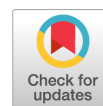


# ВЛИЯНИЕ АКТИВНОЙ И ЛАТЕНТНОЙ ФАЗ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ HERPES SIMPLEX VIRUS-1,2 (HSV-1,2), НА СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРЕДНЕГО ОТРЕЗКА ГЛАЗА



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

ФГБУ НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме.** Herpes simplex virus-1 (HSV-1), Herpes simplex virus-2 (HSV-2) вызывают пожизненные инфекции с характерной сменой двух фаз: продуктивной литической и латентной без репликации вируса. Цель исследования — изучить влияние HSV-1, HSV-2 на иммунный статус пациентов в латентную и литическую фазы инфекции. *Материалы и методы.* Обследовано 99 человек с передними увеитами, язвами роговицы, эписклеритами и склеритами. В сыворотке крови в ИФА определяли IgG-антитела к поздним (хроническая инфекция) и предранним антигенам (IE-антитела — маркеры реактивации латентной инфекции) HSV-1, HSV-2 и CMV (вирус сравнения). Иммунный статус оценивали методом проточной цитометрии (BD FACS Canto II, США): в цельной крови определяли процентное и абсолютное содержание лимфоцитов (CD45<sup>+</sup>), Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), дубль-позитивных лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), натуральных киллеров (CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>), соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Статистический анализ был выполнен в программе StatTech v.4.7.2 «Статтех» (Россия). *Результаты.* HSV-1,2 инфицированы 86 из 99, CMV — 84 из 98 пациентов. Маркеры реактивации HSV-1 обнаружены у 47, HSV-2 — у 13, CMV — у 17 пациентов. 13 пациентов серонегативны к HSV-1,2, 14 — к CMV. 1 группу составили инфицированные HSV-1,2 и/или CMV; 2 группу — неинфицированные HSV-1,2 и/или CMV. В 1 группе выделили подгруппу без серологических маркеров реактивации HHV (латентная фаза), и подгруппу с наличием антител к предранним антигенам (литическая фаза). Изменения состава лимфоцитов у пациентов с латентной HSV-1,2 инфекцией имели в основном ту же направленность, что и при литической фазе. При реактивации HSV-1 снижалась доля CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, повышались доля CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, абсолютное количество CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ( $p < 0,05$ ). При реактивации HSV-2 и при латентной HSV-1,2 инфекции, в отличие от группы с реактивацией HSV-1, дополнительно отмечалось повышение CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> (%), CD45<sup>+</sup>. В отличие от HSV-1 и HSV-2, у пациентов группы сравнения доля CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (497,95±118,01) достоверно снижалась в сравнении с латентной

## Адрес для переписки:

Сорожкина Екатерина Сергеевна  
105062, Россия, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19,  
ФГБУ НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца  
Минздрава России.  
Тел.: 8 962 922-69-43. E-mail: skai6@mail.ru

## Contacts:

Ekaterina S. Sorozhkina  
105062, Russian Federation, Moscow, Sadovaya-  
Chernogryazskaya str., 14/19., Helmholtz National Medical Research  
Center of Eye Diseases.  
Phone: +7 962 922-69-43. E-mail: skai6@mail.ru

## Для цитирования:

Кричевская Г.И., Балацкая Н.В., Сорожкина Е.С., Ковалева Л.А.,  
Куликова И.Г. Влияние активной и латентной фаз инфекций, вызванных  
Herpes Simplex Virus-1,2 (HSV-1,2), на субпопуляционный состав  
лимфоцитов периферической крови у пациентов с воспалительными  
заболеваниями переднего отрезка глаза // Инфекция и иммунитет.  
2025. Т. 15, № 6. С. 1101–1110. doi: 10.15789/2220-7619-TEO-17935

## Citation:

Krichevskaya G.I., Balatskaya N.V., Sorozhkina E.S., Kovaleva L.A., Kulikova I.G.  
The effect of active and latent Herpes Simplex Virus-1,2 (HSV-1,2) infections  
on peripheral blood lymphocyte subpopulation composition in patients  
with inflammatory diseases of the anterior eye segment // Russian Journal  
of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 6,  
pp. 1101–1110. doi: 10.15789/2220-7619-TEO-17935

CMV-инфекцией ( $620,38 \pm 326,38$ ;  $p = 0,026$ ). *Заключение.* Однонаправленные изменения иммунного статуса у пациентов с латентной и литической фазой HSV-1,2-инфекции, вероятно, связаны с низким уровнем реактивации вируса и слабым гуморальным ответом у некоторых. Поэтому в группу с латентной HSV-1,2-инфекцией могли быть включены пациенты с «ложнотрицательными» результатами определения предранних антител. По-видимому, однократное определение антител — маркеров реактивации HSV-1,2 недостаточно для исключения субклинической активности инфекции. Не диагностированная реактивация HHV у пациентов с воспалительной офтальмопатологией может быть прогностически неблагоприятна.

**Ключевые слова:** HSV-1, HSV-2, CMV, латентная фаза, реактивация инфекции, субпопуляции лимфоцитов, передний увеит.

## THE EFFECT OF ACTIVE AND LATENT HERPES SIMPLEX VIRUS-1,2 (HSV-1,2) INFECTIONS ON PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTE SUBPOPULATION COMPOSITION IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY DISEASES OF THE ANTERIOR EYE SEGMENT

Krichevskaya G.I., Balatskaya N.V., Sorozhkina E.S., Kovaleva L.A., Kulikova I.G.

*Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation*

**Abstract.** Herpes simplex virus-1 (HSV-1), Herpes simplex virus-2 (HSV-2) cause lifelong infections with two-phase cycle: productive lytic and latent phase. The aim of this research work was to study the effect of HSV-1, HSV-2 on immune status of patients in latent and lytic phases of infection. *Materials and methods.* 99 people with anterior uveitis, corneal ulcers, episcleritis, scleritis. IgG-antibodies to late and early antigens (IE antibodies — markers of latent infection reactivation) of HSV-1, HSV-2, and CMV (comparison virus) were determined in blood serum by ELISA. Immune status was assessed in whole blood by flow cytometry (BD FACS Canto II, USA): percentage and absolute count of lymphocytes ( $CD45^+$ ), T lymphocytes ( $CD3^+$ ), cytotoxic T lymphocytes ( $CD3^+CD8^+$ ), T helper cells ( $CD3^+CD4^+$ ), double-positive lymphocytes ( $CD3^+CD4^+CD8^+$ ), natural killer cells ( $CD3^-CD16^+CD56^+$ ), B lymphocytes ( $CD19^+$ ),  $CD4^+/CD8^+$  ratio. Statistical analysis: StatTech v.4.7.2 (Russia). *Results.* 86 out of 99 patients were infected with HSV-1,2, 84 out of 98 — with CMV. Reactivation of HSV-1 detected in 47 patients, HSV-2 — 13, CMV — 17. 13 patients were seronegative for HSV-1,2, and 14 — for CMV. Group 1 included infected with HSV-1,2 and/or CMV patients; group 2 included not infected patients. In group 1, subgroups with latent and lytic phases were identified. Immune status in patients with latent HSV-1,2 infection was mainly the same as in lytic phase. During HSV-1 reactivation, proportion of  $CD3^+CD8^+$  decreased, while proportion of  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^-CD16^+CD56^+$  absolute count,  $CD4^+/CD8^+$  ratio increased ( $p < 0.05$ ). In HSV-2 reactivation and latent HSV-1,2 infection, in contrast to HSV-1 reactivation, there was an additional increase in  $CD3^+CD4^+$  (%) and  $CD45^+$ . Unlike HSV-1 and HSV-2, in comparison group patients proportion of  $CD3^+CD8^+$  ( $497.95 \pm 118.01$ ) decreased significantly compared to latent CMV infection ( $620.38 \pm 326.38$ ;  $p = 0.026$ ). *Conclusion.* Unidirectional changes in immune status of patients with latent and lytic phases of HSV-1,2 infection are likely associated with low levels of viral reactivation and weak humoral response in some. Therefore, patients with “false-negative” results of early antibody testing could have been included in the group with latent HSV-1,2 infection. Apparently, a single test for HSV-1,2 reactivation markers is insufficient to rule out subclinical infection activity. Undiagnosed HHV reactivation in patients with inflammatory ophthalmopathology may be prognostically unfavorable.

**Key words:** HSV-1, HSV-2, CMV, latent phase, reactivation of infection, lymphocyte subpopulations, anterior uveitis.

## Введение

Herpes simplex virus-1 (HSV-1), Herpes simplex virus-2 (HSV-2) (семейство *Human Herpesviridae* (HHV)) широко распространены в популяции. После первичного заражения HHV сохраняются в организме пожизненно. Для них характерен двухфазный цикл развития: активная литическая фаза с репликацией вируса, образованием новых вирионов, выделением их в окружающую среду, заражением новых клеток и латентная фаза, при которой возбудитель сохраняется в клетках хозяина в скрытой неинфекционной форме с минимальной экспрессией генов. Реактивация HHV с клиническими проявлениями чаще всего происходит при ослаблении иммунной защиты организма

в результате разных причин, и сама нередко оказывает патогенное воздействие на организм хозяина [4, 14].

Неблагоприятная роль реактивации HHV при инфекционных и неинфекционных заболеваниях как триггерного, отягчающего и этиологического фактора активно обсуждается [1, 3, 14].

Пандемия COVID-19, в течение которой были получены многочисленные доказательства обострения латентных HSV-1,2-инфекций после заражения коронавирусом SARS-CoV-2, усилила внимание к этому вопросу. В целом, реактивация латентных HSV (без уточнения типа) обнаружена у 38% больных с COVID-19 [14]. Реактивация HSV-1,2 не только ухудшала течение коронавирусной пневмонии [14], но и способствовала развитию герпетических заболе-

ваний с локализацией в разных органах, в частности глаз (кератиты, увеиты, реже — острые некрозы сетчатки) [12, 16].

Полагают, что выработка специфичных для HHV CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов имеет решающее значение для успешной борьбы с герпесвирусными инфекциями [6, 8, 10]. В эксперименте при заражении мышей на роговицу было показано, что HSV реактивируются в латентно инфицированных ганглиях со скоростью прямо пропорциональной вирусной нагрузке, но обратно пропорциональной количеству специфичных к HSV CD8<sup>+</sup> Т-клеток, инфильтрирующих эти ганглии [9].

Лимфопения, функциональное истощение CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и NK-клеток приводит к нарушению Т-клеточного иммунного ответа и становится одной из причин реактивации HSV-1,2 у больных с тяжелой формой COVID-19 [7].

Помимо индуцированной у инфицированных лиц наблюдается спонтанная реактивация HHV. Ее кратковременные (до одного дня) эпизоды сопровождаются образованием инфекционного вируса в низких количествах, поэтому преимущественно они протекают без клинических симптомов. Частота таких эпизодов варьирует в широких пределах: от нескольких в течение месяца до единичных в течение года. Быстрое самопроизвольное купирование каждого эпизода спонтанной реактивации затрудняет ее лабораторную диагностику и оценку клинической значимости [13].

Существует мнение, что смена литической и латентной фаз заложена в геноме HHV и частота реактивации зависит от особенностей штамма вируса. В настоящее время полагают, что сохраняющийся в нейронах региональных ганглиев латентный HSV может кратковременно реактивироваться одновременно не во всех, а только в отдельных инфицированных клетках [15]. При образовании небольшого числа инфекционных вирионов клиническая манифестация отсутствует, что не исключает влияния смены фаз на иммунный статус инфицированного хозяина.

Цель данного исследования: изучить влияние HSV-1, HSV-2 на клеточный иммунный статус пациентов с воспалительными заболеваниями переднего отрезка глаза (ВЗПОГ) в латентную фазу и фазу реактивации герпетической инфекции.

## Материалы и методы

*Пациенты* — 99 человек, 43 мужчины, 56 женщин в возрасте 18–65 лет (средний возраст — 42 года) с ВЗПОГ (передние увеиты — 82, язвы роговицы — 10, эписклериты и склериты — 7).

*Иммуноферментный анализ (ИФА).* Кровь из локтевой вены забирали при первом обращении пациента в центр. Сыворотки крови (СК) до исследования хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Антитела в СК к HSV-1, HSV-2 и Cytomegalovirus (CMV) (вирус сравнения) определяли в ИФА на автоматическом ИФА-анализаторе. Для выявления IgM- и IgG-антител к поздним структурным очищенным антигенам HSV-1,2 и рекомбинантным антигенам CMV (серологические маркеры первичной и хронической инфекции) использовали тест-системы ВектоВПГ-1,2-IgM, ВектоЦМВ-IgM, ВектоВПГ-1,2-IgG, ВектоЦМВ-IgG (АО «Вектор-Бест», Кольцово), определяющие IgM- и IgG-антитела к поздним антигенам HSV-1,2 без уточнения типа вируса. Серологические маркеры реактивации герпесвирусов — IgG-антитела к неструктурным предранним антигенам HSV-1, HSV-2 (рекомбинантные антигены-аналоги ДНК связывающих белков HSV-1 (HSV IE-1), HSV-2 (HSV IE-2) и основного предраннего белка CMV (CMV IE)) исследовали тест-системами БиоСет-актив-ВПГ, БиоСет-актив-ЦМВ (АО БТК «Биосервис»), Москва. ИФА выполняли согласно регламенту производителей тест-систем.

По данным ИФА, 86 из 99 обследованных были инфицированы HSV-1,2 (IgG-HSV-1,2+). Латентная фаза выявлена у 33 человек (наличие IgG-HSV-1,2 антител к поздним вирусным антигенам, отсутствие антител — маркеров реактивации HSV-1 (HSV IE-1–), HSV-2 (HSV IE-2–)); фаза реактивации HSV-1 и/или HSV-2 — у 53 обследованных. 13 человек были неинфицированы HSV-1,2 (серонегативные) (возраст 27–63 лет, средний возраст — 43,9 лет).

Аналогичные группы были выделены для оценки CMV-инфекции: 84 пациента были инфицированы CMV, из них латентная фаза установлена у 67, фаза реактивации — у 17. 14 обследованных были CMV-серонегативными.

Серонегативные к HSV-1,2 или CMV пациенты составили группы контроля для серопозитивных к данным вирусам пациентов с целью выявления возможного влияния HSV-1,2 или CMV на субпопуляционный состав лимфоцитов ПК при одинаковых нозологических формах офтальмопатологии. Пациенты, инфицированные CMV, были группой сравнения влияния двух разных герпесвирусов на иммунный статус хозяина. HSV-1,2 (альфа-герпесвирусы) и CMV (бета-герпесвирус) офтальмотропны, но отличаются размерами вириона, тропностью к разным тканям, скоростью цикла репликации, местом латенции и особенностями вызываемых ими заболеваний глаз.

*Проточная цитометрия.* Для оценки иммунного статуса в цельной крови определяли процентное и абсолютное содержание лимфоцитов (CD45<sup>+</sup>), Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>),

T-цитотоксических лимфоцитов ( $CD3^+CD8^+$ ), T-хелперов ( $CD3^+CD4^+$ ), дубль-позитивных лимфоцитов ( $CD3^+CD4^+CD8^+$ ), натуральных киллеров ( $CD3^-CD16^+CD56^+$ ), В-лимфоцитов ( $CD19^+$ ), рассчитывали соотношение  $CD4^+/CD8^+$ . Использовали метод проточной цитометрии (цитометр BD FACS Canto II, США) [2].

Изменения показателей абсолютного и относительного содержания отдельных субпопуляций лимфоцитов анализировали в зависимости от уровней специфических IgG-антител к поздним и предранним антигенам HSV и CMV.

*Соблюдение этических требований.* Информированное согласие пациентов на проведение исследовательской работы в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (2013) было получено лечащими врачами медицинской организации. Работа получила одобрение на заседании локального этического комитета НМИЦ ГБ им. Гельмгольца МЗ России (протокол № 76/2 от 21.08.2025).

*Статистический анализ* выполнялся в программе StatTech v. 4.7.2 (Статтех, Россия). Количественные показатели с числом образцов менее 50 оценивались по критерию Шапиро–Уилка, с числом образцов более 50 — по критерию Колмогорова–Смирнова.

Количественные показатели с нормальным распределением описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Для средних значений указывали границы 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Если нормальное распределение отсутствовало, количественные данные описывали с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1-Q_3$ ).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна–Уитни.

## Результаты

Тщательное клиническое и инструментальное обследование пациентов не выявило типичных симптомов HSV или CMV заболеваний переднего отрезка глаза.

Тщательное клиническое и инструментальное обследование пациентов не выявило типичных симптомов HSV- или CMV- заболеваний переднего отрезка глаза.

Анализ результатов иммунофенотипирования лимфоцитов ПК у пациентов, инфициро-

ванных и неинфицированных HSV или CMV, без учета фазы герпетических инфекций (латентная или активная) представлены в табл. 1.

У большинства обследованных абсолютное и относительное содержание субпопуляций лимфоцитов не выходило за рамки референсных значений. Но в пределах этого диапазона выявлен ряд достоверных отличий в количестве отдельных субпопуляций у HSV-1,2- или CMV-инфицированных по сравнению с неинфицированными пациентами (табл. 1).

У пациентов, инфицированных HSV-1,2 (группа 1), средние показатели процентного содержания цитотоксических  $CD3^+CD8^+$  клеток были достоверно ниже ( $p = 0,01$ ), а абсолютное количество T-хелперов  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD45^+$  лимфоцитов и соотношение  $CD4^+/CD8^+$  достоверно выше ( $p = 0,011$ ,  $p = 0,031$ ,  $p = 0,025$  соответственно), чем у неинфицированных (группа 2) (табл. 1). У инфицированных HSV-1,2 пациентов, по сравнению с неинфицированными, отмечена тенденция к повышению абсолютного числа натуральных киллеров  $CD3^-CD16^+CD56^+$  ( $p = 0,051$ ) при их одинаковом процентном содержании (табл. 1).

У инфицированных CMV пациентов по сравнению с неинфицированными существенно повышалось абсолютное количество лимфоцитов ( $CD45^+$ ) ( $p = 0,041$ ) и В-лимфоцитов ( $CD19^+$ ) ( $p = 0,044$ ) (табл. 1).

*Влияние реактивации HSV-1, HSV-2 (по данным выявления IgG-антител к предранним (IE) вирусным антигенам) на субпопуляционный состав лимфоцитов ПК у инфицированных HSV-1,2 пациентов.* Сравнение средних величин абсолютного и процентного содержания отдельных субпопуляций лимфоцитов ПК у пациентов с реактивацией HSV-1, HSV-2 и без выявленной реактивации (латентной фазой) показало, что статистически достоверные отличия от неинфицированных HSV-1,2 пациентов во всех трех группах касаются в основном одних и тех же клеток (табл. 2).

Изменения субпопуляционного состава лимфоцитов ПК у пациентов с диагностированной HSV-1,2 инфекцией без серологических маркеров реактивации HSV-1 или HSV-2 имело в основном ту же направленность, что и у пациентов с подтвержденной реактивацией HSV-1 или HSV-2 типов. При реактивации HSV-1 снижалось процентное содержание T-цитотоксических лимфоцитов ( $CD3^+CD8^+$ ), повышалось абсолютное, но не процентное, содержание T-хелперов, и достоверно увеличивалось абсолютное количество натуральных киллеров ( $CD3^-CD16^+CD56^+$ ). Наблюдалась лишь тенденция ( $p > 0,05$ ) к увеличению абсолютного числа  $CD45^+$  лимфоцитов и достоверно повышалось соотношение  $CD4^+/CD8^+$  (табл. 2).

**Таблица 1. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у инфицированных (1 группа) и неинфицированных (2 группа) HSV-1,2 или CMV пациентов**

Table 1. Subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in patients infected (group 1) and not infected (group 2) with HSV-1,2 or CMV

Субпопуляции лимфоцитов Lymphocyte subpopulations	Группы Groups	HSV-1,2			CMV			Референсные значения Reference values
		M±SD/Me (95% CI/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	n	p	M±SD/Me (95% CI/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	n	p	
Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> (%) T lymphocytes CD3 <sup>+</sup> (%)	1	76,00 (71,00–78,00)	86	> 0,05	76,00 (71,00–78,95)	84	> 0,05	55–80
	2	76,00 (73,26–78,00)	13		75,78 (73,12–77,75)	14		
Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> (абс.) T lymphocytes CD3 <sup>+</sup> (abs.)	1	1642,97 (1206,75–1977,2)	86	> 0,05	1642,97 (1236,00–2019,22)	84	> 0,05	800–2200
	2	1164,95 (1092,75–1837,0)	13		1248,47 (1123,01–1807,22)	14		
Т-цитотоксические лимфоциты CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (%) T-cytotoxic lymphocytes CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (%)	1	25,47±6,58 (24,06–26,88)	86	0,010*	25,96±7,15 (24,41–27,51)	84	> 0,05	12–30
	2	30,68±7,50 (26,15–35,22)	13		27,19±5,39 (24,08–30,30)	14		
Т-цитотоксические лимфоциты CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (абс.) T-cytotoxic lymphocytes CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (abs.)	1	527,99 (383,00–721,50)	86	> 0,05	537,99 (396,50–736,0)	84	> 0,05	190–650
	2	479,47 (402,00–529,00)	13		457,73 (377,08–560,80)	14		
Т-хелперы CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (%) CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T-helpers (%)	1	47,68±8,34 (45,89–49,47)	86	> 0,05	47,05±8,52 (45,20–48,90)	84	> 0,05	31–51
	2	43,49±7,00 (39,26–47,72)	13		48,55±6,86 (44,59–52,51)	14		
Т-хелперы CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (абс.) CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T-helpers (abs.)	1	996,9 (728,50–1359,14)	86	0,011*	983,00 (743,50–1334,76)	84	> 0,05	600–1600
	2	730,00 (596,00–900,00)	13		752,71 (646,28–1094,79)	14		
Т-дубль-позитивные CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (%) T-double positive CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (%)	1	0,78 (0,46–1,10)	86	> 0,05	0,80 (0,50–1,06)	84	> 0,05	–
	2	0,80 (0,48–1,03)	13		0,61 (0,41–1,32)	14		
Т-дубль-позитивные CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (абс.) T-double positive CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (abs.)	1	15,50 (8,80–29,00)	86	> 0,05	16,00 (9,23–28,25)	84	> 0,05	–
	2	15,00 (8,86–19,00)	13		12,00 (7,10–23,66)	14		
Натуральные киллеры CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (%) Natural killer cells CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (%)	1	11,00 (6,90–15,88)	86	> 0,05	11,00 (6,96–15,00)	84	> 0,05	6–20
	2	11,00 (7,50–13,00)	13		10,29 (6,02–15,25)	14		
Натуральные киллеры CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (абс.) Natural killer cells CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (abs.)	1	208,50 (164,25–303,00)	86	0,051	210,00 (164,50–299,00)	84	0,061	100–600
	2	182,95 (129,00–213,00)	13		160,14 (107,17–246,41)	14		
В-лимфоциты CD19 <sup>+</sup> (%) B lymphocytes CD19 <sup>+</sup> (%)	1	13,00 (10,00–16,00)	86	> 0,05	13,00 (10,00–17,0)	84	> 0,05	5–19
	2	12,17 (9,83–16,22)	13		11,59 (9,87–15,32)	14		
В-лимфоциты CD19 <sup>+</sup> (абс.) B lymphocytes CD19 <sup>+</sup> (abs.)	1	266,09 (172,25–454,90)	86	> 0,05	276,50 (176,75–446,71)	84	0,044*	100–500
	2	216,87 (173,71–249,02)	13		195,29 (139,05–258,75)	14		
Все лимфоциты CD45 <sup>+</sup> (абс.) All CD45 <sup>+</sup> lymphocytes (abs.)	1	2313,29±908,23 (2118,57–2508,02)	86	0,031*	2334,64±905,25 (2138,19–2531,1)	84	0,041*	1363–2808
	2	1746,3±540,14 (1419,91–2072,72)	13		1815,33±587,99 (1475,83–2154,8)	14		
Соотношение CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> Ratio	1	1,90 (1,50–2,48)	86	0,025*	2,02±0,87 (1,83–2,21)	84	> 0,05	1,0–2,5
	2	1,31 (1,10–2,10)	13		1,89±0,61 (1,54–2,24)	14		

**Примечание.** 1 — HSV/CMV — инфицированные пациенты; 2 — HSV/CMV — неинфицированные пациенты; M±SD — среднее арифметическое±стандартное отклонение; Me — медиана; 95% ДИ — границы 95% доверительного интервала; Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> — нижний и верхний квартили; n — число обследованных; \*p < 0,05 — различия показателей статистически значимы.

Note. 1 — HSV/CMV-infected patients; 2 — HSV/CMV-uninfected patients; M±SD — mean±standard deviation; Me — median; 95% CI — 95% confidence interval limits; Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> — lower and upper quartiles; n — number of patients examined; \*p < 0,05 — differences in indicators are statistically significant.

**Таблица 2. Анализ субпопуляций лимфоцитов у пациентов с наличием и отсутствием серологических маркеров реактивации HSV-1, 2 в сравнении с неинфицированными лицами**

Table 2. Analysis of lymphocyte subpopulations in patients with and without serological markers of HSV-1, 2 reactivation compared to uninfected individuals

Субпопуляции лимфоцитов Lymphocyte subpopulations	Группы Groups	Латентная фаза Latent phase		n	p	Группы Groups	Реактивация/Reactivation						
		M±SD/Me (95%ДИ/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) M±SD/Me (95% CI/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )					HSV-1		HSV-2		p	n	p
		M±SD/Me (95%ДИ/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) M±SD/Me (95% CI/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	M±SD/Me (95%ДИ/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) M±SD/Me (95% CI/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )				M±SD/Me (95%ДИ/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) M±SD/Me (95% CI/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	M±SD/Me (95%ДИ/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) M±SD/Me (95% CI/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )					
<b>CD3<sup>+</sup> (%)</b>	1	76,0 (72,0-79,0)	74,0 (68,86-77,5)	33	0,69	1*	74,0 (68,86-77,5)	76,0 (74,0-80,3)	47	0,22	13	0,80	
	2	76,0 (73,26-78,0)	76,0 (73,26-78,0)	13		2*	76,0 (73,26-78,0)	76,0 (73,3-78,0)	13				
<b>CD3<sup>+</sup> (абс.)</b> CD3 <sup>+</sup> (abs.)	1	1734,0 (1405,0-2130,0)	1509,0 (1183,5-1976)	33	0,15	1*	1509,0 (1183,5-1976)	1617,4 (1312,0-1790)	47	0,33	13	0,22	
	2	1164,95 (1092,75-1837)	1164,9 (1092,7-1837)	13		2*	1164,9 (1092,7-1837)	1164,9 (1092,7-1837)	13				
<b>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (%)</b>	1	25,88±6,46 (23,59-28,17)	25,5±6,8 (23,5-27,5)	33	0,035*	1*	25,5±6,8 (23,5-27,5)	24,6±5,9 (21,1-28,2)	47	0,020*	13	0,031*	
	2	30,68±7,50 (26,15-35,22)	30,7±7,5 (26,2-35,2)	13		2*	30,7±7,5 (26,2-35,2)	30,68±7,50 (26,15-35,2)	13				
<b>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (абс.)</b> CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (abs.)	1	636,00 (363,00-785,00)	511,0 (389,0-657,5)	33	0,47	1*	511,0 (389,0-657,5)	490,0 (428,0-669,0)	47	0,70	13	0,59	
	2	479,47 (402,00-529,00)	479,5 (402,0-529,0)	13		2*	479,5 (402,0-529,0)	479,5 (402,0-529,0)	13				
<b>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> (%)</b>	1	48,94±7,90 (46,14-51,74)	46,46±8,7 (43,9-49,0)	33	0,036*	1*	46,46±8,7 (43,9-49,0)	50,8±6,2 (47,0-54,5)	47	0,26	13	0,010*	
	2	43,49±7,00 (39,26-47,72)	43,5±7,0 (39,3-47,7)	13		2*	43,5±7,0 (39,3-47,7)	43,5±7,0 (39,3-47,7)	13				
<b>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> (абс.)</b> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (abs.)	1	1183,62±512,29 (1001,97-1365,3)	942,0 (735,0-1297,5)	33	0,008*	1*	942,0 (735,0-1297,5)	1147,0 (814,0-1309,0)	47	0,046*	13	0,013*	
	2	761,36±277,22 (593,84-928,89)	730,0 (596-900)	13		2*	730,0 (596-900)	730,0 (596-900)	13				
<b>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> (%)</b>	1	0,70 (0,44-1,01)	0,75 (0,5-1,1)	33	0,85	1*	0,75 (0,5-1,1)	0,70 (0,45-1,59)	47	0,75	13	0,98	
	2	0,80 (0,48-1,03)	0,80 (0,48-1,03)	13		2*	0,80 (0,48-1,03)	0,80 (0,48-1,03)	13				
<b>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (абс.)</b> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (abs.)	1	14,00 (8,60-33,00)	18,0 (9,3-27,0)	33	0,58	1*	18,0 (9,3-27,0)	15,0 (8,7-32,00)	47	0,21	13	0,47	
	2	15,00 (8,86-19,00)	15,0 (8,9-19,0)	13		2*	15,0 (8,9-19,0)	15,0 (8,9-19,0)	13				
<b>CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> (%)</b>	1	10,81±5,98 (8,69-12,93)	12,0 (8,1-16,5)	33	0,87	1*	12,0 (8,1-16,5)	10,7±4,41 (8,1-13,4)	47	0,39	13	0,93	
	2	10,60±3,41 (8,54-12,66)	11,0 (7,5-13,0)	13		2*	11,0 (7,5-13,0)	10,6±3,41 (8,5-12,7)	13				
<b>CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> (абс.)</b> CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (abs.)	1	206,00 (156,00-259,46)	208,0 (167,4-337,0)	33	0,15	1*	208,0 (167,4-337,0)	241,2±95,1 (183,7-298,6)	47	0,038*	13	0,09	
	2	182,95 (129,00-213,00)	182,95 (129,0-213,0)	13		2*	182,95 (129,0-213,0)	181,4±74,6 (136,1-226,2)	13				
<b>CD19<sup>+</sup> (%)</b>	1	12,70±5,35 (10,81-14,60)	13,9±5,9 (12,2-15,7)	33	0,75	1*	13,9±5,9 (12,2-15,7)	13,5±6,9 (9,4-17,7)	47	0,69	13	0,91	
	2	13,26±5,87 (9,71-16,81)	13,3±5,9 (9,7-16,8)	13		2*	13,3±5,9 (9,7-16,8)	13,3±5,9 (9,7-16,8)	13				

Субпопуляции лимфоцитов Lymphocyte subpopulations	Группы Groups	Латентная фаза Latent phase		n	p	Группы Groups		Реактивация/Reactivation						
		M±SD/Me (95%ДИ/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) M±SD/Me (95% CI/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )				HSV-1		HSV-2		M±SD/Me (95%ДИ/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) M±SD/Me (95% CI/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	n	p		
		M±SD/Me (95%ДИ/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) M±SD/Me (95% CI/Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )				n	p	n	p					
<b>CD19<sup>+</sup> (абс.)</b> CD19 <sup>+</sup> (abs.)	1	216,87 (173,71-249,02)		33	0,26	1*	262,1 (175,0-471,0)		47	0,16	246,0 (228,0-305,7)		13	0,12
	2	284,00 (172,00-435,00)		13		2*	216,9 (173,7-249,0)		13		216,9 (173,7-249,0)		216,9 (173,7-249,0)	
<b>CD45<sup>+</sup> (абс.)</b> CD45 <sup>+</sup> (abs.)	1	2409,90±945,17 (2074,75-2745,04)		33	0,022*	1*	2176,0 (1628,0-2643)		47	0,058	2013,7 (1667,0-2602)		13	0,029*
	2	1746,31±540,14 (1419,91-2072,72)		13		2*	1535,4 (1426,9-1999)		13		1535,4 (1426,9-1999)		1535,4 (1426,9-1999)	
<b>Соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup></b> CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> Ratio	1	1,89 (1,60-2,53)		33	0,028*	1*	1,9 (1,4-2,4)		47	0,063	2,3 (1,8-2,4)		13	0,029*
	2	1,31 (1,10-2,10)		13		2*	1,3 (1,1-2,1)		13		1,31 (1,1-2,1)		1,31 (1,1-2,1)	

**Примечание.** 1 — IgG+ — хроническая HSV-1,2-инфекция; 2 — IgG- — неинфицированные HSV-1,2; 1\* — IgG+I(1/2)+ — хроническая HSV-1,2-инфекция с реактивацией HSV-1/2-инфекции; 2\* — IgG-I(1/2)- — неинфицированные HSV-1,2 и без реактивации HSV-1/2-инфекции; M±SD — среднее арифметическое±стандартное отклонение; Me — медиана; 95% ДИ — границы 95% доверительного интервала; Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> — нижний и верхний квартили; n — число обследованных; \*p < 0,05 — различия показателей статистически значимы.  
 Note. 1 — IgG+ — chronic HSV-1,2 infection; 2 — IgG- — not infected with HSV-1,2; 1\* — IgG+I(1/2)+ — chronic HSV-1,2 infection with reactivation of HSV-1/2 infection; 2\* — uninfected HSV-1,2 and without reactivation of HSV-1/2 infection; M±SD — mean±standard deviation; Me — median; 95% CI — 95% confidence interval limits; Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> — lower and upper quartiles; n — number of subjects examined; \*p < 0,05 — differences in indicators are statistically significant.

У пациентов с реактивацией HSV-2, как и у пациентов с латентной фазой HSV-1,2 инфекции, в отличие от группы с реактивацией HSV-1, дополнительно отмечалось достоверное повышение процентного содержания Т-хелперов и общего числа CD45<sup>+</sup> лимфоцитов (табл. 2).

Важно отметить, что значимых различий в абсолютном или относительном содержании исследуемых субпопуляций лимфоцитов между группой с латентной HSV-1,2 инфекцией и группами с реактивацией HSV-1 или HSV-2 типа выявить не удалось.

В отличие от HSV-1 и HSV-2 у пациентов с реактивацией CMV (группа сравнения) средние показатели абсолютного числа CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> клеток (497,95±118,01) были достоверно ниже, чем у пациентов с латентной фазой CMV-инфекции (620,38±326,38; p = 0,026).

### Обсуждение

Анализ результатов обследования пациентов с ВЗПОГ неясного генеза показал, что HSV-1,2 влияют на иммунный статус инфицированных лиц, вызывая статистически достоверные сдвиги в количественном и процентном содержании некоторых субпопуляций лимфоцитов в сравнении как с неинфицированными HSV-1,2 людьми, так и с инфицированными другим герпесвирусом (CMV), хотя и не выходящие за пределы референсных значений.

По нашим данным, у пациентов с ВЗПОГ неясного генеза наличие HSV-1,2-инфекции сопровождается достоверным снижением процентного содержания Т-цитотоксических лимфоцитов и повышением абсолютного числа Т-хелперов, общего числа лимфоцитов и соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, тогда как при CMV-инфекции повышается абсолютное число В-лимфоцитов и CD45<sup>+</sup> лимфоцитов в сравнении с таковыми у неинфицированных.

В литературе отмечено супрессивное влияние HSV на CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> лимфоциты у пациентов с HHV или ассоциированной с HHV патологией [5, 6, 9, 10]. Выявленное у инфицированных HSV в отличие от неинфицированных повышение абсолютного количества лимфоцитов (CD45<sup>+</sup>) (p = 0,03) и натуральных киллеров (CD3-CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) (p = 0,051) можно рассматривать как попытку не допустить полного уклонения вируса из-под иммунологического надзора, что согласуется с оценкой этих клеток как важных участников врожденного звена противогерпетического иммунитета [6, 7, 8, 10].

Проявившаяся у обследованных нами лиц тенденция к снижению чрезвычайно важных для подавления репликации HSV Т-цитотоксических клеток может способствовать длительному поддержанию прогностически не-

благоприятной, несмотря на низкую вирусную нагрузку, субклинической реактивации этих вирусов.

Частота выявления серологических маркеров реактивации HSV-1 (54,6%), HSV-2 (15,1%) и CMV (20%) не отличалась от полученных нами ранее данных у пациентов с разной офтальмопатологией. В целом среди инфицированных HHV больных преобладала реактивация HSV-1.

IgG-антитела к предранним антигенам HSV (IE HSV-1, IE HSV-2) и CMV (IE CMV) отражают системный гуморальный ответ на экспрессию предранних генов и синтез предранних вирусных белков, знаменующих переход латентной фазы инфекции в литическую [3].

Однако мы не выявили существенных различий субпопуляционного состава лимфоцитов ПК у пациентов с наличием серологических маркеров реактивации HSV-1, HSV-2 и без них, что можно объяснить рядом причин.

При кратковременной, с низкой вирусной нагрузкой, реактивации HSV системный гуморальный иммунный ответ может быть слабым, и титр определяемых антител к IE HSV-1, IE HSV-2 антигенам ниже порога чувствительности ИФА. Поэтому нельзя исключить, что в наших исследованиях в группу с латентной фазой HSV-1,2 инфекции попали пациенты с «ложно-отрицательными» результатами анализа, несмотря на реактивацию HSV. Ранее Kaufman H.E. и соавт. [11] сообщили о ПЦР-выявлении HSV-1 в слезе у серонегативных в ИФА пациентах (ИФА оказалась менее чувствительной по сравнению с реакцией нейтрализации вируса). О преобладании эпизодов реактивации HSV-1,2 в нейронах чувствительных ганглиев с низким количеством образующихся инфекционных вирионов сообщили Schiffer J.T. и соавт. [13].

Низкоуровневая экспрессия антигенов HSV, отмеченная в отдельных нейронах в небольшом проценте исследованных тройничных ганглиев у латентно инфицированных людей и экспериментальных животных, меняет представление о латентной фазе как о состоянии покоя, для которого характерно полное отсутствие экспрессии генов и синтеза белков вируса, за исключением латентно ассоциированного транскрипта [15].

Еще одна из возможных причин, затрудняющих диагностику реактивации герпесвирусов, связана с диагностическими тест-системами, использующими ограниченное число индивидуальных вирусных белков, маркеров активной инфекции. Ранее при исследовании СК пациентов с офтальмопатологией в иммуноблоте мы выявили отличия в интенсивности синтеза гуморальных антител к шести разным индивидуальным антигенам CMV [2]. К сожалению, в представленных на рынке коммерческих

ИФА-наборах диагностика реактивации HSV-1,2 основана на выявлении антител максимум к двум предранним антигенам.

Среди обследованных нами пациентов ни у одного не было типичной клинической картины HSV-1,2 заболеваний глаз, но реактивация этих вирусов могла повлиять на системный иммунный статус, изменить и утяжелить течение глазного воспаления, а при многократном возникновении привести к более тяжелым исходам по зрению даже в отсутствие клинических рецидивов увеита [3].

Полученные данные согласуются с меняющимся представлением о латентной фазе HHV как о стабильном состоянии, при котором наблюдается активность только транскрипта гена, ассоциированного с латентностью, и нескольких микроРНК. В настоящее время накопилось достаточно подтверждений периодической кратковременной реактивации латентного HSV в отдельных инфицированных нейронах региональных ганглиев. Так, эксперименте на мышах показана экспрессия некоторых поздних вирусных генов, связанная с реактивацией. Внедрение более чувствительных методов диагностики подтвердило, что в латентно инфицированных чувствительных ганглиях в отдельных нейронах определяется низкий уровень экспрессии вирусных антигенов [9].

Наши данные согласуются с представлением о том, что латентный период — это не дремлющая инфекция, а хроническая, с низким уровнем вирусной нагрузки, или сочетание латенции в одних нейронах с хронической инфекцией низкого уровня в других [13].

Необходимо пересмотреть роль клинически и лабораторно диагностируемой «латентной» фазы HSV-инфекции, учитывая нередкое отсутствие типичной симптоматики и возможные отрицательные результаты лабораторных анализов при однократном взятии биоматериала в условиях кратковременной реактивации вирусов в единичных инфицированных нейронах региональных ганглиев. Именно такая ситуация чревата неблагоприятными отдаленными исходами заболевания.

Таким образом, обследование пациентов с ВЗПОГ как с латентной фазой HSV-1,2-инфекцией, так и с реактивацией HSV-1 или HSV-2, обнаружило значимое снижение процентного содержания Т-цитотоксических лимфоцитов (важнейшего звена адаптивного противогерпетического иммунитета), но повышение абсолютного числа Т-хелперов и соотношения  $CD4^+/CD8^+$  во всех трех группах по сравнению с неинфицированными больными. В группах с латентной инфекцией и реактивацией HSV-2 отмечено дополнительно достоверное повышение процентного содержания Т-хелперов

и CD45<sup>+</sup> лимфоцитов, а в группе с реактивацией HSV-1 абсолютного числа НК-клеток.

Не выявлено достоверных изменений в субпопуляциях лимфоцитов у пациентов с наличием серологических маркеров реактивации HSV-1 или HSV-2 и без, что, вероятно, отражает смешанный состав латентно инфицированной группы, по-видимому включающей пациентов с кратковременной слабой реактивацией HSV. В связи с этим однократного обследования пациентов для исключения реактивации HSV-1,2 недостаточно.

В отличие от HSV-1,2, у пациентов, инфицированных CMV, субпопуляционный состав ПК отличался в зависимости от наличия или отсутствия антител к предраннему антигену CMV. В обследованной группе, реактивация CMV у пациентов с офальмопатологией наблюдается существенно реже, чем HSV, но, по-видимому, с большей вирусной нагрузкой, что отражается на частоте выявления антител — маркеров реактивации вируса.

По нашим данным, HSV-1,2 и CMV влияют на субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови по сравнению с неинфицированными этими вирусами пациентами, но это влияние касается разных субпопуляций лимфоцитов.

Мы полагаем, что выявленные однонаправленные изменения иммунного статуса у пациентов с наличием и отсутствием серологических маркеров реактивации HSV-1,2-инфекцией связаны не с отсутствием, а с низким уровнем реактивации вируса и очень слабым гуморальным ответом на них. В связи с этим в группу с латентной HSV-1,2-инфекцией могли быть включены также пациенты с «ложнотрицательными» результатами определения предранних антител. При невозможности взятия биоматериала из глаза на ПЦР однократное определение серологических маркеров реактивации HSV-1,2 недостаточно для определения субклинической активности инфекции.

## Список литературы/References

1. Иванова И.А., Филиппенко А.В., Павлович Н.В., Аронова Н.В., Цимбалистова М.В., Анисимова А.С., Омельченко Н.Д., Труфанова А.А., Чемисова О.С., Носков А.К. Иммунный статус пациентов с внебольничными пневмониями, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией и другими возбудителями // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 2. С. 267–276. [Ivanova I.A., Filippenko A.V., Pavlovich N.V., Aronova N.V., Tsimbalistova M.V., Anisimova A.S., Omelchenko N.D., Trufanova A.A., Chemisova O.S., Noskov A.K. Immune status of patients with community-acquired pneumonia associated with a new coronavirus infection and other viral and bacterial pathogens. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2024, vol. 14, no. 2, pp. 267–276. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-ISO-17589
2. Кричевская Г.И., Балацкая Н.В., Алаторцева Г.И., Сорожкина Е.С., Ковалева Л.А., Куликова И.Г., Доценко В.В., Нестеренко Л.Н., Лухверчик Л.Н. IgG-антитела к индивидуальным белкам цитомегаловируса и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у пациентов с передними увеитами разной степени тяжести // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 4. С. 699–708. [Krichevskaya G.I., Balatskaya N.V., Alatorseva G.I., Sorozhkina E.S., Kovaleva L.A., Kulikova I.G., Dotsenko V.V., Nesterenko L.N., Lukhverchik L.N. IgG-antibodies to individual cytomegalovirus proteins and the peripheral blood lymphocyte subset profile in patients with anterior uveitis of varying severity. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2023, vol. 13, no. 4, pp. 699–708. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-IAT-8875
3. 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. Т. 17, № 4. С. 129–134. [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. *Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal = Russian Ophthalmological Journal*, 2024, vol. 17, no. 4. pp. 129–134. (In Russ.)] doi: 10.21516/2072-0076-2024-17-4-129-134
4. Куханова М.К., Коровина А.Н., Кочетков С.Н. Вирус простого герпеса человека: жизненный цикл и поиск ингибиторов // Успехи биологической химии. 2014. Т. 54. С. 457–494. [Kukhanova M.K., Korovina A.N., Kochetkov S.N. Human herpes simplex virus: life cycle and development of inhibitors. *Uspekhi biologicheskoy khimii = Advances in Biochemistry*, 2014, vol. 54, pp. 457–494. (In Russ.)] doi: 10.1134/S0006297914130124
5. Allen S.J., Hamrah P., Gate D., Mott K.R., Mantopoulos D., Zheng L., Town T., Jones C., von Andrian U.H., Freeman G.J., Sharpe A.H., Ben Mohamed L., Ahmed R., Wechsler S.L., Ghiasi H. The role of LAT in increased CD8<sup>+</sup> T cell exhaustion in trigeminal ganglia of mice latently infected with herpes simplex virus 1. *J. Virol.*, 2011, vol. 85, no. 9, pp. 4184–4197. doi: 10.1128/JVI.02290-10
6. 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, vol. 32, no. 10, pp. 424–429. doi: 10.1089/vim.2019.0097
7. Giacobbe D.R., Di Bella S., Lovecchio A., Ball L., De Maria A., Vena A., Bruzzzone B., Icardi G., Pelosi P., Luzzati R., Bassetti M. Herpes Simplex Virus 1 (HSV-1) Reactivation in Critically Ill COVID-19 Patients: A Brief Narrative Review. *Infect. Dis. Ther.*, 2022, vol. 11, no. 5, pp. 1779–1791. doi: 10.1007/s40121-022-00674-0
8. Harari A., Zimmerli S.C., Pantaleo G. Cytomegalovirus (CMV)-specific cellular immune responses. *Hum. Immunol.*, 2004, vol. 65, no. 5, pp. 500–506. doi: 10.1016/j.humimm.2004.02.012
9. Hoshino Y., Pesnicak L., Cohen J.I., Straus S.E. 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<sup>+</sup> T cells. *J. Virol.*, 2007, vol. 81, no. 15, pp. 8157–8164. doi: 10.1128/JVI.00474-07

10. Jackson S.E., Mason G.M., Okecha G., Sissons J.G., Wills M.R. Diverse specificities, phenotypes, and antiviral activities of cytomegalovirus-specific CD8+ T cells. *J. Virol.*, 2014, vol. 88, no. 18, pp. 10894–10908. doi: 10.1128/JVI.01477-14
11. Kaufman H.E., Azcuy A.M., Varnell E.D., Sloop G.D., Thompson H.W., Hill J.M. HSV-1 DNA in tears and saliva of normal adults. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2005, vol. 46, no. 1, pp. 241–247. doi: 10.1167/iovs.04-0614
12. Majtanova N., Kriskova P., Keri P., Fellner Z., Majtan J., Kolar P. Herpes Simplex Keratitis in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Series of Five Cases. *Medicina (Kaunas)*, 2021, vol. 57, no. 5: 412. doi: 10.3390/medicina57050412
13. Schiffer J.T., Abu-Raddad L., Mark K.E., Zhu J., Selke S., Magaret A.W., Corey L. Frequent release of low amounts of herpes simplex virus from neurons: results of a mathematical model. *Sci. Transl. Med.*, 2009, vol. 1, no. 7: 7ra16. doi: 10.1126/scitranslmed.3000193
14. Shafiee A., Teymouri Athar M.M., Amini M.J., Hajishah H., Siahvoshi S., Jalali M., Jahanbakhshi B., Mozhgani S.H. Reactivation of herpesviruses during COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.*, 2023, vol. 33, no. 3: e2437. doi: 10.1002/rmv.2437
15. Singh N., Tschärke D.C. Herpes Simplex Virus Latency Is Noisier the Closer We Look. *J. Virol.*, 2020, vol. 94, no. 4: e01701-19. doi: 10.1128/JVI.01701-19
16. Soni A., Narayanan R., Tyagi M., Belenje A., Basu S. Acute retinal necrosis as a presenting ophthalmic manifestation in COVID 19 recovered patients. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 2021, vol. 29, no. 4, pp. 722–725. doi: 10.1080/09273948.2021.1938135

**Авторы:**

**Кричевская Г.И.**, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России, Москва, Россия;

**Балацкая Н.В.**, к.б.н., ведущий научный сотрудник, начальник отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Россия;

**Сорожкина Е.С.**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Россия

**Ковалева Л.А.**, к.м.н., научный сотрудник отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз ФГБУ НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Россия;

**Куликова И.Г.**, биолог, сотрудник отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Россия.

**Authors:**

**Krichevskaya G.I.**, PhD (Medicine), Clinical Laboratory Diagnostics Physician, Department of Immunology and Virology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation;

**Balatskaya N.V.**, PhD (Biology), Leading Researcher, Department of Immunology and Virology, Head of the Department of Immunology and Virology, Moscow Helmholtz Research Centre of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation;

**Sorozhkina E.S.**, PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Immunology and Virology, Moscow Helmholtz Research Centre of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation;

**Kovaleva L.A.**, PhD (Medicine), Researcher, Department of Infectious and Allergic Eye Diseases, Moscow Helmholtz Research Centre of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation;

**Kulikova I.G.**, Biologist, Department of Immunology and Virology, Moscow Helmholtz Research Centre of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 30.05.2025  
Отправлена на доработку 18.06.2025  
Принята к печати 22.10.2025

Received 30.05.2025  
Revision received 18.06.2025  
Accepted 22.10.2025