

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ПАНАВИР® В ТЕРАПИИ ПОСТПЕРВИЧНОГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО КЕРАТИТА

Е. В. ВЕСЕЛОВА¹, Т. Г. КАМЕНСКИХ¹, А. В. КИСЕЛЕВ², Д. А. ШАДЕНКОВ³, Е. В. ГИЛЕВА⁴, Н. Н. ГУБАРЕВА⁴

¹ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

²ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова» Российской академии наук, Москва, Россия;

³ООО «Национальная Исследовательская Компания», Москва, Россия;

⁴Университетская клиническая больница № 2 (Клиника глазных болезней) ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

АННОТАЦИЯ

Цель: провести анализ эффективности, безопасности и переносимости препарата Панавир® (капель глазных 0,004%-х) в комплексной терапии постпервичного герпетического кератита.

Материал и методы. Участвовали 106 больных постпервичным герпетическим кератитом. Пациенты I группы получали Панавир® в сочетании с ацикловиром (мазь глазная 3%-я), пациенты II группы – плацебо и ацикловир (мазь глазная 3%-я). Исследование предусматривало шесть визитов.

Результаты. Полную эпителизацию роговицы на 3-м и 4-м визитах зарегистрировали у значимо ($p < 0,001$) большего количества пациентов из I группы, среднее значение размера дефекта эпителия также было статистически значимо ($p < 0,001$) меньше у пациентов I группы на 3-м и 4-м визитах. В I группе зарегистрировали статистически значимое большее количество пациентов с негиперемизированной конъюнктивой, чем в группе монотерапии ($p < 0,001$) на 4-м визите. Выраженность роговичного синдрома была статистически значимо меньше у пациентов из I группы, чем у пациентов из II группы, на 3-м ($p = 0,003$) и 4-м ($p < 0,001$) визитах.

Заключение. Проведенное клиническое исследование показало эффективность, безопасность и хорошую переносимость Панавир® в сочетании с ацикловиром в лечении герпетического кератита.

Ключевые слова: Панавир®, ацикловир, герпетический кератит.

RESULTS OF A CLINICAL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PANA VIR® IN THE THERAPY OF POST-PRIMARY HERPETIC KERATITIS

E. V. VESELOVA¹, T. G. KAMENSKIKH¹, A. V. KISELEV², D. A. SHADENKOV³, E. V. GILEVA⁴, N. N. GUBAREVA⁴

¹Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

²N. N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

³National Research Company LLC, Moscow, Russia;

⁴University Clinical Hospital № 2 (Clinic of Eye Diseases) of the Saratov State Medical University, Saratov, Russia

ABSTRACT

Objective: to analyze the efficacy, safety and tolerability of Panavir® (eye drops 0.004%) in the complex therapy of post-primary herpetic keratitis. **Material and methods.** 106 patients with post-primary herpetic keratitis participated. Patients in group 1 received Panavir® in combination with acyclovir (eye ointment 3%), patients in group 2 – placebo and acyclovir (eye ointment 3%). The study included 6 visits.

Results. Complete epithelialization of the cornea at visits 3 and 4 was registered in significantly ($p < 0.001$) more patients from group 1, the average value of the epithelial defect size was also statistically significantly ($p < 0.001$) less in patients of group 1 at visits 3 and 4. In the group 1 registered a statistically significant greater number of patients with non-hyperemic conjunctiva than in the monotherapy group ($p < 0.001$) at visit 4. The severity of corneal syndrome was statistically significantly less in patients from group 1 than in patients from group 2 at visits 3 ($p = 0.003$) and 4 ($p < 0.001$).

Conclusion. The conducted clinical study showed the efficacy, safety and good tolerability of Panavir® in combination with acyclovir in the treatment of herpetic keratitis.

Keywords: Panavir®, acyclovir, herpetic keratitis.

ВВЕДЕНИЕ

Среди вирусных заболеваний герпетическая инфекция занимает одно из ведущих мест, что определяется повсеместным распространением вируса простого герпеса (ВПГ) в человеческой популяции (более 90%), пожизненной персистенцией вируса в организме, полиморфизмом клинических проявлений заболевания, резистентностью к существующим методам лечения. В Российской Федерации в течение каждого года регистрируется 250–300 тыс. случаев первичного или рецидивирующего офтальмогерпеса, а в последние годы отмечается учащение и утяжеление данного заболевания [1, 2]. Рецидивирующий характер течения герпесвирусной инфекции глаз отмечается в 20–75% случаев. Склонность к рецидивированию характерна для всех форм герпесвирусной болезни глаз, и с каждым новым рецидивом риск его увеличивается [3].

В настоящее время доказано участие герпесвирусов в поражении глаз при иммунодефицитных состояниях, в развитии синдрома острого ретинального некроза с поражением сосудистой и сетчатой оболочки глаз [4–8]. В последнее десятилетие отмечается рост вторичных иммунодефицитных состояний в популяции, и на этом

фоне возросла частота герпесвирусных инфекций, в том числе и офтальмогерпеса. Герпесвирусные инфекции стали протекать тяжелее, формируя патологию со стороны различных органов и систем, установлено их влияние на показатели заболеваемости, инвалидности и летальности детского и взрослого населения [1, 5, 7, 9–11]. В зависимости от локализации герпетической инфекции различают следующие виды поражений: герпетический дерматит век; герпетический конъюнктивит; герпетический эпителиальный кератит (древовидный) и его варианты: везикулярный, звездчатый, точечный, с поражением стромы, картообразный; герпетический кератит стромальный: дисковидный, герпетическая язва роговицы, герпетический кератоевент (с изъязвлением, без изъязвления), герпетический увеит (без поражения роговицы); постгерпетический трофический кератит (эпителиопатия, буллезный кератит) [9, 12, 13].

Общими для герпетических кератитов признаками являются резкое снижение или полное отсутствие чувствительности роговицы и отсутствие или позднее появление васкуляризации ее, а также склонность к рецидивам. Наиболее характерная форма – древовидный

кератит. Пузырьки в эпителиальном слое высыпают по ходу нервных стволов. Сливаясь и изъязвляясь, пузырьки и инфильтраты образуют своеобразную фигуру, напоминающую ветку дерева. Вокруг этого участка поверхность роговицы обычно отечна, имеются дефекты эпителия. Чаше изъязвления распространяются по поверхности и в строму роговицы; в процесс может вовлекаться радужная оболочка с возникновением ирита или иридоциклита. Нередко древовидный кератит протекает в виде тяжелого кератоувеита [8, 11, 12].

Имеющиеся сегодня противовирусные препараты для лечения герпетического поражения глаз не всегда эффективны в силу различных причин (низкой растворимости препаратов, невозможности обеспечить терапевтические концентрации в месте репродукции вируса, токсическим воздействием химиопрепаратов на оболочки глаза, развитием резистентности к применяемым препаратам и т. д.) [2, 4, 5].

В связи с этим представляет интерес препарат Панавир®, содержащий очищенный экстракт побегов растения *Solanum tuberosum*; основное действующее вещество представляет собой гексозный гликозид, состоящий из глюкозы, рамнозы, арабинозы, маннозы, ксилозы, галактозы, уроновых кислот. Преимуществом препарата Панавир® является большая терапевтическая широта: курсовая клиническая доза препарата составляет 0,4 или 1 мг, экспериментальная ЛД50-1040-1110 мг/кг (у мышей). Характеризуется хорошей переносимостью, не обнаруживает мута-, терато-, канцерогенного, алергизирующего и эмбриотоксического действий. В экспериментальных исследованиях негативного влияния на репродуктивную функцию и развитие плода не установлено.

Спектр фармакологической активности действующего вещества включает противовирусное, иммуномодулирующее, цитопротективное, ранозаживляющее, противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, антибактериальное действие, повышает неспецифическую резистентность организма к различным инфекциям и способствует индукции интерферона. Препарат Панавир® оказывает вирусостатическое действие, активен в отношении вирусов простого герпеса *Herpes simplex* типов I и II, подавляет репликацию и полимеразные реакции вирусов, блокируя синтез вирусной ДНК в пораженных клетках слизистой оболочки глаза.

Цель – провести анализ эффективности, безопасности и переносимости препарата Панавир® (капель глазных 0,004%-х) в комплексной терапии постпервичного герпетического кератита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности, безопасности и переносимости препарата Панавир® капли глазные 0,004% в комбинации с препаратом ацикловира (мазь глазная 3%-я) в сравнении с препаратом ацикловира (мазь глазная 3%-я) в составе комплексной терапии постпервичного герпетического кератита проведено на базе трех исследовательских офтальмологических центров в Российской Федерации. Данное исследование

проведено после получения разрешения на проведение клинического исследования № 195 от 17.04.2019 Минздрава России (решение на продлении исследования до 01.02.2022 № 4156586-20-1ГДР от 04.12.2020), одобрения совета по этике Минздрава России (выписка из протокола №184 от 15.01.2019) и одобрения локальных этических комитетов исследовательских центров, от каждого субъекта было получено письменное информированное согласие на участие. Исследование проводилось в соответствии с Конституцией РФ; действующими редакциями следующих нормативных правовых документов: федеральными законами от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств (ЛС)»; от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»; от 27.07.2006 №152-ФЗ «О персональных данных»; Национальным стандартом РФ ГОСТом Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»; Постановлением Правительства РФ №714 от 13.09.2010 (с изм. от 15.10.2014) «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата»; приказами Минздрава России: от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении Правил Надлежащей клинической практики», от 29 ноября 2012 г. №986н (с изм. на 30.04.2020) «Об утверждении Положения о Совете по этике», а также международными стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP).

В исследование были включены 106 пациентов (36 мужчин и 70 женщин) в возрасте от 19 до 64 лет с наличием постпервичного герпетического поверхностного древовидного кератита.

Критериями включения в исследование являлись подписанная форма информированного согласия, подтверждающая в письменной форме согласие пациента на участие в исследовании; наличие постпервичного герпетического поверхностного древовидного кератита (диагноз подтверждался методом полимеразной цепной реакции); отрицательные результаты анализов крови на наличие вируса иммунодефицита человека, сифилис, гепатиты В и С; возраст от 18 до 65 лет.

Критерии невключения: пациенты с единственным глазом, наличие глубоких форм кератита, наличие увеита, других заболеваний роговицы, аллергических глазных заболеваний; психические расстройства, требующие лечения антипсихотическими препаратами; хроническое злоупотребление алкоголем или наркотическими препаратами; тяжелая соматическая патология; необходимость проведения иммуносупрессивной, противовоспалительной терапии, лечение глюкокортикостероидами, стимуляторами гемопоэза, беременность, кормление грудью.

В данном исследовании не была предусмотрена процедура центральной рандомизации. Рандомизация была проведена заранее в виде рандомизированного распределения препарата в наборы для лечения.

Пациенты рандомизированы на две группы, сопоставимые по возрастно-половому составу.

Пациенты I группы (54 пациента, 54 глаза) получали Панавир® 0,004%-й (по 2 капли 4 раза в день с интервалом 2 ч) и ацикловир (мазь глазная 3%-я). Пациенты II группы (контрольная группа, 52 пациента, 52 глаза) получали

Таблица 1. Динамика эпителизации роговицы на фоне лечения.

Показатель	Группа	Параметр	Визит				
			2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Количество пациентов, достигнувших полной эпителизации роговицы	I	чел. (%)	0 (0,0%)	13 (24,0%)	48 (88,8%)	54 (100,0%)	
	II			0 (0,0%)	15 (28,8%)	52 (100,0%)	
	p (различия между группами)		1,000	<0,001		1,000	
Площадь дефекта эпителия, кв. мм	I	n, чел.	54				
		M±m	2,79±0,3	1,17±0,27	0,18±0,18	0,0±0	
	II	n, чел.	52				
		M±m	3,32±0,37	2,20±0,27	0,97±0,23	0,0±0	
	p (различия между группами)		0,065	<0,001		Не применимо	

Таблица 2. Динамика гиперемии конъюнктивы на фоне лечения.

Группа	Параметр	Визит				
		2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
I	Отсутствие гиперемии, чел. (%)	0 (0%)	8 (15,0%)	32 (59,2%)	51 (94,0%)	54 (100,0%)
	Умеренная гиперемия, чел. (%)	29 (53,7%)	37 (69,1 %)	21 (38,8%)	2 (3,7%)	0 (0,0%)
	Выраженная гиперемия, чел. (%)	25 (46,3%)	8 (15,0%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	
II	Отсутствие гиперемии, чел. (%)	0 (0,0%)	4 (7,6%)	12 (23,0%)	45 (86,5%)	50 (96,1 %)
	Умеренная гиперемия, чел. (%)	35 (67,3%)	40 (76,9%)	37 (71,1%)	7 (13,4%)	2 (3,8%)
	Выраженная гиперемия, чел. (%)	17 (32,6%)	8 (15,3%)	3 (5,7%)	0 (0,0%)	
p (между группами)		0,218	0,487	<0,001	0,090	0,238

Таблица 3. Динамика выраженности роговичного синдрома на фоне лечения.

Группа	Параметр	Визит				
		2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
I	Отсутствует, чел. (%)	0 (0,0%)	6 (11,1%)	33 (61,1%)	50 (92,5%)	50 (92,5%)
	Имеется при освещении щелевой лампой, чел. (%)	3 (5,5%)	24 (44,4%)	16 (29,6%)	1 (1,8%)	
	Имеется при дневном свете, чел. (%)	48 (88,8%)	24 (44,4%)	5 (9,2%)	3 (5,5%)	
	Имеется при комнатном освещении, чел.(%)	3 (5,5%)	0 (0,0%)			
II	Отсутствует, чел. (%)	0 (0,0%)	2 (3,8%)	10 (19,6%)	50 (96,1 %)	51 (98,0%)
	Имеется при освещении щелевой лампой, чел. (%)	4 (7,6%)	10 (19,2%)	33 (64,7%)	2 (3,8%)	0 (0,0%)
	Имеется при дневном свете, чел. (%)	46 (88,4%)	39 (75,0%)	8 (15,6%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)
	Имеется при комнатном освещении, чел.(%)	2 (3,8%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)		
p (между группами)		0,908	0,003	<0,001	0,427	0,618

плацебо (раствор натрия хлорида 0,9%-й, по 2 капли 4 раза в день с интервалом 2 ч) и ацикловир (мазь глазная 3%-я). Глазная мазь ацикловира в виде полоски длиной 1 см закладывалась в нижний конъюнктивальный мешок 5 раз в день (каждые 4 ч) до заживления. Лечение продолжалось еще в течение 3 дней после заживления. Длительность основного лечения составляла 15 дней, длительность последующего наблюдения – до 2 мес. от окончания терапии.

Исследование предусматривало шесть визитов: 1-й визит (скрининг), 2-й визит (0 день), 3-й визит (5-й день), 4-й визит (10-й день), 5-й визит (15-й день) и 6-й визит (75±3 дня). В ходе визитов проводили следующие процедуры:

- подписание информированного согласия, сбор анамнестических, демографических и антропометрических данных, анализ крови на наличие вируса иммунодефицита человека, сифилис, гепатиты В и С, вирусологическое исследование, общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, тест на беременность у женщин детородного возраста (1-й визит);
- оценка критериев включения и невключения (1-й и 2-й визиты);
- оценка критериев исключения (3-6-й визиты);
- физикальный осмотр, оценка жизненных показателей, регистрация нежелательных явлений и сопутствующей терапии (1-6-й визиты);
- визометрия, биомикроскопия, флюоресцеиновая проба, бесконтактная тонометрия (2-6-й визиты).

Первичный (главный) критерий эффективности в настоящем исследовании – это относительное число пациентов (%) с клиническим выздоровлением (признаками полной эпителизации роговицы) через 5, 10 и 15 дней терапии исследуемыми препаратами.

Дополнительно в качестве критериев оценки результатов реэпителизации поверхности роговицы анализировали площадь дефекта эпителия роговицы с применением флюоресцеиновой пробы, степень гиперемии конъюнктивы с помощью колориметрии (которая характеризовала выраженность местной

сосудистой реакции), степень выраженности роговичного синдрома (светобоязнь, слезотечение, блефароспазм, чувствительность роговицы, остроту зрения).

Статистическую обработку данных проводили в программном пакете Microsoft Excel и StatSoft Statistica 8,0. Нормальность распределения подтверждали Методом Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде $M \pm m$ (M – выборочное среднее, m – ошибка среднего). Оценку статистической значимости различий проводили с использованием t -критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты завершили исследование по протоколу.

Результаты оценки эпителизации роговицы представлены в табл. 1. Полную эпителизацию на 3-м и 4-м визитах зарегистрировали у значимо ($p < 0,001$) большего количества пациентов из I группы (Панавир®+ацикловир) – 24,0 и 88,8% соответственно, чем у пациентов из II группы (плацебо+ацикловир), 0,0 и 28,8% соответственно. К 5-му и 6-му визитам полную эпителизацию отметили у всех пациентов обеих групп. Таким образом, данные, полученные на 3-м визите, демонстрируют то, что комбинированная терапия с включением препарата Панавир® была в 3 раза эффективнее, чем монотерапия мазью ацикловира.

Оценка площади дефекта эпителия также представлена в табл. 1. Среднее значение размера дефекта эпителия среди получавших комбинированную терапию (I группа) статистически значимо ($p < 0,001$) меньше, чем у получавших монотерапию ацикловиром (II группа) на визитах 3 и 4.

Гиперемию конъюнктивы оценивали в ходе колориметрии (табл. 2). В группе комбинированной терапии зарегистрировали статистически значимое большее количество пациентов с негиперемированной конъюнктивой, чем в группе монотерапии (32 [59,2%] против 12 [23,0%], $p < 0,001$) на 4-м визите. В остальные временные точки межгрупповых различий не выявили.

Как следует из табл. 3, выраженность роговичного

синдрома была статистически значимо меньше у пациентов из группы комбинированной терапии, чем у пациентов из группы монотерапии, на 3-м ($p=0,003$) и 4-м ($p<0,001$) визитах. Количество пациентов, у которых на 3-м и 4-м визитах роговичный синдром отсутствовал при направлении света целевой лампы, в I группе равнялся соответственно 6 (11,1%) и 33 (61,1%), в то время как в II группе – 2 (3,8%) и 10 (19,6%) соответственно. В остальные временные точки статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали.

Проведенный анализ динамики остроты зрения и чувствительности роговицы показал отсутствие межгрупповых статистически значимых различий.

В I группе всего выявили 14 нежелательных явлений (НЯ) у 13 пациентов, все из них были легкой степени тяжести. Ни одно НЯ не было связано с получаемым лечением. В II группе было зарегистрировано 11 НЯ у 14 больных, все НЯ были легкой степени тяжести, связанным с получаемым лечением сочли только 1 НЯ (повышение числа эозинофилов). Межгрупповых различий по частоте НЯ, в том числе по частоте НЯ при анализе связи НЯ с получаемым лечением, выявлено не было. Наиболее частыми НЯ были вирусные инфекции верхних дыхательных путей: 4 (7,4%) случая в I группе и 3 (5,7%) случая в II группе. По 2 эпизода повышения скорости оседания эритроцитов в каждой группе также были расценены как НЯ. Остальные НЯ были единичными в обеих группах. Из 14 НЯ в группе исследуемого препарата (I группа) 11 НЯ были классифицированы как сомнительные, 3 – как условные. В группе плацебо (II группа) 12 НЯ были классифицированы как сомнительные, 1 – как вероятное, 1 – как условное. Межгрупповых различий не было.

Летальные исходы и другие серьезные нежелательные явления ни в одной группе зафиксированы не были.

ОБСУЖДЕНИЕ

Следует признать, что современная медицина не располагает методами лечения, позволяющими элиминировать ВПГ из организма человека. Вследствие этого целью лечебных мероприятий является следующее: а) подавление репродукции ВПГ в период обострения, б) формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение с целью блокирования реактивации ВПГ в очагах персистенции, в) предотвращение развития или восстановление тех нарушений, которые вызывает активация ВПГ в организме. В качестве противовирусных средств для лечения заболевания глаз, вызванных ВПГ, применяются такие препараты, как Видарабин, Офальмоферон®, интерферон, ацикловир (3%-я мазь), ганцикловир (0,5%-й офальмологический гель). С целью специфической профилактики рецидивов применяют курсы вакцинации герпетической поливакциной в «холодный» период, когда отсутствуют признаки обострения заболевания. Эффективна комбинация инстилляции интерферонотенов и курсов инъекций герпетической вакцины. Неспецифическая профилактика первичного герпеса у детей основана на предупреждении передачи заболевания от других детей или от взрослых, страдающих герпесом [3, 6, 7, 9]. Однако применение перечисленных препаратов оказывается недостаточно эффективным. Это объясняется многими причинами: низкой растворимостью препаратов, невозможностью обеспечить терапевтические концентрации в месте репродукции вируса, токсическим действием химиопрепаратов на оболочки глаза с развитием резистентности к применяемым препаратам. Именно поэтому для успешной терапии офальмогерпеса разрабатываются новые препараты, обладающие противовирусным действием, а также улучшающие трофику и регенерацию пораженной роговицы [6, 8].

Результаты прошедшего клинического исследования (сокращение сроков эпителизации роговицы, уменьшение выраженности гиперемии конъюнктивы и роговичного синдрома, а также незначительное количество нежелательных явлений) позволяют рекомендовать применение препарата Панавир® в комплексной терапии герпетических кератитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное клиническое исследование показало эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата Панавир® в сочетании с ацикловиром в лечении герпетического кератита. По результатам данного исследования показано превосходство эффективности комбинированной терапии препарата Панавир® в сочетании с ацикловиром над монотерапией ацикловиром при лечении постпервичного герпетического кератита. У пациентов, получавших комбинированную терапию, быстрее регенерировал дефект роговицы, исчезала гиперемия конъюнктивы и разрешался роговичный синдром. При этом обе схемы лечения характеризовались сопоставимым профилем безопасности. Безопасность терапии Панавир® сопоставима с безопасностью плацебо.

REFERENCE (Список источников)

- Malkhanov VB, Zaynutdinova GK, Shevchuk NE. The effectiveness of the drug Panavir with anterior uveitis of rheumatic rubric. *Annals of Orenburg State University*. 2011; 133 (14): 235-8. (In Russ.) Мальханов В. Б., Зайнутдинова Г. Х., Шевчук Н. Е. Эффективность применения препарата Панавир при передних увеитах ревматической рубрики. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2011; 133 (14): 235-8.
- Ministry of Health of the Russian Federation. Herpetic eye diseases [Electronic resource]. 2017. URL: http://www.ookob.ru/sites/default/files/kr_102_gerpetcheskie_zabolevaniya_glaz.pdf (27 March 2021). (In Russ.) Министерство здравоохранения РФ. Герпетические заболевания глаз. 2017. URL: http://www.ookob.ru/sites/default/files/kr_102_gerpetcheskie_zabolevaniya_glaz.pdf (дата обращения: 27.03.2021).
- Kugusheva AE, Slepova OS, Gundorova RA. On the effect of herpes virus infections on the results of corneal graft engraftment in high-risk keratoplasty. In: *Topical issues of ophthalmology. Fedorov Readings*. Moscow, 2012; p. 116-7. (In Russ.) Кугушева А. Э., Слепова О. С., Гундорова Р. А. О влиянии герпесвирусных инфекций на результаты приживления роговичного трансплантата при кератопластике высокого риска. В кн.: *Актуальные вопросы офтальмологии. Федоровские чтения*. М., 2012; 116-7.
- Maychuk YuF. Optimization of pharmacotherapy of inflammatory diseases of the ocular surface. *Russian Ophthalmological Journal*. 2008; (3): 18-25. (In Russ.) Майчук Ю. Ф. Оптимизация фармакотерапии воспалительных болезней глазной поверхности. *Российский офтальмологический журнал*. 2008; (3): 18-25.
- Mironkova EA, Demkin VV, Slepova OS, et al. Diagnostics and role of HHV-6 infection in high-risk keratoplasty. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012; (3): 30-4. (In Russ.) МIRONKOVA E. A., ДЕМКИН В. В., СЛЕПОВА О. С. и др. Диагностика и роль ВГЧ-6 инфекции при кератопластике высокого риска. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; (3): 30-4.
- Chernakova GM, Arzhimatova GSh, Kleshcheva EA, Semenova TB. Herpesviruses in ophthalmology. *Vestnik Oftalmologii*. 2014; 130 (4): 127-31. (In Russ.) Чернакова Г. М., Аржиматова Г. Ш., Клещева Е. А., Семёнова Т. Б. Герпесвирусы в офтальмологии. *Вестник офтальмологии*. 2014; 130 (4): 127-31.
- Saadouli D, Ammari L, Ben Mansour K, et al. Ocular manifestations of people living with HIV in Tunisia. *South Afr J HIV Med*. 2021; 22 (1): 1193. DOI: 10.4102/sajhivmed.v22i1.1193.
- Antony F, Pundkar C, Sandey M, et al. IFN- γ Regulates neutrophil biology to suppress inflammation in herpes simplex virus-1 -induced corneal immunopathology. *J Immunol*. 2021; 206 (8): 1866-77. DOI: 10.4049/jimmunol.2000979.
- Murchison CE, Petroll WM, Robertson DM. Infectious keratitis after corneal crosslinking: a systematic review. *J Cataract Refract Surg*. 2021; 47 (8): 1075-80. DOI: 10.1097/jjcrs.0000000000000620.
- Arshad S, Petsoglou C, Lee T, et al. 20 years since the Herpetic Eye Disease Study: Lessons, developments and applications to clinical practice. *Clin Exp Optom*. 2021; 104 (3): 396405. DOI: 10.1080/08164622.2021.1877531.
- O'Neil TR, Hu K, Truong NR, et al. The role of tissue resident memory CD4 T cells in herpes simplex viral and HIV infection. *Viruses*. 2021; 13 (3): 359. DOI: 10.3390/v13030359.
- Wang S, Hou F, Yao YF, Pan D. Efficient establishment of reactivatable latency by an acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 thymidine kinase substitution mutant with reduced neuronal replication. *Virology*. 2021; (556): 140-8. DOI: 10.1016/j.virol.2021.01.016.
- Pellegrini M, Bernabei F, Barbato F, et al. Incidence, risk factors and complications of ocular graft-versus-host disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Ophthalmol*. 2021; (227): 25-34. DOI: 10.1016/j.ajo.2021.02.022.