

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-129-134>

Значение реактивации латентных вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа в этиопатогенезе хронических воспалительных заболеваний глаз и развитии поздних постувеальных осложнений

Г.И. Кричевская , Е.С. Сорожкина, Н.В. Балацкая, Л.А. Ковалева, Г.А. Давыдова

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

Вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1 и ВПГ-2) вызывают широко распространенные пожизненные инфекции. Эти особенности ВПГ-инфекции (ВПГИ) связаны с наличием двух фаз инфекционного цикла: фазой литической инфекции, протекающей с образованием новых вирусных частиц, и фазой латентной инфекции, при которой ВПГ сохраняется в клетках в скрытом, малодоступном для иммунной системы виде. Литическая и латентная фазы ВПГИ отличаются формой вирусного генома, его локализацией, количеством активных вирусных генов и экспрессируемых вирусных продуктов. Литическая инфекция протекает в основном в эпителиальных клетках, а резервуар латентного вируса — ядра чувствительных нейронов ганглиев, иннервирующих место литической инфекции. В качестве экспериментального аналога латентной инфекции нейронов рассматривают «абортивную» инфекцию перевиваемых клеток Hela, при которой в ядрах выживших клеток геномы ВПГ-1 выявлялись в течение 5 нед, сохраняя способность реактивироваться и вызывать литическую инфекцию. Выявлена частая субклиническая реактивация ВПГ с выделением инфекционного вируса у перенесших герпетические заболевания и у практически здоровых людей с хронической ВПГИ. Рецидивы герпетического заболевания наступают значительно реже. Интеркуррентные заболевания — один из ведущих факторов реактивации латентного ВПГ. Реактивация ВПГ может спровоцировать обострение или развитие заболевания негерпетической этиологии, утяжелить и осложнить его течение. Включение в комплексную терапию таких пациентов специфических противовирусных средств сокращало сроки наступления ремиссии. Реактивация ВПГ — прогностически неблагоприятный фактор не только при активном заболевании глаз, но и при клинической ремиссии. По нашим данным, субклиническая реактивация ВПГ у пациентов с ремиссией увеита усиливала системную продукцию провоспалительных и ангиогенных хемокинов, способствовала хронизации вялотекущего воспалительного процесса и развитию поздних постувеальных осложнений. Актуальным остается вопрос о назначении таким пациентам специфической противовирусной терапии. Вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1 и ВПГ-2) вызывают широко распространенные пожизненные инфекции. Эти особенности ВПГ-инфекции (ВПГИ) связаны с наличием двух фаз инфекционного цикла: фазой литической инфекции, протекающей с образованием новых вирусных частиц, и фазой латентной инфекции, при которой ВПГ сохраняется в клетках в скрытом, малодоступном для иммунной системы виде. Литическая и латентная фазы ВПГИ отличаются формой вирусного генома, его локализацией, количеством активных вирусных генов и экспрессируемых вирусных продуктов. Литическая инфекция протекает в основном в эпителиальных клетках, а резервуар латентного вируса — ядра чувствительных нейронов ганглиев, иннервирующих место литической инфекции. В качестве экспериментального аналога латентной инфекции нейронов рассматривают «абортивную» инфекцию перевиваемых клеток Hela, при которой в ядрах выживших клеток геномы ВПГ-1 выявлялись в течение 5 нед, сохраняя способность реактивироваться и вызывать литическую инфекцию. Выявлена частая субклиническая реактивация ВПГ с выделением инфекционного вируса у перенесших герпетические заболевания и у практически здоровых людей с хронической ВПГИ. Рецидивы герпетического заболевания наступают значительно реже. Интеркуррентные заболевания — один из ведущих факторов реактивации латентного ВПГ. Реактивация ВПГ может спровоцировать обострение или развитие заболевания негерпетической этиологии, утяжелить и осложнить его течение. Включение в комплексную терапию таких пациентов специфических противовирусных средств сокращало сроки наступления ремиссии. Реактивация ВПГ — прогностически неблагоприятный фактор не только при активном заболевании глаз, но и при клинической ремиссии. По нашим данным, субклиническая реактивация ВПГ у пациентов с ремиссией увеита усиливала системную продукцию провоспалительных и ангиогенных хемокинов, способствовала хронизации вялотекущего воспалительного процесса и развитию поздних постувеальных осложнений. Актуальным остается вопрос о назначении таким пациентам специфической противовирусной терапии.

Ключевые слова: герпес-вирусы; литическая фаза; латентная фаза; субклиническая реактивация; воспалительные заболевания глаз

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Кричевская Г.И., Сорожкина Е.С., Балацкая Н.В., Ковалева Л.А., Давыдова Г.А. Значение реактивации латентных вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа в этиопатогенезе хронических воспалительных заболеваний глаз и развитии поздних постувеальных осложнений. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 129-34. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-129-134>

The significance of reactivation of latent herpes simplex viruses type 1 and 2 in the etiopathogenesis of chronic inflammatory eye diseases and the development of late post-uveal complications

Galina I. Krichevskaya ✉, Ekaterina S. Sorozhkina, Natalia V. Balatskaya, Ludmila A. Kovaleva, Galina A. Davydova
Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
gkri@yandex.ru

Herpes simplex viruses type 1 and 2 (HSV-1 and HSV-2) cause widespread lifelong infections. These characteristics of herpes simplex virus infections (HSV1) are associated with the presence of two phases in the infectious cycle: the lytic infection phase, which involves the formation of new viral particles, and the latent infection phase, during which the HSV remains in cells in a hidden form that is less accessible to the immune system. The lytic and latent phases of HSV1 differ in the form of the viral genome, its localization, number of active viral genes, and expressed viral products. Lytic infection primarily occurs in epithelial cells, while the reservoir of latent virus is the nuclei of sensory neurons of the ganglia innervating the site of lytic infection. "Abortive" infection of HeLa transfected cells is considered as experimental analogue of latent neuron infection, in which HSV-1 genomes were detected in the nuclei of surviving cells for up to 5 weeks, retaining the ability to reactivate and induce lytic infection. Frequent subclinical reactivation of HSV with the release of infectious virus has been identified in individuals who have had herpes infections and in healthy people with chronic HSV1. Relapses of herpes disease occur much less frequently. Intercurrent diseases are one of the leading factors in the reactivation of latent HSV. Reactivation of HSV can trigger the exacerbation or development of non-herpetic diseases, complicating their course. Inclusion of specific antiviral agents in the complex therapy of such patients shortened the time till remission onset. HSV reactivation is a prognostically unfavorable factor not only in active eye disease but also in clinical remission. According to our data, subclinical HSV reactivation in patients with remission of uveitis increased the systemic production of pro-inflammatory and angiogenic chemokines, thus contributing to the chronicization of a low-grade inflammatory process and the development of late post-uveal complications. The question of prescribing specific antiviral therapy to such patients remains relevant.

Keywords: herpesviruses; lytic phase; latent phase; subclinical reactivation; inflammatory eye diseases

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

For citation: Krichevskaya G.I., Sorozhkina E.S., Balatskaya N.V., Kovaleva L.A., Davydova G.A. The significance of reactivation of latent herpes simplex viruses type 1 and 2 in the etiopathogenesis of chronic inflammatory eye diseases and the development of late post-uveal complications. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 129-34 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-129-134>

Особенности инфекций, вызываемых вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1, ВПГ-2). Большое семейство герпес-вирусов (Herpesviridae) включает вирусы, патогенные для человека и других представителей животного мира. Герпес-вирусы различаются между собой по биологическим свойствам и тканевому тропизму, на основании чего разделены на три подсемейства: альфа-, бета- и гамма [1, 2].

В настоящее время известны 9 типов вирусов герпеса, патогенных для человека (ВГЧ). Они вызывают распростра-

ненные в популяции пожизненные инфекции. Геном ВГЧ, как и всех герпес-вирусов, образован двухцепочечной ДНК, которая окружена белковой оболочкой — капсидом; ДНК и капсид образуют нуклеокапсид. Вокруг нуклеокапсида расположен аморфный белковый слой — тегумент. Зрелый вирион имеет внешнюю липидную оболочку с гликопротеиновыми шипами.

ВПГ-1 и ВПГ-2 относятся к альфа-герпес-вирусам. У них отсутствует видовая специфичность, они хорошо

размножаются в разных типах клеток, имеют относительно короткий цикл репликации, приводящий к гибели инфицированной клетки [1, 2].

Для поддержания пожизненной персистенции в клетках хозяина ВГЧ выработали стратегию, основанную на смене двух фаз инфекционного цикла: фазы продуктивной (литической) репликации вируса и фазы латенции (дремлющей фазы). Эти фазы протекают в разных клетках и характеризуются принципиально отличающимися программами экспрессии вирусных генов [1–3].

Входные ворота и место первичной репликации ВПГ-1 и ВПГ-2 — эпителиальные клетки слизистых оболочек. Латентный вирус сохраняется преимущественно в ядрах чувствительных нейронов ганглиев, иннервирующих место продуктивной инфекции (для глаза преимущественно тройничный ганглий) [1–3].

После попадания на конъюнктиву ВПГ-1, реже ВПГ-2 активно размножаются в клетках эпителия (продуктивная фаза) с образованием новых инфекционных вирусных частиц (вирионы). Продуктивная фаза в большинстве случаев протекает бессимптомно, реже — с разными по тяжести клиническими проявлениями. Но при любом варианте продуктивной инфекции вирус распространяется на соседние здоровые клетки и выделяется во внешнюю среду, увеличивая число зараженных хозяев.

У иммунокомпетентных лиц продуктивная фаза быстро сменяется латентной. Нуклеокапсид проникает в окончания аксонов чувствительных нейронов, иннервирующих место продуктивной инфекции, и ретроградным путем достигает ядра этих нейронов. Для перехода в латентную фазу ДНК-геном, имеющий в фазе продуктивной инфекции линейную форму, трансформируется в кольцевую и в виде множественных копий кольцевых эписом сохраняется в ядрах чувствительных нейронов ганглия. В фазе латенции репликативные функции вируса подавлены, из-за чего инфекционный вирус невозможно обнаружить. Это обеспечивает ему уклонение от иммунной системы хозяина и пожизненное сохранение в клетках организма. Во время латентной фазы инфекционный вирус не продуцируется, вирусная транскрипция в основном направлена на латентно-ассоциированные транскрипты (LAT) и микроРНК, белки ВПГ стандартными методами не обнаруживаются. Важная особенность латентной фазы состоит в том, что геном ВПГ может находиться в клетках хозяина неопределенно длительный срок без образования новых инфекционных вирионов, при этом постоянно сохраняя способность перейти к фазе продуктивной репликации (реактивация). В результате ВПГ получает возможность не только длительно персистировать в организме хозяина, но при периодической реактивации вызывать у некоторых людей рецидив заболевания и, выделяясь во внешнюю среду, увеличивать число инфицированных хозяев [4–6].

К реактивации ВПГ приводит нарушение тонкого баланса между сдерживающими и активирующими вирус факторами, после чего вирус по аксонам нейронов антероградно распространяется к месту первичной репликации, где реализуется продуктивная фаза с образованием новых вирионов. Клиническая симптоматика при реактивации ВПГ (от бессимптомной инфекции до тяжелого клинического заболевания) во многом зависит от вирусной нагрузки (количества инфекционных вирионов на клетку) [7].

Таким образом, литическая и латентная фазы ВПГ-инфекции (ВПГИ) отличаются формой вирусного генома (линейная — кольцевая), его локализацией (эпителиальные или другие ненейронные клетки — нейроны чувстви-

тельных ганглиев), количеством активных вирусных генов и экспрессируемых вирусных продуктов [2].

В латентную фазу ВПГ сохраняется в ядрах чувствительных нейронов ганглиев, иннервирующих регион первичной продуктивной инфекции, для глаза это тройничный ганглий, хотя указываются и другие ганглии, в частности ресничный. Предполагают, что с реактивацией латентного ВПГ в нетрадиционных местах связано возникновение необычных для него заболеваний: паралич Белла, болезнь Меньера и острый некроз сетчатки [8].

При заражении ВПГ-1 с высокой множественностью инфекции культуры клеток Hela (ненейронных клеток) в некоторых из них развивалась «абортивная» инфекция. Клетки с «абортивной» вирусной инфекцией — это клетки, выжившие после инфицирования вирусом, но не продуцирующие новые вирионы [9]. В ядрах этих клеток геномы ВПГ-1 в состоянии покоя сохранялись по меньшей мере в течение 5 нед после заражения, не теряя способности реактивироваться с развитием продуктивной инфекции [9]. По мнению авторов, при заражении ненейронных клеток, наряду с продуктивной инфекцией, развивается абортивная форма, аналогичная латентной инфекции в нейронах [9].

Абортивной формой ВПГИ в ненейронных клетках частично можно объяснить присутствие ДНК ВПГ-1 в клетках роговицы как у пациентов, ранее перенесших герпетический кератит (ГК), так и у серопозитивных практически здоровых лиц. Частота выявления, по разным данным, варьирует у пациентов в начале клинической ремиссии ГК от 32% [10] до 86% [11]; у практически здоровых без указаний на офтальмогерпес в анамнезе — от 11% [11] до 17% [10]; в роговицах, полученных из банка доноров, — от 4% [10] до 6% [11] случаев. ДНК ВПГ-1 обнаружена также почти в 9% склер, полученных из банка доноров [11]. S. Higaki и соавт. [12] представили доказательства латентной фазы инфекции трех роговиц, удаленных после перенесенного ранее ГК, выявив в эксплантатах из них только латентно-ассоциированный транскрипт ВПГ-1.

Возможная роль ВПГ-1, попавшего к реципиенту с донорскими тканями, обсуждается. ДНК ВПГ-2 выявлялась в роговицах исключительно редко [10, 11].

Роль реактивации хронической ВПГИ в этиопатогенезе воспалительных заболеваний глаз, методы выявления реактивации ВПГИ. ВПГ-1 и ВПГ-2 склонны к реактивации под влиянием многочисленных экзо- и эндогенных факторов, среди которых наибольшее значение имеют неблагоприятные факторы окружающей среды, стрессы, травмы, включая хирургические, иммуносупрессия, как медикаментозная, так и обусловленная другими заболеваниями, и др., а также к спонтанной реактивации. Существует мнение, что спонтанная реактивация является нормой для ВПГИ человека [13].

ВПГ-1 и ВПГ-2 в фазе продуктивной инфекции могут быть не только причиной болезни, но и триггером для возникновения или обострения заболеваний другой этиологии или фактором, осложняющим течение заболевания другого генеза [14].

Клинически диагностировать бессимптомно протекающую реактивацию ВПГ невозможно, для этого предложен ряд лабораторных методов: выделение инфекционного вируса на биологических объектах, детекция генома вируса методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ), обнаружение антигенов вируса иммунофлуоресцентным методом (ИФ), выявление в сыворотке крови серологических маркеров реактивации ВПГИ — IgG-антител к предранним неструктурным белкам ВПГ-1 и ВПГ-2 в иммуноферментном анализе (ИФА) [14].

Выделение ВПГ — самый доказательный, но длительный и малочувствительный метод; ПЦР-РВ — высокочувствительный тест, однако он может обнаружить вирус, потерявший инфекционность. Выявление специфических IgG-антител к предранним белкам ВПГ-1 и ВПГ-2 имеет высокую чувствительность [14], но исследование только сыроворотки крови не позволяет уточнить место реактивации вируса. Наличие этих антител во внутриглазных жидкостях и подтверждение их интраокулярной продукции (определение коэффициента Гольдмана — Уитмера) свидетельствует о внутриглазном синтезе противовирусных антител и активной герпетической офтальмоинфекции. Метод ИФ уступает ПЦР-РВ по чувствительности и специфичности и сейчас используется редко.

Влияние реактивации хронической ВПГИ на заболевания глаз в стадии активности. На разнообразную роль ВПГ-1 и ВПГ-2 в этиопатогенезе заболеваний глаз (этиологическую, триггерную и отягчающую) указывают многие авторы [7, 15].

Активная ВПГИ связана в большинстве случаев не с первичным заражением, а с реактивацией латентного вируса, часто спровоцированной любым интеркуррентным заболеванием. Именно широким распространением и оппортунистическим характером ВПГИ объясняется важное участие ВПГ в патогенезе заболеваний глаз разного генеза. По нашим данным, уровень серопозитивности к ВПГ-1 и ВПГ-2 среди взрослых и детей с разной воспалительной патологией глаз существенно не отличается (89–99 и 88–97% соответственно, $p < 0,05$), однако реактивация ВПГ-1 встречается достоверно чаще, чем ВПГ-2 (53–62 и 7–27%, $p < 0,05$), за исключением врожденной патологии глаза [14].

Число пациентов с реактивацией преимущественно ВПГ-1 увеличивается в старших возрастных группах по сравнению с лицами до 40 лет, возможно из-за возрастного ослабления клеточного иммунитета [16].

У пациентов с воспалительной офтальмопатологией и наличием серологических маркеров реактивации ВПГ-1 и/или ВПГ-2 наблюдается, как правило, более тяжелое, плохо отвечающее на противовоспалительную терапию, осложненное течение заболевания глаз. Так, у большинства взрослых пациентов с ангиитами и тромбозами вен сетчатки на фоне реактивации ВПГ-1, реже ВПГ-2 фибринолитическая и дезагрегантная терапия была малоэффективной [15].

У детей с реактивацией ВПГИ эндогенные увеиты неясной этиологии отличались более тяжелым рецидивирующим характером, резистентностью к стандартной противовоспалительной терапии, прогрессированием осложнений, чем у пациентов с латентной фазой ВПГИ [14, 17].

Показана эффективность включения в комплексную терапию таких пациентов специфических противогерпетических средств (антивирусных нуклеозидных аналогов) [15, 17], что подтверждает роль реактивации хронической ВПГИ в патогенезе интраокулярного воспаления другого генеза.

Значение реактивации ВПГИ при воспалительных заболеваниях глаз в период клинической ремиссии. С внедрением высокочувствительной ПЦР-РВ стало очевидным, что как при экспериментальном ГК [18], так и у людей, перенесших генитальный герпес [19], эпизоды субклинической реактивации ВПГИ с выделением инфекционного вируса происходят значительно чаще клинических рецидивов заболевания. Длительность выделения вируса в каждом отдельном случае варьирует, но преобладают кратковременные, менее суток, эпизоды. Чем регулярнее берутся биоматериалы (ежедневно 2–3 раза в сутки) и дольше длится наблюдение (от месяца до года), тем чаще удается обнаружить ВПГ-1 или ВПГ-2 в

мазках с конъюнктивы или слизистой урогенитального тракта [19] не только у перенесших герпетические заболевания, но и у практически здоровых людей [19, 20].

Факторы, определяющие частоту реактивации и выделения вируса у отдельного человека, изучены недостаточно.

Многочисленные исследования на животных моделях выявили прямую связь между частотой реактивации и латентной вирусной нагрузкой в ганглии. Одна из гипотез предполагает, что количество копий генома ВПГ в отдельных латентноинфицированных нейронах регулируется вирусными генетическими факторами и может быть важным параметром для последующей индуцированной реактивации вируса *in vivo* [8].

Изучается также роль генетического полиморфизма и иммунного статуса пациента, в частности уровня CD8+ лимфоцитов, в патогенезе субклинической реактивации и клинических рецидивов офтальмо- и генитального герпеса [3, 21–23].

Таким образом, получены подтверждения частой субклинической реактивации ВПГ-1 и ВПГ-2, преимущественно кратковременной (до 12 ч), реже более длительной. На реактивацию и клинические проявления влияет количество вирионов в латентноинфицированном нейроне, особенности штамма вируса, генетический полиморфизм и количество CD-8+ лимфоцитов у пациента. Выделить ВПГ и особенно обнаружить ДНК в конъюнктивных и генитальных мазках у пациентов с глазным и генитальным герпесом в анамнезе удается существенно чаще, чем диагностировать рецидивы заболевания. Развитие клинических симптомов связано с редко встречающейся при реактивации ВПГ высокой вирусной нагрузкой в очаге заболевания [19]. Причем как при экспериментальном ГК у кроликов [18], так и при эндогенных увеитах неясной этиологии у детей [17] рецидивы возникали не сразу, а спустя некоторое время после лабораторного подтверждения реактивации ВПГ-1.

Влияние субклинической реактивации ВПГ-1 на системную продукцию иммуномедиаторов, клинические особенности и поздние осложнения увеитов, ассоциированных с болезнью Бехчета. Частая, преимущественно бессимптомная реактивация ВПГ показывает, что клиническая ремиссия не всегда совпадает с латентной фазой герпетической инфекции.

По нашим данным, у детей с увеитами, ассоциированными с ювенильным хроническим артритом, в период реконвалесценции частота реактивации ВПГ снижалась в 6,5 раза по сравнению с периодом активного увеита (1/8 и 29/40 соответственно, $p < 0,05$). Однако при наступлении клинической ремиссии число пациентов с реактивацией ВПГ вновь возрастало. Не исключено, что этому среди прочих факторов способствовала отмена противовирусной терапии, назначаемой пациентам с серологическими маркерами реактивации ВПГ в активный период увеита.

Высокая частота реактивации ВПГ-1 отмечена у пациентов с увеитами, ассоциированными с болезнью Бехчета. IgG-антитела к предранним белкам, преимущественно ВПГ-1, выявлены у 25 (60,9%) пациентов из 41 с активным увеитом и у 40 (62,5%) из 64 с увеитом в стадии ремиссии [24].

У пациентов с ремиссией увеита и серологическими маркерами реактивации хронической ВПГИ-1 тяжелые осложнения, значительно снижающие зрительные функции (частичная атрофия зрительного нерва, эпилетинальный фиброз, атрофические изменения макулярной зоны, окклюзии сосудов), развивались достоверно чаще, чем у больных с хронической ВПГИ без маркеров реактивации. Мы полагаем, что длительно сохраняющаяся активность ВПГ-1 поддерживает вялотекущее воспаление, способствующее

развитию этих осложнений в условиях кажущегося клинического благополучия [24].

Проведенный анализ системной продукции 20 иммуномедиаторов различной биологической направленности в зависимости от активности ВПГ-1-инфекции подтвердил это предположение. На характер системного синтеза цитокинов влияла главным образом не активность увеита, а реактивация ВПГ-1. На фоне субклинической реактивации ВПГ-1 у пациентов с увеитом, активным или в ремиссии, повышалась концентрация в крови одних и тех же иммуномедиаторов, преимущественно провоспалительных и ангиогенных хемокинов (MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, IP-10, SDF-1 α), а также интерферона-гамма (IFN- γ), трансформирующих факторов роста бета (TGF- β 1 и TGF- β 2). Но у пациентов с ремиссией увеита отмечено повышение еще трех иммуномедиаторов: хемокинов GRO- α и Eotaxin, а также интерлейкина 18 (IL-18) [25]. Можно предположить, что усиленная продукция хемокинов, возможно направленная на ограничение активности ВПГИ, не в состоянии полностью подавить репликацию вируса [26].

Длительный провоспалительный иммунный ответ оказывается в определенной степени патогенным. Это согласуется с гипотезой, предложенной S. Zhu, A. Viejo-Borbolla [3], согласно которой персистирующий ВПГ индуцирует продукцию провоспалительных и ангиогенных цитокинов, играющих важную роль в генезе васкуляризации, рубцов роговицы, а также ассоциированных с ВПГ нейродегенеративных заболеваний.

Целесообразность проведения специфической противогерпетической терапии пациентам с воспалительными заболеваниями глаз и наличием лабораторных маркеров реактивации ВПГ. Для лечения герпетических заболеваний широко используют лекарственные средства, ингибирующие синтез вирусной ДНК: ацикловир, валтрекс, фамвир. Вопрос о целесообразности назначения этих средств при активной воспалительной офтальмопатологии другой этиологии у пациентов с субклинической реактивацией ВПГ обсуждается давно и оценивается специалистами по-разному [27]. По данным ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца», включение в комплексную терапию таких пациентов препаратов ацикловира сокращает сроки выздоровления и способствует профилактике рецидивов [28].

Многие исследователи считают, что противогерпетическая специфическая терапия, особенно у пациентов с рецидивирующей офтальмопатологией, не должна прекращаться после наступления клинической ремиссии. Усиление системной продукции провоспалительных и ангиогенных иммуномедиаторов под влиянием субклинической реактивации ВПГ-1 у пациентов с клинической ремиссией увеита при болезни Бехчета, возникновение у них поздних ухудшающих зрительные функции осложнений, с нашей точки зрения, обосновывают включение противогерпетических средств в комплексную терапию. До сих пор данный вопрос не имеет однозначного решения. Нет единого мнения о дозах и длительности назначения препаратов ацикловира. Возражения обосновывают растущим числом резистентных к препаратам ацикловира штаммов ВПГ, экономическими соображениями (необходимостью длительной терапии с использованием высоких доз препарата), относительной эффективностью такой терапии (сокращением частоты, но не полной профилактикой рецидивов).

С другой стороны, анализ литературных и собственных данных позволяет рассматривать наличие субклинических маркеров реактивации ВПГ в период клинической ремиссии увеитов как триггерный фактор, запускающий и/или поддер-

живающий вялотекущий воспалительный процесс, в исходе которого формируются поздние осложнения с ухудшением зрительных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Двухфазный цикл ВПГИ включает продуктивную и латентную (скрытую) фазу. В продуктивную фазу вирус активно реплицируется с выделением во внешнюю среду и заражением новых хозяев. В латентную фазу геном ВПГ сохраняется в нейронах ганглиев в малодоступном иммунной системе виде. Смена этих фаз обеспечивает пожизненное сохранение вируса в организме инфицированного хозяина и его распространение в популяции. Отсутствие клинических симптомов и латентная фаза — понятия не равнозначные. Получены подтверждения частой субклинической реактивации ВПГ-1 и ВПГ-2, преимущественно кратковременной (до 12 ч), реже — более длительной, как у лиц с наличием герпес-вирусных заболеваний в анамнезе, так и у практически здоровых серопозитивных к ВПГ-1 и ВПГ-2 лиц. Развитие клинических симптомов зависит от многих факторов, в частности от штаммовых особенностей вируса, генетических особенностей хозяина, но больше всего от уровня вирусной нагрузки в очаге заболевания. По нашим данным, субклиническая реактивация ВПГ-1 у пациентов с клинической ремиссией увеитов стимулирует усиленную системную продукцию провоспалительных и ангиогенных иммуномедиаторов, по уровню и направленности сходную с наблюдаемой у пациентов с активными увеитами. Мы полагаем, что поздние осложнения, приводящие к значительному ухудшению зрительных функций у пациентов без клинических симптомов рецидива интраокулярного воспаления, обусловлены длительным вялотекущим интраокулярным воспалением. Полученные данные ставят вопрос о целесообразности проведения противогерпетической специфической терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями глаз не только в активный период, но и в период клинической ремиссии при выявлении лабораторных маркеров реактивации ВПГ.

Литература/References

1. Куханова М.К., Коровина А.Н., Кочетков С.Н. Вирус простого герпеса: жизненный цикл и поиск ингибиторов. *Успехи биологической химии*. 2014; 54: 457–94. [Kukhanova M.K., Korovina A.N., Kochetkov S.N. Human herpes simplex virus: Life cycle and development of inhibitors. *Biochemistry Moscow*. 2014; 79, 1635–52 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0006297914130124>
2. Verzosa AL, McGeever LA, Bhark SJ, et al. Herpes Simplex Virus 1 infection of neuronal and non-neuronal cells elicits specific innate immune responses and immune evasion mechanisms. *Front Immunol*. 2021; 12: 644664. doi: 10.3389/fimmu.2021.644664
3. Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence*. 2021; 12 (1): 2670–702. doi: 10.1080/21505594.2021.1982373
4. Bloom DC, Giordani N, Kwiatkowski DL. Epigenetic regulation of latent HSV-1 gene expression. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1799 (3–4): 246–56. doi: 10.1016/j.bbagr. 2009.12.001
5. Wilson AC, Mohr I. A cultured affair: HSV latency and reactivation in neurons. *Trends Microbiol*. 2012; 20 (12): 604–11. doi: 10.1016/j.tim.2012.08.005
6. van Velzen M, Jing L, Osterhaus AD, et al. Local CD4 and CD8 T-cell reactivity to HSV-1 antigens documents broad viral protein expression and immune competence in latently infected human trigeminal ganglia. *PLoS Pathog*. 2013; 9 (8): e1003547. doi: 10.1371/journal.ppat.1003547
7. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation — viral strategies and host response. *J Oral Microbiol*. 2013; 5. doi: 10.3402/jom.v5i0.22766
8. Al-Dujaili LJ, Clerkin PP, Clement C, et al. Ocular herpes simplex virus: how are latency, reactivation, recurrent disease and therapy interrelated? *Future Microbiol*. 2011; 6 (8): 877–907. doi: 10.2217/fmb.11.73V
9. Cohen EM, Avital N, Shamay M, Kobiler O. Abortive herpes simplex virus infection of nonneuronal cells results in quiescent viral genomes that can reactivate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117 (1): 635–40. doi: 10.1073/pnas.1910537117
10. van Gelderen BE, Van der Lelij A, Treffers WF, van der Gaag R. Detection of herpes simplex virus type 1, 2 and varicella zoster virus DNA in recipient

- corneal buttons. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84 (11): 1238–43. doi: 10.1136/bjo.84.11.1238
11. Shimomura Y, Deati T, Fukuda M, et al. Corneal buttons obtained from patients with HSK harbor high copy numbers of the HSV genome. *Cornea.* 2007; 26 (2): 190–3. doi: 10.1097/ICO.0b013e31802eae6
 12. Higaki S, Fukuda M, Shimomura Y. Virological and molecular biological evidence supporting herpes simplex virus type 1 corneal latency. *Jpn J Ophthalmol.* 2015; 59 (2): 131–4. doi: 10.1007/s10384-014-0369-6
 13. Singh N, Tschärke DC. Herpes Simplex Virus latency is noisier the closer we look. *J Virol.* 2020; 94 (4): e01701-19. doi: 10.1128/JVI.01701-19
 14. Кричевская Г.И., Анджелов В.О., Катаргина Л.А. и др. Реактивация персистентных герпес-вирусных инфекций как фактор патогенеза эндогенных увеитов у детей. *Вестник офтальмологии.* 2005; 2: 22–4. [Krichevskaya G.I., Andzhelov V.O., Katargina L.A., et al. Reactivation of persistent herpes virus infection as a factor of endogenous uveitis in children. *Vestnik oftal'mologii.* 2005; 121 (2): 22–4 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2005>
 15. Нероев В.В., Танковский В.Э. Увеиты (основные симптомы, лечение). Москва: Триумф; 2018. [Neroev V.V., Tankovsky V.E. Uveitis. (Main symptoms and treatment). Moscow: Triumph; 2018 (In Russ.)].
 16. Касихина Е.И., Глазко И.И., Чекармаев А.С. Герпетическая инфекция: механизмы латентности и реактивации. Возможности управления. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014; 12 (1): 75–80. [Kasikhina E.I., Glazko I.I., Chekmarev A.S. Herpetic infection: mechanisms of latency and reactivation. Potential to control the infection. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2014; 12 (1): 75–80 (In Russ.)].
 17. Сидорова Т.В., Лебедев В.В., Кричевская Г.И., Катаргина Л.А., Быковская Г.Н. Особенности патогенеза эндогенных увеитов у детей с хронической герпес-вирусной инфекцией. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2003; 5 (12): 52–5. [Sidorova T.V., Lebedev V.V., Krichevskaya G.I., Katargina L.A., Bykovskaya G.N. Features of the pathogenesis of endogenous uveitis in children with chronic herpesvirus infection. *Epidemiologia i vakcinoprofilaktika.* 2003; 5 (12): 52–5 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2003-12-5>
 18. Perng GC, Osorio N, Jiang X, et al. Large amounts of reactivated virus in tears precedes recurrent herpes stromal keratitis in stressed rabbits latently infected with Herpes Simplex Virus. *Curr Eye Res.* 2016; 41 (3): 284–91. doi: 10.3109/02713683.2015.1020172
 19. Schiffer JT, Abu-Raddad L, Mark KE, et al. Frequent release of low amounts of herpes simplex virus from neurons: results of a mathematical model. *Sci Transl Med.* 2009; 1 (7): 7ra16. doi: 10.1126/scitranslmed.3000193
 20. Kaufman HE, Azcuy AM, Varnell ED, et al. HSV-1 DNA in tears and saliva of normal adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Jan; 46 (1): 241–7. doi: 10.1167/iov.04-0614
 21. Amin I, Younas S, Afzal S, Shahid M, Idrees M. Herpes Simplex Virus Type 1 and host antiviral immune responses: An Update. *Viral Immunol.* 2019 Dec; 32 (10): 424–9. doi: 10.1089/vim.2019.0097
 22. Divito S, Cherpès TL, Hendricks RL. A triple entente: virus, neurons, and CD8+ T cells maintain HSV-1 latency. *Immunol Res.* 2006; 36 (1–3): 119–26. doi: 10.1385/IR.36:1:119
 23. Hoshino Y, Pesnicak L, Cohen JI, Straus SE. Rates of reactivation of latent herpes simplex virus from mouse trigeminal ganglia ex vivo correlate directly with viral load and inversely with number of infiltrating CD8+ T cells. *J Virol.* 2007 Aug; 81 (15): 8157–64. doi: 10.1128/JVI.00474-07
 24. Нероев В.В., Сорожкина Е.С., Кричевская Г.И. и др. Клинические особенности увеита при болезни Бехчета у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций. *Российский офтальмологический журнал.* 2022; 15 (4): 58–65. [Neroev V.V., Sorozhkina E.S., Krichevskaya G.I., et al. Clinical features of Behcet's uveitis in patients with herpesvirus reactivation. *Russian ophthalmological journal.* 2022; 15 (4): 58–65 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-58-65>
 25. 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 Simplex Virus reactivation on systemic cytokine production in patients with Behcet's diseases and uveitis. *Medical immunology.* 2021; 23 (4): 767–74 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-EON-2286>
 26. Shimomura Y. Herpes simplex virus latency, reactivation, and a new antiviral therapy for herpetic keratitis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2008 Mar; 112 (3): 247–64; discussion 265. Japanese. PMID: 18411713.
 27. Valerio GS, Lin CC. Ocular manifestations of herpes simplex virus. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019 Nov; 30 (6): 525–31. doi: 10.1097/ICU.0000000000000618
 28. Ковалева Л.А., Давыдова Г.А., Кричевская Г.И. и др. Способ определения показаний к проведению противовирусной терапии при передних неинфекционных увеитах, ассоциированных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Патент РФ N 2780543; 2022. [Kovaleva L.A., Davydova G.A., Krichevskaya G.I., et al. Method for determining indication for antiviral therapy for anterior noninfectious uveitis associated with immune-inflammatory rheumatoid diseases. Patent RF, N 2780543; 2022 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: Г.И. Кричевская — замысел и дизайн обзора, написание текста; Е.С. Сорожкина — сбор, обработка и анализ данных литературы; Н.В. Балацкая — редактирование текста обзора; Л.А. Ковалева, Г.А. Давыдова — сбор, анализ и интерпретация данных литературы.

Authors' contribution: G.I. Krichevskaya — concept and design of the study, writing of the article; E.S. Sorozhkina — literature data collection, processing and analysis; N.V. Balatskaya — editing of the article; L.A. Kovaleva, G.A. Davydova — literature data collection, analysis and interpretation.

Поступила: 24.11.2023. Переработана: 11.12.2023. Принята к печати: 14.12.2023

Originally received: 24.11.2023. Final revision: 11.12.2023. Accepted: 14.12.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Галина Исааковна Кричевская — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии

Екатерина Сергеевна Сорожкина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии

Наталья Владимировна Балацкая — канд. биол. наук, начальник отдела иммунологии и вирусологии

Людмила Анатольевна Ковалева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз

Галина Анатольевна Давыдова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки

Для контактов: Галина Исааковна Кричевская, gkri@yandex.ru

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

Galina I. Krichevskaya — Cand. of Med. Sci., leading researcher, department of immunology and virology

Ekaterina S. Sorozhkina — Cand. of Med. Sci., Senior researcher, department of immunology and virology

Natalia V. Balatskaya — Cand. of Biol. Sci., head of the department of immunology and virology

Ludmila A. Kovaleva — Cand. of Med. Sci., researcher, department of infectious and allergic eye diseases

Galina A. Davydova — Cand. of Med. Sci., researcher, department of retina and optic nerve pathology

For contacts: Galina I. Krichevskaya, gkri@yandex.ru