Оптимизация этиологической диагностики и повышение эффективности лечения инфекционных язв роговицы центральной локализации

В.В. Нероев — член-корр. РАН, д. м. н., профессор, директор
О.С. Слепова — д. б. н., профессор, начальник отдела иммунологии и вирусологии
Л.А. Ковалева — научный сотрудник отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз
Г.И. Кричевская — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19

Цель: *изучить влияние вирусов герпеса человека (ВГЧ) на характер течения инфекционных язв роговицы.* ***Материал и методы.*** *Обследовано 43 пациента в возрасте от 21 до 77 лет с подозрением на язву роговицы бактериального генеза (БЯ). На основании анамнеза и офтальмологического обследования выделили 3 группы: 1-я (26 пациентов) — герпетическая язва (ГЯ), 2-я (13 пациентов) — вторичная бактериальная язва (ВБЯ), 3-я (4 пациента) — первичная бактериальная язва (ПБЯ). Кровь (43 пробы) и соскобы с роговицы (29 проб) исследовали с помощью гнездовой полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВГЧ: вируса простого герпеса (ВПГ) 1, 2, вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ), ВГЧ-6, ВГЧ-7.* ***Результаты.*** *ВГЧ выявлены в роговице у 41,6–53 % больных, в крови — у 33,3–50 % больных в зависимости от группы. Клиническое течение БЯ у пациентов с наличием ДНК ВГЧ в роговице отличалось торпидным характером и отсутствием эпителизации после купирования гнойного процесса. Добавление противогерпетических препаратов приводило к полной эпителизации роговицы в течение 3–5 дней.* ***Заключение.*** *Высокая частота выявления ДНК ВГЧ-6, ВЭБ, реже ВПГ в соскобах роговицы, эффективность включения в комплексную терапию противогерпетических препаратов свидетельствуют о возможном участии ВГЧ в этиопатогенезе ВБЯ.*

Ключевые слова: бактериальные язвы роговицы, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна — Барр, вирус герпеса человека 6-го типа, вирус герпеса человека 7-го типа, полимеразная цепная реакция.

Для цитирования: Нероев В.В., Слепова О.С., Ковалева Л.А., Кричевская Г.И. Оптимизация этиологической диагностики и повышение эффективности лечения инфекционных язв роговицы центральной локализации. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (3): 56-61. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-56-61

Язвы роговицы (ЯР) — одна из основных причин снижения остроты зрения и роговичной слепоты, в развитых странах на их долю приходится от 6,3 до 23,2 % [1–7].

Среди воспалительных заболеваний переднего отдела глаза ЯР вызывают наибольшие трудности при лечении и могут приводить к перфорации роговицы, эндофтальмиту и потере глаза. Язвы локализуются в любой части роговицы, но более чем у 70 % больных возникают в центральной зоне, где инфекция протекает тяжелее, труднее поддается лечению, и рубцевание в этой области всегда приводит к потере зрения [6–9].

Выделяют две группы ЯР: инфекционные и неинфекционные. К инфекционным относятся: герпетическая, бактериальная, грибковая и паразитарная (акантамебная) ЯР. К неинфекционным — рецидивирующая эрозия роговицы, краевая язва роговицы

© В.В. Нероев, О.С. Слепова, Л.А. Ковалева, Г.И. Кричевская
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

(иммунного генеза), язва при синдроме сухого глаза и при первичной или вторичной дистрофии роговицы.

По данным МНИИ ГБ им. Гельмгольца, среди госпитализированных пациентов за период с 2000 по 2015 г. в этиологической структуре ЯР произошли значительные изменения: частота герпетических язв (ГЯ) снизилась с 66 до 40 %, а бактериальных язв (БЯ) увеличилась с 12 до 27 %.

БЯ в свою очередь подразделяются на первичные и вторичные. За исследуемый период отмечается тенденция роста вторичной бактериальной инфекции, соотношение первичной и вторичной инфекции изменилось от 47 и 53 % до 18 и 82 %, соответственно [6–8].

Мы полагаем, что рост числа случаев бактериальной инфекции роговицы, в первую очередь вторичной, вызван несвоевременной диагностикой и, как следствие, некорректной терапией герпетических кератитов.

В настоящее время накоплены данные, позволяющие говорить о характерных клинических признаках ГЯ и БЯ. В ряде случаев это помогает установить этиологию заболевания при первой биомикроскопии и незамедлительно начать этиотропную терапию до получения результатов лабораторных исследований [1, 4, 6, 7, 9, 10].

Однако этиологическая диагностика герпетического кератита и ЯР по клинической картине не всегда возможна, она зависит от квалификации специалиста, эпидемиологической ситуации, индивидуальных особенностей пациента, сопутствующих офтальмологических и соматических заболеваний. Нередко это приводит к диагностическим ошибкам и неоправданной фармакотерапии, что влечет за собой длительное и тяжелое течение воспалительного процесса, трудно поддающегося лечению.

Длительное течение герпетических кератитов и нерациональное применение кортикостероидов, противовирусных средств, антибиотиков, анестетиков способствует присоединению бактериальной флоры и развитию вторичных бактериальных язв (ВБЯ), для которых характерна смешанная вирусно-бактериальная инфекция роговицы [2, 9, 11, 12]. Возбудителями вторичной бактериальной инфекции при офтальмогерпесе чаще всего являются стафилококки, стрептококки, синегнойная палочка. Вторичная бактериальная инфекция отличается тяжестью, образованием гнойной ЯР и развитием увеита, что может приводить к перфорации роговицы и эндофтальмиту [2 ,4, 5 ,7].

В случае прогрессирования ВБЯ, несмотря на активное медикаментозное лечение, спасти глаз удается лишь с помощью ургентной кератопластики [4,9].

В целом, по нашим данным, тяжелые, длительно протекающие язвы встречаются в 32 %, рецидивирующие язвы — в 17 %, ранние рецидивы (в течение месяца после выздоровления) — в 3 % случаев. Частота возникновения осложнений в виде абсцесса роговицы, эндофтальмита, десцеметоцеле или перфорации роговицы варьирует от 5 до 15 % при БЯ и от 2 до 5 % — при офтальмогерпесе; а по данным литературы, от 9 до 37,9 % при бактериальных и от 19 до 32 % — при аутоиммунных язвах [4, 5, 8].

В таких условиях большое значение имеет лабораторная этиологическая диагностика. В настоящее время стали традиционными такие методы, как иммунофлюоресцентное исследование соскобов с конъюнктивы (метод флюоресцирующих антител МФА) на вирус простого герпеса (ВПГ); микробиологическое обследование (мазки и посевы). По нашим наблюдениям, позднее обследование пациентов, получавших ранее противовирусную и антибактериальную терапию, значительно снижает чувствительность этих методов [13].

Недостаточная эффективность диагностики и лечения вызывает острую необходимость в более точных и информативных методах лабораторной диагностики, позволяющих на ранних этапах заболевания выяснить и достоверно подтвердить этиологию ЯР, выявить смешанные формы инфекции, своевременно назначить этиотропную, а также патогенетическую терапию.

ЦЕЛЬ работы: оптимизация этиологической диагностики и повышение эффективности лечения инфекционных ЯР центральной локализации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 43 пациента (43 глаза) в возрасте от 21 до 77 лет с инфекционными ЯР центральной локализации. Длительность заболевания на момент госпитализации у 15 (34,8 %) пациентов составляла 5–14 дней, у 8 (18,6 %) — 15–30 дней, у 5 (11,6 %) — 31–60 дней, у 15 (34,8 %) — свыше 60 дней. Все пациенты проходили стандартное клиническое обследование: сбор анамнеза, визометрия, биомикроскопия. Бактериологическое обследование включало исследование мазков и посевов с конъюнктивы, МФА для выявления антигенов ВПГ по ранее описанной методике [13].

В иммуноферментном анализе в сыворотках крови определяли IgM-, IgG-антитела к разным антигенам ВПГ 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, -2), вирусу Эпштейна — Барр (ВЭБ), IgG-антител к вирусу герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), что позволяло установить наличие инфекции и ее стадию (первичная, хроническая, реактивация хронической).

Кровь (43 пациента) и соскобы с язвы роговицы (29 человек) исследовали также в высокочувствительной гнездовой полимеразной цепной реакции (ПЦР) (nested polymerase chain reaction) для выявления дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВПГ 1-го, 2-го типов, ВЭБ, ВГЧ-6 и ВГЧ-7. После эпибульбарной анестезии клетки с поверхности ЯР скарифицировали стерильным одноразовым скальпелем под контролем осмотра на щелевой лампе, до постановки ПЦР материал хранили при -70 °С.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы BIOSTADT, использовали методы χ-квадрат, точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании характерных клинико-анамнестических признаков выделили 3 группы пациентов: 1-я группа — 26 пациентов (26 глаз) с ГЯ; 2-я группа — 13 человек (13 глаз) с ВБЯ, 3-я группа — 4 пациента (4 глаза) с первичной БЯ (ПБЯ) роговицы.

1-я группа: ГЯ. 26 (100 %) пациентов 1-й группы были серопозитивны к ВПГ-1, -2; 25 (96 %) — к ВЭБ, 20 (77 %) — к ВГЧ 6-го типа, что отражает распространенность этих вирусов среди населения РФ. Серологические маркеры активности ВПГ 1-го и/или 2-го типа выявлены у 21 (82 %) больных, ВЭБ — только у одного пациента.

Антиген ВПГ в соскобе конъюнктивы век обнаруживался редко, всего у 6 (23 %) из 26 обследованных. По нашему мнению, это обусловлено поздними сроками проведения анализа и взятием материала на исследование после начала противовирусной терапии, что значительно снижает чувствительность иммунофлуоресцентной диагностики офтальмогерпеса [13].

Несмотря на наличие антигена ВПГ в конъюнктиве век, ДНК ВПГ-1, -2 в материале с ЯР этих больных обнаружить не удалось. Многие авторы подчеркивают расхождения в результатах МФА и ПЦР при разных инфекциях. Обследуя больных с гриппом, Н.Д. Ющук и соавт. [14] выявили в носоглотке антиген у 7,1–17,6 % пациентов, хотя не смогли детектировать в исследуемых клетках ДНК вируса.

Обращает на себя внимание, что у 7 (53,3 %) из 13 больных с ГЯ в клетках роговицы присутствовали геномы лимфотропных ВГЧ: ДНК ВГЧ-6 — у 4 (30,8 %), ДНК ВЭБ — у 2 (15,4 %), ДНК ВГЧ-7 — у одного (7,6 %) пациента (рис.). В последнее время накапливается все больше данных о возможной роли не только ВПГ, но и других герпес-вирусов, в первую очередь ВГЧ-6, в этиопатогенезе заболеваний роговицы [15–18].

В крови ДНК ВПГ-1, -2 не выявили, но у 8 (40 %) из 20 обследованных обнаружили геномы герпесвирусов, для которых характерна персистенция и репликация в лимфоцитах и моноцитах крови: ВГЧ-6 — у 4 (20 %) из 20, ВЭБ — у 3 (15 %) из 20, ВГЧ-7 — у одного (5 %) из 20 пациентов в сочетании с ДНК ВГЧ-6 (см. рис.).

2-я группа: ВБЯ. В целом инфицированность герпесвирусами пациентов 2-й группы и частота реактивации ВПГ-1, -2 не отличались существенно от 1-й группы ($p > 0,05$).

При ВБЯ, по сравнению с ГЯ, антиген ВПГ чаще выявлялся в эпителии конъюнктивы (5 из 13 — 38,4 %; 6 из 26 — 23 % соответственно; $p > 0,05$), причем у 2 из 5 антигенположительных больных в ПЦР были обнаружены ДНК ВПГ. Очевидно, вторичная бактериальная флора затрудняет элиминацию ВПГ из слизистой оболочки глаза.

ДНК ВГЧ-6 обнаружена у 6 (50 %) из 12 больных с ВБЯ: в крови (3 пациента) и в роговице (3 пациента). Одновременно геном ВГЧ-6 в крови и роговице не выявлялся (см. рис.).

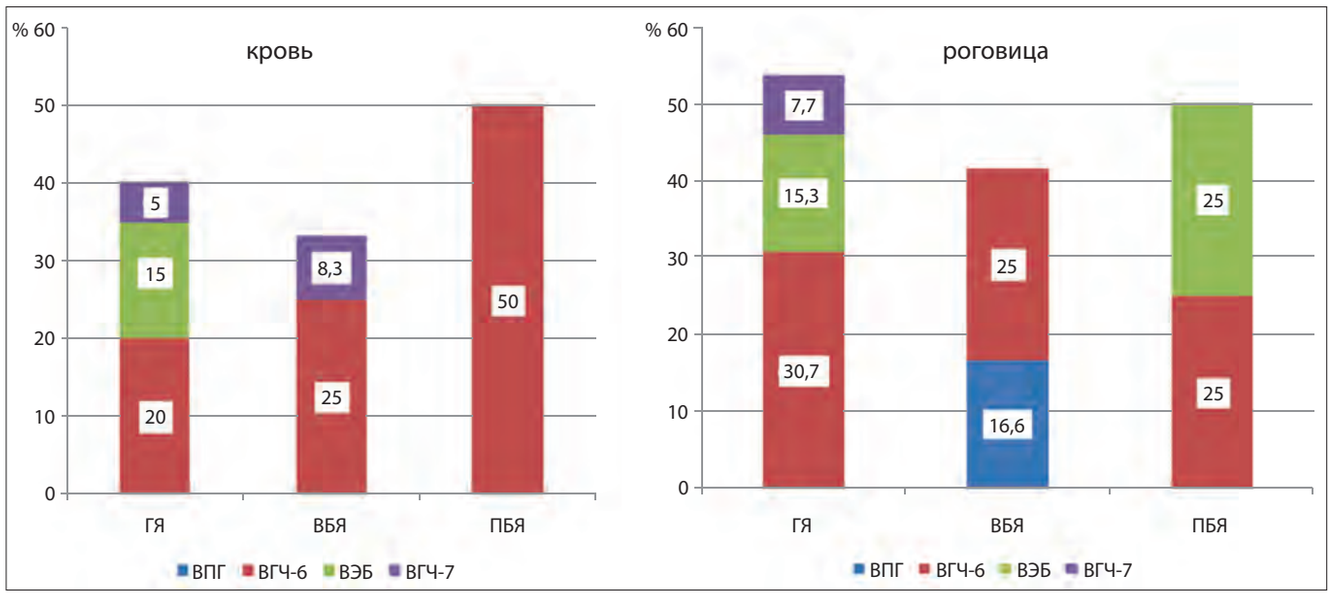

Рис. Частота выявления ДНК ВПГ, ВЭБ, ВГЧ-6, ВГЧ-7 (%) в биоматериале (кровь, соскоб с роговицы) больных с язвами роговицы разного генеза. ГЯ — герпетическая язва роговицы, ВБЯ — вторичная бактериальная язва роговицы, ПБЯ — первичная бактериальная язва роговицы.

Fig. Frequency of DNA of Herpes simplex virus, Epstein — Barr virus, Human herpesvirus type 6 and 7 detection in biomaterial (blood, corneal scrapings) of patients with corneal ulcer of various etiology.

3-я группа — ПБЯ была очень малочисленной, всего 4 пациента. Антиген или геном ВПГ не выявлен ни в одном из исследованных биоматериалов (кровь, соскоб с конъюнктивы век, соскоб с роговицы), что соответствовало симптоматике, не укладывавшейся в клиническую картину офтальмогерпеса.

Обращает на себя внимание выявление ДНК ВГЧ-6 или ВЭБ в крови или роговице всех пациентов с ПБЯ. Небольшое число наблюдений не позволяет делать какое-либо заключение (см. рис.), однако при неадекватном лечении возможна активизации герпес-вирусов и развитие вторичной герпетической язвы.

Результаты обследования пациентов с ЯР разного генеза подтвердили высокую чувствительность ПЦР. Но следует подчеркнуть, что иммунофлюоресцентный метод не потерял своего значения, так как МФА и ПЦР направлены на выявление разных компонентов вируса и совпадение положительных результатов обоих тестов отмечено только у 19 % ПЦР-положительных больных. Эффективность лабораторного обследования значительно повышается при использовании комплекса методов.

ПЦР-исследование крови и клеток роговицы показало, что в этиопатогенезе ГЯ роговицы, помимо ВПГ, по-видимому, играют роль недостаточно изученные в этом отношении ВЭБ и ВГЧ-6. ВГЧ-7, по нашим данным, выявляется очень редко и в основном в сочетании с ВГЧ-6. Роль ВГЧ-7 как кофактора при заболеваниях, обусловленных другими ВГЧ, активно обсуждается.

В крови и ткани роговицы пациентов с предполагаемыми язвами бактериальной этиологии также были обнаружены ВПГ, ВГЧ-6, ВЭБ, что позволило рассматривать эти язвы как герпетические, осложненные вторичной бактериальной флорой (ВБЯ), и скорректировать терапию.

Принципы этиопатогенетической фармакотерапии включают специфическую — антибактериальную и антисептическую терапию, патогенетическую — метаболическую, противовоспалительную, противоаллергическую, гипотензивную терапию и мидриатики [10, 19, 20].

В результате интенсивной антибактериальной терапии БЯ очищалась от гнойно-некротических масс, и полностью прекращалось дальнейшее разрушение стромы роговицы.

У пациентов с положительными результатами лабораторного исследования на ВГЧ ЯР принимала торпидный характер: после полного купирования гнойного воспалительного процесса площадь поверхности язвы не сокращалась, эпителизация отсутствовала. В связи с этим в комплексную терапию включали противогерпетические препараты: глазные капли Дифенгидрамин + Интерферон альфа-2а 4 раза в сутки, глазную мазь Ацикловир 3 раза в сутки, системно; внутрь Ацикловир 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней.

Применение противогерпетических препаратов приводило к полной эпителизации ЯР в течение 3–5 дней. Благодаря использованию схемы комплексного лечения — антибактериальной терапии в сочетании с противогерпетическими препаратами, на месте резорбировавшейся ЯР формировалось поверхностное помутнение, незначительно снижающее остроту зрения.

Таким образом, предложенный способ диагностики и лечения позволил предупредить развитие затяжного характера течения БЯ роговицы, интенсивных помутнений роговицы, перфорации роговицы, сохранить и восстановить зрительные функции, избежать необходимости хирургического лечения (амниопластика и/или сквозная кератопластика).

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Литература

1. *Майчук Ю.Ф.* Терапевтические алгоритмы при инфекционных язвах роговицы. Вестник офтальмологии. 2000; 3: 35–7.
2. *Bourcier T., Thomas F., Borderie V., Chaumeil C., Laroche L.* Bacterial keratitis: predisposing factors: clinical and microbiological review of 300 cases. Br. J. Ophthalmol. 2003; 87(7): 834-8. doi: 10.1136/bjo.87.7.834
3. *Nurozler A.B.* Results of therapeutic penetrating keratoplasty. Jpn. J. Ophthalmol. 2004; 48(4): 368-71. doi: 10.1007/s10384-004-0083-x
4. *Шаимова В.А.* Клинико-этиологические особенности различных типов течения гнойной язвы роговицы. Вестник офтальмологии. 2002; 1: 39–41.
5. *Каспарова Е.А.* Гнойные язвы роговицы: клиника, диагностика, консервативное лечение. Вестник офтальмологии. 2015; 6: 106-19. doi: 10.17116/oftalma20151316106-119
6. *Майчук Ю.Ф., Кононенко Л.А.* Антибиотики фторхинолоны в лечении язвы роговицы, вызванной синегнойной палочкой при ношении контактных линз. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2003; 3 (1): 55–60.
7. *Scott I.U., Flynn H.W., Feuer W., et al.* Endophthalmitis associated with microbial keratitis. Ophthalmology.1996; 103 (11): 1864–70. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(96)30415-6
8. *Кононенко Л.А., Майчук Ю.Ф.* Эффективность колбиоцина в виде глазной мази и капель в лечении бактериальных кератитов и язв роговицы. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2004; 4 (3): 39–42.
9. *Ковалева Л.А., Вахова Е.С.* Алгоритмы фармакотерапии бактериальных язв роговицы. Эффективная фармакотерапия. 2013; 23: 46–8.
10. *Keay L., Edwards K., Naduvilath T., et al.* Microbial keratitis predisposing factors and morbidity. Ophthalmology. 2006; 113 (1): 109–16. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.08.013
11. *Rosenberg K.D., Flynn H.W. Jr, Alfonso E.C., Miller D.* Fusarium endophthalmitis following keratitis associated with contact lenses. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2006; 37 (4): 310–3.
12. *Parmar P., Salman A., Kalavathy C.M., et al.* Microbial keratitis at extremes of age. Cornea. 2006; 25 (2): 153–8.
13. *Анджелов В.О., Кричевская Г.И.* Лабораторная диагностика офтальмоинфекций. Русский офтальмологический журнал. 2001; 2 (1): 5-9.
14. *Ющук Н.Д., Бокова Н.О., Знойко О.О. и др.* Оптимизация диагностических подходов к тактике ведения больных гриппом. Лечащий врач. 2012; 10: 35–9.

15. *Миронкова Е.А., Демкин В.В., Слепова О.С. и др.* Диагностика и роль ВГЧ-6-инфекции при кератопластике высокого риска. Российский офтальмологический журнал. 2012; 5 (3): 30–3.
16. *Слепова О.С., Светлова Е.В., Ковалева Л.А. и др.* Исследования вируса герпеса человека 6-го типа и других герпес-вирусов, вызывающих заболевания глаз, методом полимеразной цепной реакции. Вопросы вирусологии. 2015; 60 (6): 45–8.
17. *Okuno T., Hooper L.C., Ursea R., et al.* Role of Human herpes virus 6 in corneal inflammation alone or with human herpesviruses. Cornea. 2011; 30 (2): 204–7.
18. *Boto-de-los-Bueis A., Romero Gómez M.P., del Hierro Zarzuelo A., et al.* Recurrent ocular surface inflammation associated with human herpesvirus 6 infection. Eye Contact Lens. 2015; 41 (3): 11–3.
19. *Livingstone I., Stefanowicz F., Moggach S., et al.* New insight into non-healing corneal ulcers: iatrogenic crystals. Eye (Lond). 2013; 27 (6): 755–62.
20. *Нероев В.В., Яни Е.В., Ковалева Л.А., Вахова Е.С.* Клиника, диагностика и консервативная терапия бактериальных язв роговицы. Клинические рекомендации. 2014. Avaible at: http://www.avo-portal.ru/law/item/2014

Поступила: 12.04.2017

Optimizing etiological diagnostics and improving the efficiency of treating centralized infectious corneal ulcers

V.V. Neroev — Corresponding member of RAS, Dr. Med. Sci., professor, director
O.S. Slepova — Dr. Biol. Sci., professor, Head of the Department of Immunology and Virology
L.A. Kovaleva — Researcher, Department of Infectious and Allergic Eye Diseases
G.I. Krichevskaya — Cand. Med. Sci., leading researcher, Department of Immunology and Virology

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya Str., Moscow, 105062, Russia

***Purpose**: to study the impact of human herpes viruses (HHV) on the development of infectious corneal ulcers (CU). **Material and methods**. 43 patients aged 21 to 77 with suspected corneal ulcers of bacterial etiology were examined. Based on the history and ophthalmological examination, the patients were divided into 3 groups: group 1 of 26 patients with herpetic ulcers (HU), group 2 of 13 patients with secondary bacterial ulcers (SBU), and group 3 of 4 patients with primary bacterial ulcers (PBU). Blood (43 samples) and corneal scrapings (29 samples) were examined by nested polymerase chain reaction (PCR) for the presence of DNA of various HHV, including herpes simplex virus (HSV) 1, 2, Epstein — Barr virus (EBV), HHV-6, and HHV-7. **Results**. HHV was detected in 41.6–53 % of the corneas and in 33.3–50 % of blood samples, depending on the patient group. Clinical patients with the DNA of HHV identified in their cornea had torpid CUs and showed no epithelization following the suppressed purulent process. The addition of antiherpetic drugs resulted in complete epithelialization of the cornea within 3–5 days. **Conclusion**. The frequent representation of HHV-6 and EBV DNA and less frequently detected HSV DNA in the corneal scrapings indicate the possible involvement of HHV in the etiopathogenesis of SBU. The effectiveness of complex antiherpetic drug therapy supports this conclusion.*

Keywords: corneal bacterial ulcers, herpes simplex virus, Epstein — Barr virus, human herpes virus type 6, human herpes virus type 7, PCR.

For citations: Neroev V.V., Slepova O.S., Kovaleva L.A., Krichevskaya G.I. Optimizing etiological diagnostics and improving the efficiency of treating centralized infectious corneal ulcers. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (3): 56–61. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-56-61 (in Russian)

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

References

1. *Maychuk Yu.F.* Therapeutic algorithms in infectious ulcer of the cornea. Vestnik oftal'mologii. 2000; 3: 35–7 (in Russian).
2. *Bourcier T., Thomas F., Borderie V., Chaumeil C., Laroche L.* Bacterial keratitis: predisposing factors: clinical and microbiological review of 300 cases. Br. J. Ophthalmol. 2003; 87 (7): 834–8. doi: 10.1136/bjo.87.7.834
3. *Nurozler A.B.* Results of therapeutic penetrating keratoplasty. Jpn. J. Ophthalmol. 2004; 48 (4): 368–71. doi: 10.1007/s10384-004-0083-x
4. *Shaimova V.A.* Clinical and etiological characteristics of various patterns of purulent corneal ulcers. Vestnik oftal'mologii. 2002; 1: 39–41 (in Russian).
5. *Kasparova E.A.* Purulent corneal ulcers: clinical presentation, diagnosis, and conservative treatment. Vestnik oftalmologii. 2015; 6: 106–19. doi: 10.17116/oftalma20151316106-119 (in Russian).
6. *Maychuk Yu.F., Kononenko L.A.* Antibiotics fluoroquinolones in the treatment of corneal ulcers provoked by Pseudomonas aeruginosa under contact lens wearing. Refrakcionnaya khirurgiya i oftal'mologiya. 2003; 3.(1): 55–60 (in Russian).
7. *Scott I.U., Flynn H.W., Feuer W., et al.* Endophthalmitis associated with microbial keratitis. Ophthalmology.1996; 103 (11): 1864–70. http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(96)30415-6
8. *Kononenko L.A., Maychuk Yu.F.* Efficacy of colbiocini eye ointment and eye drops in treatment of bacterial keratitis and corneal ulcers. Refrakcionnaya khirurgiya i oftal'mologiya. 2004; 4 (3): 39–42 (in Russian).
9. *Kovaleva L.A., Vakhova E.S.* Drug therapy algorithms in bacterial corneal ulcers. Effektivnaya farmakoterapiya. 2013; 23: 46–8 (in Russian).
10. *Keay L., Edwards K., Naduvilath T., et al.* Microbial keratitis predisposing factors and morbidity. Ophthalmology. 2006; 113 (1): 109–16. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.08.013.
11. *Rosenberg K.D., Flynn H.W. Jr, Alfonso E.C., Miller D.* Fusarium endophthalmitis following keratitis associated with contact lenses. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2006; 37 (4): 310–3.
12. *Parmar P., Salman A., Kalavathy C.M., et al.* Microbial keratitis at extremes of age. Cornea. 2006; 25 (2): 153–8.
13. *Anzhelov V.O., Krichevskaya G.I.* Laboratory diagnostic of ophthalmoinfections. Russkij oftalmologicheskij zhurnal. 2001; 2 (1): 5–9 (in Russian).
14. *Yushhuk N.D., Bokova N.O., Znojko O.O., et al.* Diagnostic approaches optimization in the strategy of flu patients observation. Lechashhij vrach. 2012; 10: 35–9 (in Russian).
15. *Mironkova E.A., Demkin V.V., Slepova O.S., et al.* Diagnostics and role of HHV-6 in high-risk keratoplasty. Russian ophthalmological journal. 2012; 5 (3): 30–3 (in Russian).
16. *Slepova O.S., Svetlova E.V., Kovaleva L.A., et al.* PCR study of the human herpes virus type 6 and other viruses of the herpes group in eye diseases. Voprosy virusologii. 2015; 60 (6): 45–8 (in Russian).
17. *Okuno T., Hooper L.C., Ursea R., et al.* Role of Human herpes virus 6 in corneal inflammation alone or with human herpesviruses. Cornea. 2011; 30 (2): 204–7.
18. *Boto-de-los-Bueis A., Romero Gómez M.P., del Hierro Zarzuelo A., et al.* Recurrent ocular surface inflammation associated with human herpesvirus 6 infection. Eye Contact Lens. 2015; 41 (3): 11–3.
19. *Livingstone I., Stefanowicz F., Moggach S., et al.* New insight into non-healing corneal ulcers: iatrogenic crystals. Eye (Lond). 2013; 27 (6): 755–62.
20. *Neroev V.V., Yani E.V., Kovaleva L.A., Vakhova E.S.* Clinic, diagnostics and conservative therapy of bacterial corneal ulcers. Klinicheskie recomendatsii. 2014. Avaible at: http://www.avo-portal.ru/law/item/2014 (in Russian).

Для контактов: Кричевская Галина Исааковна
E-mail: gkri@yandex.ru