

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-58-65>



Клинические особенности увеита при болезни Бехчета у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций

В.В. Нероев^{1, 2}, Е.С. Сорожкина¹ ✉, Г.И. Кричевская¹, Н.В. Балацкая¹, Г.А. Давыдова¹, Т.А. Лисицына³

¹ ФГБУ «МНИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФПДО ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

³ ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Каширское шоссе, д. 34 а, Москва, 115522, Россия

Цель работы — изучить возможное влияние реактивации вирусов герпеса человека (ВГЧ): вирусов простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), 2-го типа (ВПГ-2), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) на клиническое течение увеитов при болезни Бехчета (ББ). **Материал и методы.** Сыворотки крови 106 пациентов (средний возраст — 39 лет) с ББ и увеитами исследованы на наличие антител — серологических маркеров хронических ВГЧ-инфекций (ХВГЧИ) и их реактивации. **Результаты.** У 65 пациентов — 25 случаев активного увеита (УА), 40 человек — с ремиссией увеита (УР), выявлена реактивация ВГЧ (преимущественно ВПГ-1, реже ВПГ-2, и только у единичных пациентов ЦМВ и ВЭБ), у 41 пациента на момент обследования была ВГЧИ (17 с УА, у 24 — с УР). Обнаружена зависимость некоторых клинических симптомов увеитов от активности ХВГЧИ. Клинические признаки УА (степень клеточной инфильтрации стекловидного тела) либо ряд тяжелых необратимых изменений (социальная слепота и слабовидение) достоверно чаще ($p < 0,05$) выявлялись на фоне реактивации ВГЧ, чем при ХВГЧИ. Полученные данные позволяют с определенной осторожностью рассматривать продолжающуюся после наступления клинической ремиссии увеита субклиническую реактивацию ВГЧ как важный фактор возникновения постувеальных осложнений, манифестирующих в основном в период ремиссии. Это касается эпиретинального фиброза, выраженной атрофии зрительного нерва, распространенности васкулитов (окклюзии артерий и вен). **Заключение.** Период ремиссии у пациентов с субклинической активностью герпес-вирусов протекает менее благоприятно, чем у больных без серологических маркеров реактивации ВГЧ. Сохраняющаяся после купирования активности увеита реактивация ВГЧ может способствовать внезапным обострениям увеита.

Ключевые слова: увеит при болезни Бехчета; вирусы герпеса человека; реактивация вируса герпеса человека; постувеальные осложнения

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Сорожкина Е.С., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В., Давыдова Г.А., Лисицына Т.А.

Клинические особенности увеита при болезни Бехчета у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций.

Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 58-65. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-58-65>

Clinical features of Behcet's uveitis in patients with herpesvirus reactivation

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Ekaterina S. Sorozhkina¹ ✉, Galina I. Krichevskaya¹, Natalia V. Balatskaya¹, Galina A. Davydova¹, Tatyana A. Lisitsyna³

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Moscow Evdokimov State Medical Stomatological University, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34a, Kashirskoe Hgwy, Moscow, 115522, Russia
skai6@mail.ru

Purpose. To study the possible impact of human herpes viruses (HHV) reactivation: herpes simplex virus type 1 (HSV 1), type 2 (HSV 2), cytomegalovirus (CMV) and Epstein — Barr virus (EBV) on the clinical course of uveitis in Behcet's disease (BD). **Material and methods.** Serum samples of 106 BD patients (ave. age 39) with uveitis were examined for the presence of antibodies — serological markers of chronic HHV infection and reactivation. **Results.** In 65 patients (25 with active uveitis (UA), 40 with uveitis remission (UR)), HHV reactivation was detected (mainly HSV 1, less often HSV 2, CMV and EBV — in individual cases), 41 patients had chronic HHV (17 with UA, 24 with UR). Certain clinical symptoms of uveitis were found to depend on HHV activity. Clinical signs of active uveitis (cells in the vitreous body), as well as severe irreversible changes (social blindness and low vision) were significantly more frequently detected in cases of HHV reactivation ($p < 0.05$) than in chronic HHV. The data obtained allow us to suggest, with some caution, that a subclinical HHV reactivation which stays after the onset of clinical uveitis remission, is an important factor of postuveal complications that are mainly manifested during remission. These complications include epiretinal fibrosis, pronounced optic nerve atrophy, and vasculitis (arterial and venous occlusion). **Conclusion.** The remission period in patients with subclinical herpesvirus activity is less favorable than in patients without serological markers of HHV reactivation. HHV reactivation that persists after uveitis activity is stopped can contribute to sudden exacerbations of uveitis.

Keywords: Behcet's uveitis; human herpes viruses (HHV); HHV reactivation; postuveal complications

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Neroev V.V., Sorozhkina E.S., Krichevskaya G.I., Balatskaya N.V., Davydova G.A., Lisitsyna T.A. Clinical features of Behcet's uveitis in patients with herpesvirus reactivation. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 58-65 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-58-65>

Болезнь Бехчета (ББ) — тяжелое мультиорганное заболевание аутовоспалительного характера с частым вовлечением глаз [1]. Этиология ББ не известна, патогенез многоэтапный, сложный и во многом неясный. Среди факторов, способствующих возникновению ББ, рассматривают генетическую предрасположенность, влияние окружающей среды, некоторые инфекционные возбудители, в частности вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) [2]. Одна из лучших экспериментальных моделей ББ получена при введении ВПГ в мочку уха мыши, однако до настоящего времени оценка роли ВПГ-1 в развитии ББ не однозначна [3–5].

В настоящее время большинство исследователей отводят инфекциям роль триггерного фактора, активизирующего врожденное звено иммунитета и запускающего каскад аутовоспалительных реакций. Предполагается также роль перекрестно реагирующих антигенов инфекционных возбудителей, в частности белков теплового шока, с антигенами различных клеток человека [4].

Ранее мы обнаружили, что реактивация латентных вирусов герпеса человека (ВГЧ), преимущественно ВПГ-1 и реже ВПГ 2-го типа (ВПГ-2), влияет на продукцию про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ББ и увеитом [6]. Представляло интерес сопоставить клинические особенности увеитов у пациентов с ББ в зависимости от наличия или отсутствия реактивации ВГЧ.

ЦЕЛЬ работы — изучить возможные взаимосвязи реактивации вирусов герпеса человека: ВПГ-1, ВПГ-2, цито-

мегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) — с особенностями клинической симптоматики увеитов при ББ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 106 пациентов с ББ (средний возраст — 39 лет), в том числе 59 мужчин и 47 женщин. Диагноз ББ поставлен в соответствии с Международными критериями (2014 г.) [7]. Офтальмологическое обследование включало стандартные методы: рефрактометрию, визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию с линзами 60D и 100D, оптическую когерентную томографию (ОКТ).

Для выявления инфицированности пациентов и определения стадии герпес-вирусных инфекций сыворотку крови исследовали в иммуноферментном анализе (ИФА) на наличие антител — маркеров первичной, хронической и реактивации хронической ВГЧ-инфекции. Определяли IgM-, IgG-антитела к разным вирусным антигенам. Постановку осуществляли на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» с наборами реагентов «ВектоВПГ-IgM» (IgM-антитела к ВПГ-1, ВПГ-2), «ВектоВПГ-1,2-IgG» (IgG-антитела к ВПГ-1, ВПГ-2), «ВектоЦМВ-IgM» (IgM-антитела к ЦМВ), «ВектоЦМВ-IgG» (IgG-антитела к ЦМВ), «ВектоВЭБ-NA-IgG» (IgG-антитела к ядерному антигену ВЭБ), «ВектоВЭБ-EA-IgG» (IgG-антитела к ранним антигенам ВЭБ), «ВектоВЭБ-VCA-IgM» (IgM-антитела к капсидному антигену ВЭБ) (АО «Вектор-Бест», Кольцово, Россия), «БиоСет-актив-ВПГ» (IgG-антитела к предранним

белкам ВПГ-1 и ВПГ-2), «БиоСет-актив-ЦМВ» (IgG-антитела к основному предраннему белку ЦМВ в активной стадии инфекции) (АО БТК «Биосервис», Москва, Россия).

IgM-антитела к поздним структурным антигенам ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ и ВЭБ рассматривали как серологические маркеры первичного инфицирования, IgG-антитела — как маркеры хронической инфекции, IgG-антитела к предранним неструктурным антигенам ВПГ и ЦМВ, а также раннему (ЕА) антигену ВЭБ — как маркеры реактивации хронической инфекции.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы StatTech v. 2.8.5 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Достоверность результатов оценивали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 85 (80,2 %) из 106 обследованных пациентов был двусторонний увеит, у 21 (19,8 %) — односторонний. По локализации внутриглазного воспаления, согласно Анатомической классификации увеитов (SUN, 2005) [8], преобладали панувеиты — 72 (68,4 %), задние увеиты диагностированы у трети обследованных — 32 (30,2 %), изолированные передние — всего у 2 (1,4 %) человек.

Все 106 пациентов были серопозитивны к ВПГ, ВЭБ, ЦМВ. По характеру течения увеита выделены 2 группы:

1-я группа — с активными увеитами (УА), 2-я группа — с увеитами в стадии ремиссии (УР). Хронически инфицирован ВГЧ был на момент обследования 41 (38,7 %) пациент, из них у 17 был УА, у 24 — УР. Серологические маркеры реактивации ВГЧ (преимущественно ВПГ-1, реже ВПГ-2, и только у единичных пациентов ЦМВ) выявлены у 65 (61,3 %) пациентов: 25 с УА и 40 с УР. По результатам серологического обследования в группах пациентов с УА (1-я группа) и пациентов с УР (2-я группа) выделили две подгруппы: 1а, 2а — реактивация ВГЧ; 1б, 2б — без реактивации.

Полученные нами ранее данные показали, что реактивация вирусов герпеса, в основном ВПГ-1 и ВПГ-2, влияет на продукцию провоспалительных и ангиогенных хемокинов у пациентов с ББ и увеитами как при активном внутриглазном воспалении, так и при его ремиссии. В настоящей работе мы проанализировали влияние реактивации ВГЧ на разные клинические проявления со стороны переднего и заднего отделов глаза при УА и УР.

Передний отрезок глаза. Изолированный передний увеит (активный) диагностирован только у двух пациентов, хотя изменения со стороны переднего отрезка глаза, за исключением катаракты, встречались у 4—30 % пациентов. Катаракта диагностирована у 75—80 % обследованных больных. Сравнение клинической симптоматики УА у пациентов с наличием и отсутствием реактивации ВГЧ-инфекций не выявило достоверных отличий ($p > 0,05$) частоты выявления, интенсивности и характера воспалительных изменений со стороны переднего отрезка глаза (преципитаты на роговице, отек и атрофия радужки, синехии, наличие в передней камере клеток, экссудата, гипопиона, осложненной катаракты). Ремиссия увеита сопровождалась значимым снижением частоты выявления клинических симптомов воспаления (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая картина переднего увеита при ББ в зависимости от реактивации ВГЧ

Table 1. Clinical picture of Behcet's anterior uveitis (AU) depending on HHV reactivation

Клинические симптомы Clinical signs	Группа с ББ в зависимости от реактивации ВГЧ Behcet's uveitis (BU) groups depending in HHV reactivation						
	УА AU n = 84			p value	УР UR n = 107		
	1а УА-р 1а AU-r n = 46	p value	1б УА-б/р 1б AU-w/r n = 38		2а УР-р 2а UR-r n = 67	p value	2б УР-б/р 2б UR-w/r n = 40
Инъекция конъюнктивы Conjunctival injection	4 ¹	1-2 > 0,05	4 ²	1-3 = 0,014 3-4 > 0,05	0 ³		0 ⁴
Негранулематозное воспаление Non-granulomatous inflammation	15 ⁵	5-6 > 0,05	9 ⁶	5-7 < 0,001 6-8 > 0,05	5 ⁷		0 ⁸
Свежие преципитаты Precipitates	8 ⁹	9-10 > 0,05	5 ¹⁰	9-11 = 0,002 10-12 = 0,002	0 ¹¹	11-12 > 0,05	0 ¹²
Клеточная реакция передней камеры Anterior chamber reaction	9 ¹³	13-14 > 0,05	3 ¹⁴	13-15 < 0,001 14-16 > 0,05	0 ¹⁵		0 ¹⁶
Экссудат в передней камере Anterior chamber exudate	0 ¹⁷	17-18 > 0,05	2 ¹⁸	18-20 > 0,05	0 ¹⁹		0 ²⁰
Гипопион Hypopyon	2 ²¹	21-22 > 0,05	3 ²²	21-23 > 0,05 22-24 > 0,05	0 ²³		0 ²⁴
Отек радужки Iris swelling	0 ²⁵	25-26 > 0,05	3 ²⁶	26-28 > 0,05	0 ²⁷		0 ²⁸
Атрофия радужки Iris atrophy	2 ²⁹	25-26 > 0,05	2 ³⁰	29-31 > 0,05 30-32 > 0,05	2 ³¹		0 ³²
Синехии Synechiae	4 ³³	33-34 > 0,05	7 ³⁴	33-35 > 0,05 34-36 = 0,07	4 ³⁵		0 ³⁶
Катаракта Cataract	37 ³⁷	37-38 > 0,05	27 ³⁸	37-39 > 0,05 38-40 > 0,05	49 ³⁹	39-40 > 0,05	32 ⁴⁰

Примечание. n — количество глаз, p — реактивация ВГЧ, б/р — без реактивации ВГЧ, 1-2 p = 0,014; 5-7 p < 0,001; 9-11 p = 0,002; 10-12 p = 0,002; 13-15 p = 0,002; 34-36 p = 0,002.

Note. n — number of eyes, UR — uveitis remission, r — HHV reactivation, w/r — without HHV reactivation, 1-2 p = 0,014; 5-7 p < 0,001; 9-11 p = 0,002; 10-12 p = 0,002; 13-15 p = 0,002; 34-36 p = 0,002.

Стекловидное тело (СТ) (vitreum). Деструкция СТ отмечена у 100 % пациентов, клетки в СТ — у 68,1 % больных с активным увеитом и у 5 % — с увеитом в ремиссии, снежные комки — у 22 % пациентов только с активным увеитом.

Интенсивность клеточной реакции оценивали как слабую (1+), умеренную (2+ и 3+), выраженную (4+). Слабая клеточная реакция выявлена преимущественно в глазах с УА у пациентов, хронически инфицированных ВГЧ, а умеренная и выраженная клеточная реакция (2+, 3+, 4+) в СТ наблюдалась достоверно чаще при УА, протекающих на фоне реактивации ВГЧ (группа 1а), чем при УА у пациентов без серологических маркеров реактивации ВГЧ (1б) ($p = 0,006$) (табл. 2).

В целом при УР активные клетки в СТ в связи с купированием воспаления встречались достоверно реже ($p < 0,05$), чем при УА в обеих подгруппах (2а, 2б vs 1а, 1б). Наличие в 5 глазах у пациентов с клинической ремиссией единичных активных клеток могло быть вызвано остаточными субклиническими воспалительными явлениями. По-видимому, реактивация ВГЧ усиливала интенсивность клеточной реакции в СТ в период активного увеита и не влияла на УР.

Задний увеит. Выраженность частичной атрофии зрительного нерва (ЧАЗН) оценивали в баллах от 1 до 4. Признаки ЧАЗН диагностированы в 18 (40,9 %) из 44 глаз с активным увеитом и в 39 (58,2 %) из 67 — с ремиссией увеита ($p > 0,05$). Однако ЧАЗН разной степени достоверно чаще обнаруживается у пациентов с увеитами (активными и в стадии ремиссии) на фоне реактивации ВГЧ (18 + 39 = 57 глаз)

по сравнению с больными без реактивации герпес-вирусов (8 + 18 = 26 глаз) ($p = 0,002$). Важно отметить, что выраженная атрофия зрительного нерва существенно чаще встречается в период ремиссии увеита (группа 2а) (17 из 39 глаз), чем при активных увеитах (группа 1а) (2 из 18 глаз) ($p = 0,016$), что можно связать с более длительными сроками заболевания глаз у пациентов с ремиссией внутриглазного воспаления по сравнению с УА (табл. 3).

Макулярная зона. Отек макулярной зоны. Реактивация ВГЧ не влияла в целом на частоту выявления макулярного отека разной интенсивности как при УА, так и при УР ($p > 0,05$). Не обнаружено также связи между наличием (6 из 22) или отсутствием (6 из 13) серологических маркеров реактивации ВГЧ и развитием интенсивного (2,3 балла) кистовидного отека макулы ($p > 0,05$) (табл. 4).

У пациентов с реактивацией ВГЧ в период ремиссии увеита существенно снижалась частота развития макулярного отека как одного из маркеров воспаления ($p < 0,001$) (табл. 4).

Эпиретинальный фиброз. Достоверных различий в частоте развития эпиретинального фиброза в группе УА с реактивацией и без не обнаружено ($p > 0,05$). Но есть существенная разница в частоте выявления эпиретинального фиброза при УР у пациентов с реактивацией ВГЧ и без ($p = 0,041$). Можно предположить, что на развитие эпиретинального фиброза при ремиссии увеита существенно влияет продолжительность заболевания, сочетающаяся с длительной реактивацией ВГЧ: средняя продолжительность ББ (медиана) в группе с УР составила 14 лет и была в 2 раза больше, чем при УА (7 лет).

Таблица 2. Воспалительные изменения в стекловидном теле при увеитах и ББ в зависимости от реактивации ВГЧ
Table 2. Inflammatory signs in the vitreous body of uveitic patients with BD depending on HHV reactivation

Клинические симптомы Clinical signs	Категории Categories	Группа с ББ в зависимости от реактивации ВГЧ, (%) Behcet's uveitis (BU) groups depending in HHV reactivation, (%)			
		УА UA n = 82		УР UR n = 107	
		1а реактивация ВГЧ 1a HHV reactivation n = 44	1б без реактивации ВГЧ 1b without HHV reactivation n = 38	2а реактивация ВГЧ 2a HHV reactivation n = 67	2б без реактивации ВГЧ 2b without HHV reactivation n = 40
Деструкция Destruction	Всего Total	44/44 (100)	38/38 (100)	65/67 (97)	40/40 (100)
	Слабая (1+) Minimal (1+)	32 (72,7)	31 (81,6)	52 (77,6)	32 (80)
	Умеренная и выраженная (2+, 3+, 4+) Mild, moderate and severe (2+, 3+, 4+)	12 (27,3)	7 (18,4)	13 (19,4)	8 (20)
Клеточная реакция Cells	Всего Total	31 (70,5)	25 (65,8)	3 (4,5)	2 (5)
	Слабая (1+) Minimal (1+)	11 (25)	19 (50)	2 (3)	2 (5)
	Умеренная и выраженная (2+, 3+, 4+) Mild, moderate and severe (2+, 3+, 4+)	20 (45,5) ¹	6 (15,8) ¹	1 (1,5)	0
Снежные комки, наносы Snowballs, snow flakes	Наличие Presence	10 (22,7)	8 (21,1)	0	0

Примечание. n — количество глаз, ¹ $p = 0,006$.

Note. n — number of eyes, ¹ $p = 0.006$.

Таблица 3. Выраженность частичной атрофии зрительного нерва при ББ с увеитами в зависимости от наличия или отсутствия реактивации ВГЧ

Table 3. Severity of optic disc atrophy in uveitic patients with BD depending on HHV reactivation

Атрофия зрительного нерва Optic disc atrophy	Группы с ББ в зависимости от реактивации ВГЧ Behcet's uveitis (BU) groups depending in HHV reactivation						
	УА-р (1a) AU-r (1a) n = 44	УА vs УР p value AU vs UR p value	УР-р (2a) UR-r (2a) n = 67	1a + 2a vs 1b + 2b* 1a + 2a vs 1b + 2b*	УА-б/р (1b) UR-w/r (1b) n = 36	УА vs УР p value UA vs UR p value	УР-б/р (2b) UR-w/r (2b) n = 40
Отсутствие Absence	26 (59,1)		28 (41,8)		28 (77,8)	p > 0,05	22 (55)
1 балл 1 point	16 (36,4)		22 (32,8)		6 (16,7)	p > 0,05	13 (32,5)
2–4 балла 2–3 points	2 (4,5)	p = 0,016	17 (25,4)		2 (5,5)	p > 0,05	5 (12,5)
Всего (1–4 балла)* Total (1–4 points)*	18 (40,9)		39 (58,2)	p = 0,02	8 (22,2)		18 (45)

Примечание. n — количество глаз, р — реактивация ВГЧ, б/р — без реактивации ВГЧ; * — в целом при увеитах (активных и в ремиссии) у пациентов с реактивацией ВГЧ атрофия ДЗН развивается существенно чаще, чем у пациентов без реактивации герпес-вирусов (p = 0,02).
Note. n — number of eyes, UR — uveitis remission, r — HHV reactivation, w/r — without HHV reactivation; * — in general, optic disc atrophy developed significantly more often in uveitic patients (active and in remission) with HHV reactivation than without it (p = 0.002).

Таблица 4. Изменения в макулярной зоне при ББ с увеитами в зависимости от активности герпес-вирусов

Table 4. Macular changes in uveitic patients with BD depending on HHV reactivation

Симптом Symptom	Интенсивность Intensity	Группы БУ в зависимости от реактивации ВГЧ Behcet's uveitis (BU) groups depending in HHV reactivation			
		УА UA n = 82		УР UR n = 107	
		УА-р AU-r n = 46	УА-б/р AU-w/r n = 36	УР-р UR-r n = 67	УР-б/р UR-w/r n = 40
Макулярный отек Macular edema	Всего Total	22*□	13*	3□	1
	Диффузный + кистовидный 1 балл Diffuse + cystic 1 point	16	7	3	1
	Кистовидный 2 + 3 балла Cystic 2+3 points	6•	6•	0	0
Эпиретинальный фиброз Epiretinal fibrosis		11 ¹	8 ¹	13 ²	2 ²
Тракционный синдром Traction		2	3	2	2
Атрофические изменения МЗ по ОКТ Atrophic changes in macula (OCT)	Всего Total	6 ^{3,4}	1 ³	20 ⁴	8
	1DD	3 ³	1 ³	11	6
	2DD	3	0	3	2
	3DD	0	0	4	0
	4DD	0	0	2	0

Примечание. n — количество глаз, р — реактивация ВГЧ, б/р — без реактивации ВГЧ; * p > 0,05; • p > 0,05; □ p < 0,001; ¹ p > 0,05; ² p = 0,041; ³ p = 0,057; ⁴ p = 0,038.

Note. n — number of eyes, UR — uveitis remission, r — HHV reactivation, w/r — without HHV reactivation; * p > 0.05; • p > 0.05; □ p < 0.001; ¹ p > 0.05; ² p = 0.041; ³ p = 0.057; ⁴ p = 0.038.

Атрофические изменения макулы достоверно чаще (p = 0,038) отмечены в подгруппе больных с УР и реактивацией ВГЧ (2a) по сравнению с аналогичной подгруппой пациентов с УА (1a), что позволяет предположить важную роль длительной субклинической реактивации ВГЧ в патогенезе атрофических изменений в макулярной зоне (см. табл. 4).

У пациентов с ББ и активными увеитами, протекающими на фоне реактивации ВГЧ, достоверно чаще, чем у пациентов с УА без реактивации ВГЧ (p = 0,011), развивается слепота (vis ≤ 0,04). Эта тенденция отмечена и у больных с УР (p > 0,05) (табл. 5).

Васкулиты сетчатки. Анализ возможного влияния реактивации ВГЧ на сосуды заднего отрезка глаза представлен в таблице 6.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма — Бонферрони на множественность сравнения (StatTech v. 2.8.5).

Полосы сопровождения и муфты артерий и вен достоверно чаще встречаются при активном увеите, чем при ремиссии, как при реактивации ВГЧ, так и без (p < 0,001).

Таблица 5. Острота зрения пациентов с ББ и увеитами в зависимости от реактивации ВГЧ

Table 5. Visual acuity of uveitic patients with BD depending on HHV reactivation

Острота зрения (с коррекцией) Visual acuity (corrected)	Группы инвалидности по зрению Visual impairment groups	Клиническая группа в зависимости от реактивации ВГЧ Clinical group depending on HHV reactivation			
		УА-р UA-r n = 46	УА-б/р UA-w/r n = 38	УР-р UR-r n = 67	УР-б/р UR-w/r n = 40
≤ 0,04	1 — слепота 1 — blindness	14 ¹	3 ²	12 ³	4 ⁴
0,05–0,10	2	3	0	0	0
> 0,1–0,3	3	5	8	8	2
0,4–0,5		2	7	6	6
0,6 и >		22	20	41	28

Примечание. n — количество глаз, р — реактивация ВГЧ, б/р — без реактивации ВГЧ; ¹⁻² p = 0,011; ³⁻⁴ p > 0,05.

Note. n — number of eyes, UR — uveitis remission, r — HHV reactivation, w/r — without HHV reactivation; ¹⁻² p = 0,011; ³⁻⁴ p > 0,05.

Таблица 6. Клинические симптомы васкулитов заднего отрезка глаза при ББ в зависимости от активности увеита и реактивации ВГЧ

Table 6. Clinical signs of posterior segment vasculitis in uveitic eyes with BD depending on HHV reactivation

Показатель Sign	Категории Categories	Группа с ББ в зависимости от реактивации ВГЧ, (%) Behhet's uveitis (BU) groups depending in HHV reactivation, (%)				p value
		УА AU n = 82		УР UR n = 107		
		УА-р UA-r n = 45	УА-6/р UR-w/r n = 36	УР-р UR-r n = 67	УР-6/р UR-w/r n = 40	
Состояние артерий Condition of arteries	Норма Normal	4 (8,9)	6 (16,7)	26 (38,8)	23 (57,5)	$^{1-2}p_{\text{УА-р-УР-р}} < 0,001$
	Слабая извитость Low curvature	2 (4,4)	2 (5,6)	8 (11,9)	0 (0)	
	Патология Pathology	39 (86,7) ¹	28 (77,8)	33 (49,3) ²	17 (42,5)	
Полосы сопровождения артерий, муфты Arterial sheathing	Отсутствие Absence	14 (31,1)	11 (30,6)	50 (74,6)	32 (80)	$^{3-4}p_{\text{УА-р-УР-р}} < 0,001$ $^{5-6}p_{\text{УА-6/р-УР-6/р}} < 0,001$ $^{3-5}p_{\text{УА-р-УА-6/р}} > 0,05$
	Наличие Presence	31 (68,9) ³	25 (69,4) ⁵	17 (25,4) ⁴	8 (20) ⁶	
Окклюзия артерий Arterial occlusion	Отсутствие Absence	25 (55,6)	25 (69,4)	43 (64,2)	27 (67,5)	$p_{\text{УА-р-УР-р}} = 0,027$ $p_{\text{УР-р-УР-6/р}} = 0,047$
	1 сектор 1 quadrant	16 (35,6)	11 (30,6)	9 (13,4)	13 (32,5)	
	2 сектора 2 quadrants	4 (8,9)	0 (0)	3 (4,5)	0 (0)	
	3 сектора 3 quadrants	0 (0)	0 (0)	4 (6)	0 (0)	
	4 сектора 4 quadrants	0 (0)	0 (0)	8 (11,9)	0 (0)	
Состояние вен Condition of veins Картина как при артериях	Норма Normal	3 (6,7)	6 (16,7)	34 (50,7)	23 (57,5)	$< 0,001^*$ $^{7-9}p_{\text{УА-р-УР-р}} < 0,001$ $^{8-10}p_{\text{УА-6/р-УР-р}} = 0,003$
	Слабая извитость Low curvature	2 (4,4)	2 (5,6)	6 (9)	0 (0)	
	Патология Pathology	40 (88,9) ⁷	28 (77,8) ⁸	27 (40,3) ⁹	17 (42,5) ¹⁰	
Полосы сопровождения вен, муфты Vein sheathing	Отсутствие Absence	13 (28,9)	11 (30,6)	58 (86,6)	34 (85)	$< 0,001^*$ $p_{\text{УА-р-УР-р}} < 0,001$ $p_{\text{УА-6/р-УР-6/р}} < 0,001$
	Наличие Presence	32 (71,1)	25 (69,4)	9 (13,4)	6 (15)	
Окклюзия вен Vein occlusion	Отсутствие Absence	26 (57,8)	25 (69,4)	43 (64,2)	27 (67,5)	$0,001^*$ $p_{\text{УА-р-УР-р}} = 0,027$ $p_{\text{УА-6/р-УР-р}} = 0,079$ $p_{\text{УР-р-УР-6/р}} = 0,047$
	1 сектор 1 quadrant	17 (37,8)	11 (30,6)	9 (13,4)	13 (32,5)	
	2 сектора 2 quadrants	2 (4,4)	0 (0)	3 (4,5)	0 (0)	
	3 сектора 3 quadrants	0 (0)	0 (0)	5 (7,7)	0 (0)	
	4 сектора 4 quadrants	0 (0)	0 (0)	7 (10,4)	0 (0)	
Мягкий экссудат Cotton wool spots	Отсутствие Absence	40 (89,1)	34 (94,4)	67 (100)	40 (100)	$0,033^*$
	1 сектор 1 quadrant	3 (6,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	2 сектора 2 quadrants	0 (0)	1 (2,8)	0 (0)	0 (0)	
	3 сектора и > 3 quadrans and >	2 (4,3)	1 (2,8)	0 (0)	0 (0)	
Геморрагическая активность Hemorrhagic activity	Отсутствие Absence	34 (75,6)	32 (88,9)	67 (100)	40 (100)	$< 0,001^*$ $p_{\text{УА-р-УР-р}} < 0,001$
	Наличие Presence	11 (24,4)	4 (11,1)	0 (0)	0 (0)	

Примечание. n — количество глаз, р — реактивация ВГЧ, б/р — без реактивации ВГЧ, * — различие достоверно.

Note. n — number of eyes, UR — uveitis remission, r — HHV reactivation, w/r — without HHV reactivation, * — the difference is significant.

Существенных различий в частоте этого признака при УА и при УР в зависимости от наличия или отсутствия реактивации ВГЧ не обнаружено (см. табл. 6).

Мягкий экссудат при УА встречается редко, как при реактивации ВГЧ, так и без ($p > 0,05$), и не встречается при УР (см. табл. 6).

Окклюзии артерий и вен. Площадь глазного дна с наличием окклюзий сосудов (артерий и/или вен) достоверно увеличена у пациентов с УР и реактивацией ВГЧ по сравнению с УА и реактивацией ВГЧ ($p = 0,005$). По-видимому, сохраняющаяся после наступления клинической ремиссии реактивация ВГЧ, способствует дальнейшей окклюзии сосудов. У больных без реактивации ВГЧ такой закономерности не отмечено ($p > 0,05$) (см. табл. 6).

Геморрагическая активность. Геморрагии встречались только в группе с УА, реактивация ВГЧ не влияла существенно на частоту их возникновения ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Значение инфекционных факторов в этиопатогенезе ББ обсуждается давно, и первым, кто высказал предположение о важной роли вируса простого герпеса, был турецкий дерматолог Хулуси Бехчет. Гипотеза о значении вирусов герпеса в развитии ББ имеет как своих сторонников, так и противников, в первую очередь потому, что эффективность противогерпетической терапии в эксперименте, не говоря уже о клинических случаях, не доказана [9]. Частично это объясняется многообразием форм ББ, что в настоящее время позволило многим исследователям рассматривать ББ не как одну нозологическую форму, а как разные синдромы, объединенные рядом сходных черт [10].

Обследовав 106 пациентов с ББ и увеитами, мы обнаружили зависимость некоторых клинических симптомов увеитов от активности герпес-вирусных инфекций. Клинические признаки УА (степень клеточной инфильтрации СТ) либо низкий функциональный исход достоверно чаще выявлялись у пациентов с УА на фоне реактивации ВГЧ, чем при УА без маркеров реактивации ВГЧ.

Наши данные позволяют с определенной осторожностью заключить, что продолжающаяся у ряда пациентов субклиническая реактивация ВГЧ после купирования симптомов внутриглазного воспаления оказывает большое влияние на развитие постувеальных осложнений, манифестирующих в основном в период ремиссии. Это касается эпиретинального фиброза, выраженной ЧАЗН, распространенности васкулитов (окклюзии артерий и вен).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные клинко-серологические закономерности коррелируют с полученными нами ранее данными о

продукции провоспалительных и ангиогенных цитокинов и хемокинов у пациентов с ББ и увеитами, не только в период внутриглазного воспаления, но и после наступления клинической ремиссии. Клинические, серологические и иммунологические данные позволяют предположить наличие длительно текущего воспаления у пациентов с клинической ремиссией увеита, поддерживаемого пролонгированной реактивацией вирусов герпеса, что может приводить к внезапным обострениям увеита и тяжелым функциональным исходам. Полученные результаты обосновывают необходимость разработки новых подходов к профилактике реактивации герпес-вирусов, особенно ВПГ-1 и ВПГ-2, как одного из триггерных факторов клинического рецидива увеита при ББ.

Литература/References

1. Алекберова З.С., Голоева Р.Г., Гусева И.А. Демографические аспекты болезни Бехчета. *PMЖ*. 2010; 18 (11): 740–3. [Alekberova Z.S., Goloeva R.G., Guseva I.A. Demographic aspects of Behcet's disease. *RMJ*. 2010; 18 (11): 740–3 (in Russian)].
2. Van der Houwen T.B., van Hagen P.M., van Laar J.A.M. Immunopathogenesis of Behcet's disease and treatment modalities. *Semin. Arthritis Rheum*. 2022; 52: 151956. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151956
3. Sohn S., Lee E.S., Bang D., Lee S. Behcet's disease-like symptoms induced by the herpes simplex virus in ICR mice. *Eur. J. Dermatol*. 1998; 8 (1): 21–3.
4. Greco A., De Virgilio A., Ralli M., Ciofalo A., et al. Behcet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmunity Reviews*. 2018; 17 (6): 567–75. doi:10.1016/j.autrev.2017.12.006
5. Islam S.M.S., Sohn S. HSV-Induced systemic inflammation as an animal model for Behcet's disease and therapeutic applications. *Viruses*. 2018; 10 (9): 511. doi: 10.3390/v10090511
6. Кричевская Г.И., Сорожкина Е.С., Балацкая Н.В. и др. Влияние реактивации вирусов герпеса человека на системную продукцию цитокинов у пациентов с болезнью Бехчета и увеитами. *Медицинская иммунология*. 2021; 23 (4): 767–74. [Krichevskaya G.I., Sorozhkina E.S., Balatskaya N.V., et al. Effect of human herpes virus reactivation on systemic cytokine production in patients with Behcet's disease and uveitis. *Medical immunology*. 2021; 23 (4): 767–74 (in Russian)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-EOH-2286>
7. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2014; 28 (3): 338–47. doi:10.1111/jdv.12107 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23441863/>
8. Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol*. 2005; 140 (3): 509–16. doi:10.1016/j.ajo.2005.03.057
9. Kim D.Y., Cho S., Choi M.J., et al. Immunopathogenic role of herpes simplex virus in Behcet's disease. *Genet. Res Int*. 2013; 638273. doi: 10.1155/2013/638273
10. Hou C.C., Luo D., Bao H.F., et al. Clinical heterogeneity of ocular Behcet's syndrome versus intestinal Behcet's syndrome: a cross-sectional study from Shanghai Behcet's syndrome database. *Arthritis Res Ther*. 2022; 24 (1): 98. doi: 10.1186/s13075-022-02782-1

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев, Г.И. Кричевская — концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Е.С. Сорожкина — сбор и обработка данных, написание текста статьи; Н.В. Балацкая, Г.А. Давыдова — интерпретация результатов, редактирование статьи; Т.А. Лисицына — дизайн исследования, интерпретация результатов, редактирование статьи.

Authors' contribution: V.V. Neroev, G.I. Krichevskaya — concept and design of the study, interpretation of the results, editing of the article; E.S. Sorozhkina — data collection and processing, writing of the article; N.V. Balatskaya, G.A. Davydova — interpretation of the results, editing of the article; T.A. Lisitsyna — design of the study, interpretation of the results, editing of the article.

Поступила: 28.02.2022. Переработана: 06.03.2022. Принята к печати: 19.03.2022

Originally received: 28.02.2022. Final revision: 06.03.2022. Accepted: 19.03.2022

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФПДО ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой глазных болезней², ORCID 0000-0002-8480-0894

Екатерина Сергеевна Сорожкина — научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии¹, ORCID 0000-0002-8568-8689

Галина Исааковна Кричевская — канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики отдела иммунологии и вирусологии¹, ORCID 0000-0001-7052-3294

Наталья Владимировна Балацкая — канд. биол. наук, начальник отдела иммунологии и вирусологии¹, ORCID 0000-0001-8007-6643

Галина Анатольевна Давыдова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки¹, ORCID 0000-0001-8754-9802

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Каширское шоссе, 34а, Москва, 115522, Россия

Татьяна Андреевна Лисицына — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории тромбовоспаления, ORCID 0000-0001-9437-406X

Для контактов: Екатерина Сергеевна Сорожкина, skai6@mail.ru

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Moscow Evdokimov State Medical Stomatological University, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Vladimir V. Neroev — Academician of the RAS, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of chair of eye diseases², ORCID 0000-0002-8480-0894

Ekaterina S. Sorozhkina — researcher, department of immunology and virusology¹ ORCID 0000-0002-8568-8689

Galina I. Krichevskaya — Cand. of Med. Sci., doctor of clinical laboratory diagnostics, department of immunology and virusology¹, ORCID 0000-0001-7052-3294

Natalia V. Balatskaya — Cand. of Biol. Sci., head of the department of immunology and virusology¹ ORCID 0000-0001-8007-6643

Galina A. Davydova — Cand. of Med. Sci., researcher, department of pathology of the retina and optic nerve¹, ORCID 0000-0001-8754-9802

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

Tatyana A. Lisitsyna — Dr. of Med. Sci., leading researcher, laboratory of thromboinflammation ORCID 0000-0001-9437-406X

Contact information: Ekaterina S. Sorozhkina, skai6@mail.ru