели системы интерферона нормализовались: уровень продукции альфа-ИНФ составил 640 Ед/мл и более, гамма-ИНФ 128 Ед/мл и более, титр сывороточного ИНФ менее 6 Ед/мл, спонтанного ИНФ в реакции *in vitro* - менее 2 Ед/мл. У пациентов 3 группы также отмечены заметные улучшения: уровень продукции альфа-ИНФ составил 320-640 Ед/мл (1 степень), гамма-ИНФ 128 Ед/мл и более (норма), титр сывороточного ИНФ менее 8 Ед/мл, спонтанного ИНФ в реакции *in vitro* - менее 2 Ед/мл. В 4 группе больных после проведенного лечения все показатели системы интерферона нормализовались: продукция альфа-ИНФ составил 640 Ед/мл и более, гамма-ИНФ 128 Ед/мл и более, титр сывороточного ИНФ менее 8 Ед/мл, спонтанного ИНФ в реакции *in vitro* - менее 2 Ед/мл.

**Выводы.** Таким образом, способ выбора патогенетически обусловленной тактики лечения вирусных заболеваний глаз включает учет клинических симптомов, данных объективного общего и офтальмологического обследования, а также исследование интерферонового статуса пациентов.

Так, при выявлении клинических признаков аденовирусной инфекции органа зрения и соответствующих изменений интерферонового статуса (уровня продукции альфа-ИНФ 320 Ед/мл и более, гамма-ИНФ 32 Ед/мл и более, титра сывороточного ИНФ менее 2 Ед/мл, спонтанного ИНФ в реакции *in vitro* менее 2 Ед/мл), делался вывод о наличии аденовирусного кератоконъюнктивита. В лечение на первой неделе включались противовирусные, иммуномодулирующие и противовоспалительные препараты. На второй неделе в качестве иммуномодулирующего препарата использовали инстилляции Циклоспорина (Рестасис) - 2 раза в день. Назначались также слезозаместители и противомикробные препараты. На третьей неделе лечения пациенты принимали репаративные средства и слезозаместители. На четвертой - Рестасис (иммуномодулятор для устранения синдрома сухого глаза).

При выявлении характерных эпителиальных инфильтратов роговицы, сгруппированных по типу ветки дерева, уровне продукции альфа-ИНФ 160-319 Ед/мл, гамма-ИНФ 16-31 Ед/мл, сывороточного ИНФ 2 Ед/мл и более до 4 Ед/мл, уровне спонтанного ИНФ в реакции *in vitro* менее 2 Ед/мл мы делали вывод о наличии древовидного герпетического кератита. На первой неделе лечения проводилась противовирусная, иммуномодулирующая и слезозаместительная терапия. На второй неделе лечения больные получали иммуномодулятор Рестасис и репаративные препараты.

Наличие инфильтрата в строме роговицы - округлый очаг серовато-белого цвета с четкими контурами и интенсивно белым пятном в центре, отечная и утолщенная

соответственно очагу рогавица, при уровне продукции альфа-ИНФ 40-79 Ед/мл, гамма-ИНФ – 8-15 Ед/мл, титре сывороточного ИНФ - 4 Ед/мл и более до 8 Ед/мл, уровне спонтанного ИНФ в реакции *in vitro* менее 2 Ед/мл, указывали на наличие глубокого герпетического дисковидного кератита. При выявлении обширной метагерпетической язвы с ландшафтообразными очертаниями, отечной и утолщенной вокруг язвы роговицей, а также при уровне продукции альфа-ИНФ 40-79 Ед/мл, гамма-ИНФ – 8-15 Ед/мл, титре сывороточного ИНФ – 4 Ед/мл и более до 8 Ед/мл, уровне спонтанного ИНФ в реакции *in vitro* менее 2 Ед/мл, мы делали заключение о наличии метагерпетического кератита. На первой неделе лечения пациенты принимали противовирусные, иммуномодулирующие средства и слезозаместители. На второй и третьей неделях лечения использовали Рестасис – инстилляции 2 раза в день, репаративные препараты и слезозаместители. На четвертой неделе лечения – иммуномодулятор Рестасис - инстилляции 2 раза в день для устранения синдрома сухого глаза.

При выявлении признаков 2 клинических форм: аденовирусного кератоконъюнктивита и древовидного герпетического кератита, - а также уровня продукции альфа-ИНФ 80-159 Ед/мл, гамма-ИНФ – 16-31 Ед/мл, титра сывороточного ИНФ - менее 2 Ед/мл, уровня спонтанного ИНФ в реакции *in vitro* - менее 2 Ед/мл делался вывод о наличии у пациента микст-инфекции - аденовирусного кератоконъюнктивита и древовидного герпетического кератита. На первой неделе лечения назначались противовирусные, иммуномодулирующие, противовоспалительные препараты и слезозаместители. На второй неделе лечения использовали инстилляции Циклоспорина А (Рестасис) – 2 раза в день, слезозаместители и противомикробные препараты. На третьей неделе лечения пациентам назначались репаративные средства и слезозаместители. На четвертой неделе лечения – иммуномодулятор Рестасис для устранения синдрома сухого глаза.

### ***Литература***

1. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. - М.: Медицина, 1996. - 240 с.
2. Калибердина А.Ф., Теплинская Л.Е., Розанова Е.Б. Случаи герпетических и цитомегаловирусных поражений глаз // Вестн. Офтальмологии. - 2003. - № 6. - С. 43.
3. Кански ДД. Клиническая офтальмология. - М., 2006. - С. 110 -115.
4. Каримова М.Х., Бахритдинова Ф.А. Зависимость клинических проявлений воспалительных заболеваний глаз от некоторых индивидуальных особенностей организма // Актуальные вопросы офтальмологии: Материалы юбил. Всерос. научно-прак. конф. – М., 2000. – Ч.2. – С.6-27.
5. Каспаров А.А. Офтальмогерпес. - М.: Медицина, 1994. - 224 с.
6. Львов Н.Д. и др. Сопоставление результатов анализа клинических материалов гинекологического, офтальмологического и стоматологического профилей набором экспресс-методов диагностики герпесвирусной инфекции // Вопр. вирусологии. - 1991. - № 4. - С. 315-318.
7. Майчук Ю.Ф. Вирусные заболевания глаз. - М.: Медицина, 1981. - 272 с.
8. Майчук Ю.Ф. Основы диспансеризации больных с тяжелым рецидивирующим офтальмогерпесом: Метод, рекомендации. – М., 1988. - 16 с.

9. Майчук Ю.Ф. Герпесвирусные заболевания глаз // Неизвестная эпидемия: герпес. – Смоленск, 1997. – С. 62-74.
10. Максимов В.Ю., Дмитриева О.Г., Евсеев С.Ю. Диагностика и лечение увеитов герпесвирусной и хламидийной этиологии // РМЖ. – 2003. – Т.4. - №4.
11. Манойлова И.К., Акмеева М.И., Богданва Т.Ю., Смоленская И.И. особенности течения герпетического кератита и кератоувеита у лиц пожилого возраста // Ерошевские чтения: Тез. Всерос. научно-практ. конф. – Самара, 1997. – С. 212-213.
12. Меморандум-диагностика герпесвирусных инфекций человека: меморандум совещания ВОЗ // Бюл. ВОЗ. – 1991. – Т.69. - №3. – С. 11-18.
13. Суров А.В. Клинические особенности герпесвирусных поражений глаз // Омский науч. Вестн. - 2005. - № 4 (33). – С. 132-133.
14. Abelson M, Ousler G, Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. // Adv Exp Med Biol. - 2002. – Vol. 506 (Part B). – P. 1121-1125.
15. Höh H, Schirra F, Kienecker C, Ruprecht KW. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF): a definite diagnostic sign of dry eye. // Ophthalmologie. – 1995. – Vol. 92. – P. 802-808.
16. Kaufman H.E., Rayfield M.A. Viral conjunctivitis and keratitis // The Cornea. Ed. By H.E. Kaufman. – Churchill Livingstone, 1988. – P. 299-331.
17. Lemp M.A., Dohlman C.H., Holly F.J. Corneal desiccation despite normal tear volume. // Ann Ophthalmol. – 1970. – Vol. 284. – P. 258-261.
18. Marquardt R, Stodtmeiser R, Christ T. Modification of tear film break-up time test for increased reliability // in Holly FJ, ed. The Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear. Lubbock, Texas: Dry Eye Institute. – 1986. – P. 57-63.
19. Meller D, Tseng SCG. Conjunctivochalasis: Literature review and possible pathophysiology. // Surv Ophthalmol. – 1998. – Vol. 43. – P. 225-232.
20. Mullins C.D., Ogilvie S. Emerging standardization in pharmacoeconomics (comment) // Clin. Therap. – 1998. - № 6. – P. 194-202.
21. William H Rider III et al. Ciclosporin use in dry eye disease patients. // Expert Opinion Pharmacother. – 2008. – 9 (17). – P. 3-12.

*MA Kovalevskaya, EG Turovets, EA Nyrkova*

**CHOICE OF TACTICS OF TREATMENT OF VIRAL DISEASES OF THE EYE,  
TAKING INTO ACCOUNT THE STATE CLINICAL MANIFESTATIONS AND  
INTERFERON STATUS**

*Medical University VGMA im.N.N. Burdenko*

**Abstract:** clinical analyzes, ophthalmology and immunological data of the four groups of patients: Group 1 - 44 patients with adenovirus keratoconjunctivitis; Group 2 - 25 patients with superficial herpetic keratitis; Group 3 - 27 patients with deep herpetic keratitis; 4 group - 31 patients with mixed-infeksiyepatsientov with VI visual organ. Pathogenetically substantiated method of choice due to the tactics of treatment of viral diseases of the eye, which takes into account the clinical symptoms, objective data and general ophthalmic examination and a study of interferon status of patients.

**Keywords:** viral diseases of the body, immune status, interferon.

**References:**

1. Ershov F.I. Sistema interferona v norme i pri patologii. - M.: Medicina, 1996. - 240 s.
2. Kaliberdina A.F., Teplinskaja L.E., Rozanova E.B. Sluchai gerpeticheskikh i citomegalovirusnyh porazhenij glaz // Vestn. Oftal'mologii. - 2003. - № 6. - S. 43.
3. Kanski DD. Klinicheskaja oftal'mologija. - M., 2006. - S. 110-115.
4. Karimova M.H., Bahritdinova F.A. Zavisimost' klinicheskikh projavlenij vospalitel'nyh zabojevanij glaz ot nekotoryh individual'nyh osobennostej organizma // Aktual'nye voprosy oftal'mologii: Materialy jubil. Vseros. nauchno-prak. konf. – M., 2000. – Ch.2. – S.6-27.
5. Kasparov A.A. Oftal'mogerpes. - M.: Medicina, 1994. - 224 s.
6. L'vov N.D. i dr. Sopostavlenie rezul'tatov analiza klinicheskikh materialov ginekologicheskogo, oftal'mologicheskogo i stomatologicheskogo profilej naborom jekspres-metodov diagnostiki herpesvirusnoj infekcii // Vopr. virusologii. - 1991. - № 4. - S. 315-318.
7. Majchuk Ju.F. Virusnye zabojevanija glaz. - M.: Medicina, 1981. - 272 s.
8. Majchuk Ju.F. Osnovy dispanserizacii bol'nyh s tjazhelym recidivirujushhim oftal'mogerpesom: Metod, rekomendacii. – M., 1988. - 16 s.
9. Majchuk Ju.F. Gerpessvirusnye zabojevanija glaz // Neizvestnaja jepidemija: herpes. – Smolensk, 1997. – S. 62-74.
10. Maksimov V.Ju., Dmitreva O.G., Evseev S.Ju. Diagnostika i lechenie uveitov herpesvirusnoj i hlamidijnoj jetiologii // RMZh. – 2003. – T.4. - №4.
11. Manojlova I.K., Akmeeva M.I., Bogdanva T.Ju., Smolenskaja I.I. osobennosti techenija gerpeticheskogo keratita i keratouveita u lic pozhilogo vozrasta // Eroshevskie chtenija: Tez. Vseros. nauno-prakt. konf. – Samara, 1997. – S. 212-213.
12. Memorandum-diagnostika herpesvirusnyh infekcij cheloveka: memorandum soveshhanija VOZ // Bjul. VOZ. – 1991. – T.69. - №3. – S. 11-18.
13. Surov A.V. Klinicheskie osobennosti herpesvirusnyh porazhenij glaz // Omskij nauch. Vestn. - 2005. - № 4 (33). – S. 132-133.
14. Abelson M, Ousler G, Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. // Adv Exp Med Biol. - 2002. – Vol. 506 (Part B). – P. 1121-1125.
15. Höh H, Schirra F, Kienecker C, Ruprecht KW. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF): a definite diagnostic sign of dry eye. // Ophthalmologe. – 1995. – Vol. 92. – P. 802-808.
16. Kaufman H.E., Rayfield M.A. Viral conjunctivitis and keratitis // The Cornea. Ed. By H.E. Kaufman. – Churchill Livingstone, 1988. – P. 299-331.
17. Lemp M.A., Dohlman C.H., Holly F.J. Corneal desiccation despite normal tear volume. // Ann Ophthalmol. – 1970. – Vol. 284. – P. 258-261.
18. Marquardt R, Stodtmeiser R, Christ T. Modification of tear film break-up time test for increased reliability // in Holly FJ, ed. The Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear. Lubbock, Texas: Dry Eye Institute. – 1986. – P. 57-63.
19. Meller D, Tseng SCG. Conjunctivochalasis: Literature review and possible pathophysiology. // Surv Ophthalmol. – 1998. – Vol. 43. – P. 225-232.
20. Mullins C.D., Ogilvie S. Emerging standardization in pharmacoeconomics (comment) // Clin. Therap. – 1998. - № 6. – R. 194-202.



21. William H Rider III et al. Cyclosporin use in dry eye disease patients. // *Expert Opinion Pharmacother.* – 2008. – 9 (17). – P. 3-12.

**Сведения об авторах:** М.А. Ковалевская – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой офтальмологии ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; Е.К. Туровец, Е.А. Ныркова