

Клинико-иммунологические особенности COVID-19, ассоциированной с герпесвирусными инфекциями человека: алгоритмы ведения сочетанных инфекций

Г.Х.Викулов^{1,2}, И.В.Орадовская³

¹Научный информационный центр по профилактике и лечению вирусных инфекций, Москва, Российская Федерация;

²Герпетический Центр Gamidov Clinic, Москва, Российская Федерация;

³Государственный Научный Центр Институт иммунологии ФМБА России, Москва, Российская Федерация

В статье изложены актуальные аспекты изучения особенностей реактивированных герпесвирусных инфекций человека, ассоциированных с COVID-19 и вторичной иммунной недостаточностью, представлен общий алгоритм диагностики и ведения пациентов с сочетанными инфекциями.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, ковид, герпесвирусы человека, эпидемиология, алгоритм

Для цитирования: Викулов Г.Х., Орадовская И.В. Клинико-иммунологические особенности COVID-19, ассоциированной с герпесвирусными инфекциями человека: алгоритмы ведения сочетанных инфекций. *Инфекционные болезни*. 2021; 19(4): 79–90. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-4-79-90

Clinical and immunological characteristics of COVID-19 associated with human herpesvirus infections: management algorithms for mixed infections

G.Kh.Vikulov^{1,2}, I.V.Oradovskaya³

¹Research Information Center for the Prevention and Treatment of Viral Infections, Moscow, Russian Federation;

²Herpetic Center Gamidov Clinic, Moscow, Russian Federation;

³Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency, Moscow, Russian Federation

This article discusses important aspects of human herpesvirus reactivation associated with COVID-19 and secondary immunodeficiency. It also presents the overall diagnostic and treatment algorithm for patients with mixed infections.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, human herpesviruses, epidemiology, algorithm

For citation: Vikulov G.Kh., Oradovskaya I.V. Clinical and immunological characteristics of COVID-19 associated with human herpesvirus infections: management algorithms for mixed infections. *Infect. bolezni (Infectious diseases)*. 2021; 19(4): 79–90. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-4-79-90

Пандемия, вызванная новым коронавирусом (CoV), стала самым большим вызовом XXI века [1]. Случаи пневмонии неизвестного происхождения были выявлены в ноябре 2019 г. в г. Ухань провинции Хубей КНР, и в декабре 2019 г. была установлена причина – вирус рода *Betacoronavirus*, который сначала называли 2019-nCoV [2], а

заболевание, им вызванное, – NCP (новая коронавирусная пневмония). В последующем описанные большие сходства с вирусами SARS- (Severe acute respiratory syndrome – тяжелый острый респираторный синдром) и MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome – ближневосточный респираторный синдром) позволили назвать новый коронавирус Severe

Для корреспонденции:

Викулов Георгий Христович, кандидат медицинских наук, директор Научного информационного центра по профилактике и лечению вирусных инфекций, руководитель герпетического центра клиники (Gamidov Clinic) Института косметологии и пластической хирургии, ведущий врач-инфекционист, иммунолог-аллерголог

Адрес: 125565, Москва, Конаковский проезд, 12, корп. 1, оф. 138

Телефон: +7(962) 361-40-94

E-mail: virinfo@mail.ru

ORCID: 0000-0003-2154-3429

Статья поступила 12.01.2021 г., принята к печати 27.12.2021 г.

For correspondence:

Georgii Kh. Vikulov, MD, PhD, director of Scientific Information Center for Prevention and Treatment of Viral Infections; Herpesviral Center at Gamidov Clinic, Infectious Diseases, Immunology and Allergy Lead at Institute of Cosmetology and Plastic Surgery

Address: 138, 1/12 Konakovsky проезд, Moscow, 125565, Russian Federation

Phone: +7(962) 361-40-94

E-mail: virinfo@mail.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2154-3429

The article was received 12.01.2021, accepted for publication 27.12.2021

acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2), а вызываемое им заболевание – COVID-19 (coronavirus disease 2019).

30.01.2020 Всемирная организация здравоохранения объявила глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения [3], а 11.03.2020 – начало пандемии COVID-19. По состоянию на 01.12.2021 выявлено 263 526 081 случай, со смертельным исходом – 5 226 206 случаев, с текущей летальностью 1,98%, т.е. примерно 2 из 100 заболевших COVID-19 в мире умирают.

Проявления COVID-19 различны и включают поражения верхних и нижних дыхательных путей (с развитием полисегментарной пневмонии), эндотелия сосудов, иммуносупрессивное действие, изменение реологических свойств крови в сторону гиперкоагуляции и снижение перфузии кислорода в бронхоальвеолярной мембране, что сопровождается одышкой в покое, развитием гипоксии, перегрузкой сердечно-сосудистой системы. Иммунная дисфункция, активное назначение системных антибактериальных препаратов, глюкокортикостероидов, антицитокинных препаратов могут приводить к увеличению частоты реактивированных форм герпесвирусных инфекций (ГВИ) [4–12]. В то же время широкая повсеместная распространенность и хронический характер течения ГВИ определяют возможность развития сочетанной патологии практически с любым патогеном, влияние на микробиоту и барьерный (мукозальный) иммунитет. Описаны клинические проявления простого герпеса и инфекции, вызванной вирусом варицелла-зостер (VZV), на фоне гриппа [13, 14], бактериальной пневмонии и лихорадочных заболеваний верхних дыхательных путей, менингококкового менингита [15], частых острых респираторных инфекций (ОРИ), в т.ч. вирусных (ОРВИ), аденовирусной инфекции [16], кори [17, 18], ВИЧ-инфекции [19, 20], реже – при брюшном и сыпном тифе, лептоспирозе и бруцеллезе. Как правило, смешанные и сочетанные инфекции имеют более тяжелое клиническое течение.

Эпидемиология

Коронавирусы – это РНК-содержащие вирусы, которые впервые были описаны в 1966 г. Tyrell и Wupoe как возбудители ОРИ. Различают четыре субсемейства коронавирусов: α -, β -, γ - и δ -коронавирусы. SARS-CoV-2 является β -коронавирусом. Ранее были описаны сезонные коронавирусы HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и HCoV-NKU1, которые известны как причина ОРИ с легким течением [21].

COVID-19 – острое антропонозное вирусное заболевание. Источником инфекции является заболевший человек, в т.ч. находящийся в инкубационном периоде заболевания, а также бессимптомный носитель SARS-CoV-2. Наибольшую опасность для окружающих представляет пациент в последние два дня инкубационного периода и первые дни заболевания. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями. Ведущим путем передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный, который реализуется, как правило, при кашле, чихании и разговоре на близком (<2 м) расстоянии. Возможен контактный путь передачи, который реализуется во время рукопожатий и при других видах непосредственно-

го контакта с инфицированным человеком, а также через влажные поверхности и предметы, контаминированные SARS-CoV-2. РНК SARS-CoV-2 обнаруживалась в образцах фекалий пациентов с COVID-19: риск инфицирования посредством фекально-орального механизма передачи является низким, но может иметь значение при лонг-ковиде. Установлена роль COVID-19 как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи. Медицинские работники подвергаются очень высокому риску инфицирования, поскольку в процессе своей работы имеют длительный аэрозольный контакт [22].

Вирусы SARS и MERS, описанные впервые в 2002 и 2012 гг., являются более контагиозными и опасными для жизни у младенцев, пожилых людей и пациентов с ослабленным иммунитетом, но эти коронавирусы не передаются от человека к человеку в отличие от SARS-CoV-2, который способен вызывать бессимптомное, легкое, средней тяжести, тяжелое и очень тяжелое течение.

Как считалось с начала пандемии, SARS-CoV-2 преимущественно поражает пожилых людей и чаще лиц мужского пола [23]. За 2 года пандемии ситуация изменилась – в эпидемический процесс было вовлечено молодое население, включая детей и подростков. Хотя SARS-CoV-2 менее смертоносен, чем SARS-CoV, он передается легче и быстрее, а переменный инкубационный период и разная клиническая картина делают верификацию и лечение COVID-19, намного сложнее [24]. Инкубационный период после первого контакта с SARS-CoV-2 варьирует от 2 до 14 дней (в среднем 5–6 дней в 2020 г., с сокращением до 2–3 дней при штаммах дельта и омикрон в 2021 г.) и, вероятно, будет переменным в зависимости от возрастных групп, сопутствующих заболеваний [25], а также от штамма коронавируса, состояния иммунного статуса и вирусной нагрузки.

Частота встречаемости ГВИ при COVID-19 в настоящее время оценивается, и, принимая во внимание среднюю частоту только простого герпеса в популяции за 10–20%, речь может идти о сотнях тысяч пациентов с реактивированными формами герпеса на фоне COVID-19.

Клиническая картина

COVID-19 клинически характеризуется множеством мишеней с преимущественным поражением респираторного тракта и полиморфной клинической картиной – от бессимптомных и мало выраженных катаральных явлений верхних дыхательных путей до тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), вплоть до развития вирусного сепсиса [26], протекающих с вирусной атипичной пневмонией и высокой летальностью. Возможны клинические варианты с поражением кожи, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, органа зрения и развитием синдрома хронической усталости, а также постковидного синдрома (лонг-ковид, хронический ковид).

Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов ОРВИ (большинство людей переносит заболевание в легкой форме) [22]:

- повышение температуры тела (>90%), озноб (11–13%);
- кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80% случаев;

- одышка (30%);
- снижение (или исчезновение) обоняния и/или вкуса (60–80%),
- утомляемость (40%);
- ощущение заложенности в грудной клетке (>20%);
- тошнота, диарея, рвота (3–20%);
- боль и першение в горле (14%);
- миалгия и боли в суставах (11–15%);
- высыпания на коже (8%);
- заложенность носа и умеренная ринорея, ринофарингит (5%);
- конъюнктивит или покраснение глаз (1–2%).

Установлено, что среди первых симптомов могут быть спутанность сознания (9%), головные боли и головокружения (8–14%), кровохарканье (2–3%), сердцебиение. Данные симптомы в начале болезни могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела. Также может отмечаться насморк. Наиболее тяжелая одышка может развиваться к 6–8-му дню от момента заболевания.

Симптомы COVID-19 при средней тяжести и тяжелом течении

- Одышка, учащенное дыхание, как правило, постоянные проявления (55%).
- Усиление кашля, появление мокроты (30–35%).
- Сдавление и заложенность в грудной клетке (>20%).
- Температура тела >38°C, более 5 дней (80%).
- Сатурация по данным пульсоксиметрии (SpO₂) ≤95% (>20%).
- Потеря аппетита, боли в животе (20%).
- Спутанность сознания (9%).
- Кровохарканье (5%).
- Упорная головная боль, головокружение.
- Учащенное сердцебиение.
- Признаки пневмонии, ОРДС, сепсиса.

Особенности течения COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста

У пациентов 65+ лет наблюдаться атипичная картина заболевания, которая включает помутнение сознания, нарушения речи, двигательные расстройства, а также более тяжелые и редкие сосудисто-неврологические осложнения – инсульт, воспалительное поражение мозга и другие. В большинстве случаев (около 80%) при легкой форме госпитализация не требуется. У 15% пациентов развивается форма заболевания, при которой необходима оксигенотерапия, а у 5–11% – тяжелая форма, требующая лечения в условиях отделения интенсивной терапии. Наиболее распространенные симптомы: атипичная картина заболевания без лихорадки, кашля, одышки, делирий, бред, тахикардия, снижение артериального давления, падения, конъюнктивит; симптомы COVID 19 могут быть легкими и не соответствовать тяжести заболевания и серьезности прогноза

Диагностические критерии у детей:

- повышение температуры тела, слабость, вялость, недомогание;
- непродуктивный (сухой) кашель (частый симптом);
- миалгия;
- головная боль (чаще у детей старшего возраста);

- боль в горле, заложенность носа, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея, рвота) чаще чем у взрослых;
- «ковидные» пальцы (внешне похожи на отмороженные);
- нарушения вкуса и обоняния – в силу особенностей детей раннего возраста могут не предъявлять.

При тяжелом течении:

- сухой кашель, одышка;
- учащенное и затрудненное дыхание (тахипноэ), тахикардия.

Основные отличия COVID-19 от ОРВИ

• Вариабельный инкубационный период. Для ОРВИ он короткий (2–3 дня) и далее переходит в клинически выраженную фазу, для коронавируса в среднем 5–6 дней в 2020 г., с сокращением до 2–3 дней в 2021 г. и, вероятно, будет варьироваться в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний [22, 32], а также от штамма коронавируса, состояния иммунного статуса и вирусной нагрузки.

• В отличие от других ОРВИ при COVID-19 температура может держаться относительно долго (до 7 дней).

• Кашель при COVID-19 сухой, мучительный и длительный, может сопровождаться болью в груди.

• При COVID-19 возможно расстройство со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота), при ОРВИ у взрослых такие проявления встречаются редко.

• ОРВИ чаще всего проходит за 7–10 дней, а COVID-19 на 7–8-й день в части случаев может переходить на следующую стадию, когда появляется одышка и дыхательная недостаточность.

Точно назвать тип возбудителя и установить этиологию заболевание (коронавирус, группа ОРВИ, грипп, герпес, сочетанная инфекция) можно, используя молекулярно-биологические методы лабораторной диагностики.

Схожие симптомы и отличие COVID-19 от гриппа

Общие симптомы:

- передаются воздушно-капельным и контактным путем;
- могут проявляться ломотой в суставах, головной болью, сильной слабостью и общим ощущением разбитости;
- могут возникать кишечные расстройства.

Основные различия:

• COVID-19 развивается постепенно – от общего недомогания в первые дни до выраженных симптомов, включая повышение температуры тела через неделю;

• грипп, как правило, начинается остро с повышения температуры сразу до фебрильных значений (39–40°C). Выявляются симптомы общей интоксикации: головная боль, слабость, боли в мышцах и суставах, слезотечение, боль в глазах.

Диагноз COVID-19 или гриппа должен устанавливать врач, так как в обоих случаях могут развиваться опасные проявления – в т.ч. вирусная пневмония. Лечение и при гриппе, и при COVID-19 должно проходить под контролем терапевта, врача общей практики, инфекциониста, пульмонолога.

Наиболее частыми симптомами COVID-19 являются лихорадка, сухой кашель, утомляемость и одышка, тогда как тяжелое течение сопровождается системной инфекцией, пневмонией [27] и цитокиновым штормом [31]. Дыхательная недостаточность в результате ОРДС является ведущей причиной смерти пациентов с COVID-19.

Особенности клинических проявлений при сочетании COVID-19 с ГВИ

Во время продолжающейся пандемии COVID-19 получены сведения и даны описания клинических случаев о различной роли ГВИ у пациентов с SARS-CoV-2. Внимание исследователей сфокусировано на случаях развития простого герпеса, герпес-зоостера (VZV-инфекция), мультисистемного воспалительного синдрома, неврологических нарушений, ассоциированных с реактивациями вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) на фоне COVID-19. Высказано предположение, что реактивация вирусов герпеса 1, 2 и 3-го типа, ВЭБ, цитомегаловируса (ЦМВ), ВГЧ-6 обусловлена иммуносупрессией, вызванной SARS-CoV-2. Установлено, что перед появлением клинических признаков герпес-зоостера у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, происходит снижение количества CD3⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. В среднем высыпания, характерные для VZV, появлялись на 4–7-й день от момента госпитализации в стационар больных с коронавирусной инфекцией на фоне приема гидроксихлорохина и не имели связи с проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В другом исследовании показано, что клинические проявления герпес-зоостера имеют место даже после перенесенной субклинической SARS-CoV-2-инфекции [5, 8, 12, 28–30].

Проведено изучение особенностей эпидемического процесса и инфекций, вызванных вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, ВПГ-2), ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 на фоне развития пандемии COVID-19 среди доноров крови ($n = 92$) и среди пациентов с COVID-19 без дыхательной недостаточности ($n = 95$). Установлено, что SARS-CoV-2 является триггерным фактором, запускающим в организме человека механизм перехода ВЭБ от фазы латенции к литической репродукции, а пациенты с COVID-19 представляют группу риска по реактивации хронической ВЭБ-инфекции [4], что крайне важно, принимая во внимание высокую распространенность ВЭБ среди человеческой популяции.

Ретроспективное исследование результатов обследования и лечения пациентов с подтвержденным COVID-19 ($n = 67$) в больнице Женьминь Уханьского университета в 55,2% случаев (37:67) выявило особенности клинических

проявлений болезни COVID-19 у серопозитивных и серонегативных по ВЭБ заболевших. У серопозитивных по ВЭБ в 3,09 раза чаще (95% ДИ 1,11–8,56; $p = 0,03$) по сравнению с серонегативными наблюдались симптомы лихорадки и сухой кашель. Наиболее распространенными клиническими симптомами были: повышение температуры (61,2%), сухой кашель (52,2%), ощущение усталости (46,3%), боли в мышцах (26,9%) и снижение аппетита (23,9%). Другие симптомы встречались реже (табл. 1).

Изменения на компьютерной томограмме были обнаружены в 94,0% случаев у больных с COVID-19, в т.ч. в виде матового стекла – в 72,6%. По мнению авторов, различия в данном случае при COVID-19 связаны с реактивацией ВЭБ, усилением воспаления и повышением температурной реакции и могут влиять на клинические проявления, течение и проводимое лечение COVID-19.

У серопозитивных по ВЭБ достоверно выше были и лабораторные показатели: С-реактивный белок (СРБ) ($p = 0,02$) и аспартатаминотрансфераза ($p = 0,04$). Как отмечено выше, 55,2% (37:67) пациентов с COVID-19 были серопозитивны к анти-VCA IgM; 94,0% (63:67) были серопозитивны к анти-VCA IgG и 64 (95,5%) – к анти-EBNA IgG. 53,7% (36:67) пациентов были серопозитивны к анти-VCA IgM + анти-VCA IgG + анти-EBNA IgG + анти-EA IgM – или анти-VCA IgM + анти-VCA IgG + анти-EBNA IgG + анти-EA IgM или анти-VCA IgM + анти-EBNA IgG - анти-EBNA IgG + анти-EA IgM, что указывало на обострение/реактивацию инфекции EBV [32]. Описаны случаи ко-инфекции коронавирусной болезни и с другими вирусами. Представлены результаты обследования 38 пациентов со средним возрастом 59 лет (54–71), в том числе 27 (71%) мужчин и 11 (29%) женщин (табл. 2).

В 47,37% случаях (18:38) была по крайней мере одна вирусная реактивация в легких. У 9 пациентов была только реактивация ВПГ, у 2 – только реактивация ЦМВ и в 7 случаях наблюдалась сочетанная реактивация. Инфекция *Herpesviridae* была диагностирована в среднем через 9 (5–14) дней. Среднее число положительных проб составило 3 (2–5) [33].

Пациенты с реактивацией *Herpesviridae* значительно больше находились на ИВЛ по сравнению с пациентами без реактивации *Herpesviridae*. В табл. 3 представлены резуль-

Таблица 1. Характеристики серопозитивной и серонегативной коронавирусной болезни и вируса Эпштейна-Барр, 2019
 Table 1. Characteristics of seropositive and seronegative coronavirus disease and Epstein-Barr virus (EBV), 2019

COVID-19 пациенты	Всего ($n = 67$) число, % / Total ($n = 67$), abs., %	VCA IgM Антитела / VCA IgM antibodies		p
		положительные / positive ($n = 37$)	отрицательные / negative ($n = 30$)	
Возраст, лет / Age, years	37 (30–52)	36 (28–52)	37 (31–52)	0,64
Женщины / Female	35 (52,2)	17 (46,0)	18 (60,0)	0,25
Симптомы до стационара / Symptoms before hospitalization	4 (3–7)	4 (3–7)	4 (2–7)	0,94
Сопутствующие заболевания / Concomitant diseases	11 (16,4)	8 (21,6)	3 (10,0)	0,34
Симптомы / Symptoms				
Лихорадка / Fever	41 (61,2)	27 (73,0)	14 (46,7)	0,03
Сухой кашель / Dry cough	35 (52,2)	23 (62,2)	12 (40,0)	0,07
Усталость / Fatigue	31 (46,3)	14 (37,8)	17 (56,7)	0,12
Анорексия / Anorexia	16 (23,9)	11 (29,7)	5 (16,7)	0,21
Миалгия / Myalgia	18 (26,9)	11 (29,7)	7 (23,3)	0,56
Боль в горле / Sore throat	11 (16,4)	5 (13,5)	6 (20,0)	0,70
Отхаркивание / Sputum production	11 (16,4)	7 (18,9)	4 (13,3)	0,78
Заложенность в груди / Chest congestion	10 (14,9)	7 (18,9)	3 (10,0)	0,50
Пульс, уд./мин / Heart rate, beats/min	78 (71–82)	78 (68–80)	78 (74–86)	0,51
Частота дыхания, /мин / Respiratory rate, breaths/min	19 (18–20)	18 (18–20)	19 (18–20)	0,42

таты лечения пациентов в зависимости от статуса реактивации *Herpesviridae*.

Реактивация ГВИ часто встречается у пациентов с длительной ИВЛ и при отсутствии иммунной недостаточности, может быть причиной увеличения продолжительности ИВЛ в отделении реанимации и повышенной смертности. Хотя диагностика легочной ГВИ у тяжелобольных пациентов является

очень сложной, существуют терапевтические стратегии для снижения заболеваемости и смертности [34].

Поскольку вирусные сопутствующие инфекции у этих пациентов остаются недостаточно изученными, авторы описали все наблюдаемые проявления реактивации ГВИ у пациентов с ОРДС COVID-19. Показано, что у пациентов с ОРДС реактивации ГВИ наблюдаются часто, причем их ча-

Таблица 2. Характеристики пациентов с ОРДС COVID-19 при поступлении в отделение интенсивной терапии (вирус простого герпеса и цитомегаловирусная реактивация при тяжелом течении COVID-19)
Table 2. Characteristics of patients with COVID-19 ARDS upon admission to the intensive care unit (herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivation in severe COVID-19)

Признак / Parameter	Все пациенты / All patients (n = 38)	Реактивация (-) <i>Herpesviridae</i> / Reactivation (-) <i>Herpesviridae</i> (n = 20)	Реактивация (+) <i>Herpesviridae</i> / Reactivation (+) <i>Herpesviridae</i> (n = 18)	p
Возраст, лет / Age, years	59 (54–71)	57 (48–69)	64 (55–72)	0,07
Мужчины / Males	27 (71)	15 (75)	12 (67)	>0,99
Женщины / Females	11 (29)	5 (25)	6 (33)	
Индекс массы тела, кг/м ² / BMI	24 (24–31)	27 (23–27)	26,9 (24–29)	0,78
Курение / Smoking	2 (5)	1 (5)	1 (5)	0,94
Сопутствующая патология / Concomitant pathology				
Диабет / Diabetes	15 (40,5)	7 (35)	8 (44)	0,55
Онкологические заболевания / Cancer	3 (8)	2 (10)	1 (5)	> 0,99
Другие / Other	19 (50)	10 (50)	9 (50)	> 0,99
Клинические и биологические исходные характеристики / Baseline clinical and biological characteristics				
Лейкоциты, 10 ⁹ /л / White blood cells, 10 ⁹ /L	10,1 (3,4–13)	7,8 (6–10,4)	11,2 (7,3–13,2)	0,07
Лимфоциты, 10 ⁹ /л / Lymphocytes, 10 ⁹ /L	0,74 (0,59–1,04)	0,79 (0,53–1,06)	0,83 (0,7–1,23)	0,29
Соотношение PaO ₂ к FiO ₂ / PaO ₂ /FiO ₂	106 (95–170)	90 (69–142)	116 (90–147)	0,15
Оценка SAPS II на 1-й день / SAPS II on day 1	42 (31–58)	39 (29–61)	42 (33–55)	0,65
Оценка SOFA в 1-й день / SOFA on day 1	3 (2–7)	7 (2–9)	3 (2–7)	0,81

ИМТ – индекс массы тела, в отделении интенсивной терапии, артериальное давление кислорода PaO₂, фракция кислорода FiO₂, Упрощенная оценка острой физиологии SAPS II, Оценка последовательной органной недостаточности – SOFA.

p – достоверность различий в группах при наличии и отсутствии реактивации *Herpesviridae* с помощью Манна-Уитни (непрерывные переменные) или точного критерия Фишера (категориальные переменные).

BMI – body mass index, PaO₂ – Partial pressure of oxygen, FiO₂ – fraction of inspired oxygen, Simplified assessment Acute Physiology SAPS II, Sequential Organ Failure Assessment – SOFA.

p – the significance of group differences in the presence and absence of *Herpesviridae* reactivation by Mann-Whitney (continuous variables) or exact Fisher's test (categorical variables).

Таблица 3. Лечение и клинические показатели течения у пациентов с COVID-19 в зависимости от статуса по вирусам сем. *Herpesviridae*
Table 3. Treatment and clinical parameters of the disease course in patients with COVID-19 depending *Herpesviridae* status

Признак / Parameter	Все пациенты / All patients (n = 38)	Реактивация (-) <i>Herpesviridae</i> / Reactivation (-) <i>Herpesviridae</i> (n = 20)	Реактивация (+) <i>Herpesviridae</i> / Reactivation (+) <i>Herpesviridae</i> (n = 18)	p
Антибиотики / Antibiotics	38 (100)	20 (100)	18 (100)	0,99
Противовирусные препараты / Antiviral drugs	32 (84)	16 (80)	16 (89)	0,66
Глюкокортикостероиды / Corticosteroids	12 (32)	4 (20)	8 (44)	0,16
ЭКМО / ECMO	3 (8)	1 (5)	2 (11)	0,49
Продолжительность инфузии НМБ / Duration of NMBA infusion	6 (3–11)	5 (3–8)	6 (3–11)	0,73
Заместительная почечная терапия / Renal replacement therapy	9 (24)	5 (25)	4 (22)	0,99
Вентиляция в положении лежа / Prone ventilation	21 (55)	11 (52)	10 (56)	0,24
Продолжительность ИВЛ / Duration of mechanical ventilation	18 (13–25)	9 (6–14)	23 (18–39)	0,0001
Дни без ИВЛ на 28-й день / Days without ventilator by day 28	8 (0–15)	14 (7–20)	2 (0–3)	0,0008
Соотношение PaO ₂ /FiO ₂ , 7-й день / PaO ₂ /FiO ₂ on day 7	193 (135–248)	212 (160–260)	178 (135–195)	0,04
Соотношение PaO ₂ /FiO ₂ , 14-й день / PaO ₂ /FiO ₂ on day 14	216 (174–308)	280 (222–401)	186 (114–233)	0,01
Оценка SOFA на 7-й день / SOFA score on day 7	7 (5–11)	7 (5–10)	10 (6–11)	0,19
Оценка SOFA на 14-й день / SOFA score on day 14	7 (2–10)	3 (1–10)	7 (2–10)	0,39
Бактериальный VAP / Bacterial VAP	9 (24)	3 (15)	6 (33)	0,18
Продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии / Length of stay in the intensive care unit	23 (16–34)	16 (12–24)	29 (24–47)	0,0001
Летальный исход в реанимации / Death in the intensive care unit	4 (10,5)	2 (10)	2 (11)	0,99

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация, НМБ – нейромышечная блокада, PaO₂ – артериальное напряжение кислорода, FiO₂ – фракция кислорода. Оценка последовательной органной недостаточности – SOFA, пневмония, связанная с ИВЛ, отделение интенсивной терапии.

ECMO – extracorporeal membrane oxygenation, NMBA – neuromuscular blocking agent, PaO₂ – Partial pressure of oxygen, FiO₂ – fraction of inspired oxygen. Sequential Organ Failure Assessment – SOFA, ventilator-associated pneumonia, intensive care unit.

стота выше, чем в предыдущих исследованиях, проведенных у пациентов в критическом состоянии [35].

Это было ожидаемо, так как тяжелые формы ОРДС COVID-19 связаны с биологическими и клиническими маркерами приобретенной иммуносупрессии, в частности с лимфопенией. В возникновении вирусных реактиваций определенную роль, видимо, играет иммунная недостаточность. Среди наиболее частых факторов риска реактивации ЦМВ и ВПГ у пациентов отделения интенсивной терапии в нескольких исследованиях были описаны сепсис и длительная ИВЛ [36].

Как правило, микст-инфекции имеют более тяжелое течение. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 показала возможность развития сочетанной патологии практически с любым патогеном [7–12, 37, 38]. Как правило, сочетанные и смешанные инфекции имеют более тяжелое течение.

Пандемия COVID-19 способствовала переоценке роли ГВИ. Однако и до настоящего времени имеется незначительное число публикаций по вопросу микст-инфицирования SARS-CoV-2 с ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 [33, 39].

Имеющиеся отдельные сообщения о клинических случаях не позволяют установить частоту активизации ГВИ на фоне COVID-19. В связи с этим особый интерес представляет изучение эпидемиологических особенностей ГВИ на раннем этапе развития пандемии COVID-19 (весна 2020 г.) посредством проведения исследования, которое позволит ответить на вопрос: являются ли пациенты с COVID-19 группой риска развития активной инфекции, вызванной вирусами герпеса?

Особое внимание исследователей привлекли случаи развития опоясывающего лишая (HZ) на фоне SARS-CoV-2-инфекции. К реактивации латентной VZV-инфекции при COVID-19 может привести воспалительная реакция в носоглотке [28]. У больных с COVID-19 характерные для VZV высыпания появлялись на 4–7-й день от момента госпитализации в стационар на фоне приема гидроксихлорохина и не имели связи с проведением ИВЛ [29]. В другом исследовании показано, что клинические проявления HZ возникли после субклинической SARS-CoV-2-инфекции [30].

Не выявлено каких-либо особенностей и различий в уровнях серопревалентности к ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 у пациентов с COVID-19 (91,6; 20,0; 100; 82,1 и 48,4%), которые в соответствующих показателях не имели достоверных отличий от доноров (88,0; 20,7; 98,9; 83,7 и 51,1%). По данным других исследований, серопревалентность к ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 среди разных групп взрослого населения составляет 21,1–100,0% [37, 40].

Эти данные свидетельствуют об отсутствии влияния предшествующего развития эпидемического процесса ГВИ на заболеваемость COVID-19 и еще раз подтверждают триггерную роль SARS-CoV-2 в реактивации герпесвирусов.

Для выявления особенностей развития эпидемического процесса инфекций, вызванных ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 на фоне развития пандемии COVID-19, был проведен ретроспективный анализ внутригодовой динамики заболеваемости населения Москвы COVID-19 в 2020 г. с регистрируемыми нозологическими формами ГВИ (инфекци-

онный мононуклеоз и ЦМВИ) в 2019 и 2020 г., а также сопоставительный анализ частоты выявления серологических маркеров инфицирования вирусами герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6) в группах пациентов с COVID-19 и условно здоровых лиц [4]. Было обследовано 95 пациентов с COVID-19 без дыхательной недостаточности с впервые установленным диагнозом и 92 условно здоровых донора крови и ее компонентов в сопоставимых по полу и возрасту группах. Была установлена зависимость частоты выявления IgM VCA и IgG EA к ВЭБ и IgM к ВГЧ-6 от тяжести заболевания, доказана роль SARS-CoV-2 в реактивации ВЭБ на 10–21-е сутки от момента госпитализации пациентов. Исходя из этого, SARS-CoV-2 можно рассматривать как триггерный фактор, запускающий механизм перехода ВЭБ из латентного состояния в состояние реактивации, а пациентов COVID-19 – как группу риска по реактивации хронической ВЭБ-инфекции.

Возникает следующий вопрос: может ли COVID-19 увеличить риск опоясывающего герпеса? [41]. Известно, что HZ вызывается реактивацией латентного вируса ветряной оспы [33, 39]. Клинически это проявляется в виде болезненной односторонней дерматомной сыпи, связано со значительной заболеваемостью и снижением качества жизни пациента. Реактивация вируса происходит при снижении специфичного для VZV клеточно-опосредованного иммунитета и чаще всего связано с возрастом. Значительный рост заболеваемости наблюдается после 50-летнего возраста, наиболее высокие показатели заболеваемости – у лиц старше 65 лет [42].

В литературе имеются отдельные сообщения и краткие резюме о случаях HZ у пациентов с COVID-19, однако обзор по этому вопросу не существует [43, 44].

Проанализировано 13 статей, которые включали 27 случаев HZ, возникших при или после заболевания COVID-19. Эти случаи включали представителей обоих полов и были зарегистрированы во всем мире – от Европы (Италия, Испания) до Азии (Китай, Индия, Саудовская Аравия), Северной (Соединенные Штаты) и Южной Америки (Бразилия) и Африки (Египет). Были случаи заболевания при наличии известных факторов риска развития HZ у пациентов в возрасте старше 50 лет ($n = 19$), с сахарным диабетом ($n = 3$), получавших иммуносупрессивную терапию или иммуномодуляторы ($n = 2$) [45–49].

Тяжесть COVID-19 у пациентов была различной. У большинства пациентов (16/27) была легкая или средней тяжести неосложненная форма заболевания, они находились на амбулаторном лечении. Остальные пациенты были госпитализированы с пневмонией. В большинстве из этих случаев ($n = 13$) HZ был диагностирован одновременно или в течение 1-й недели после постановки диагноза COVID-19, в 10 случаях HZ возникал в течение 10 нед. после заболевания COVID-19 и у 4 пациентов HZ был диагностирован в течение недели после госпитализации по поводу COVID-19 (рис. 1) [50]. У большинства пациентов с HZ и COVID-19 наблюдалась типичная клиническая картина с высыпаниями на лице, туловище, бедрах/ягодицах или в паховой области.

Проанализированные данные о частоте заболевания HZ в системе общественного здравоохранения Бразилии выя-

вили увеличение HZ на 35,4% в период пандемии (март–август 2020 г.) по сравнению с аналогичным периодом 2017–2019 гг. (рис. 2) [51].

Остается неясным вопрос, какой уровень и продолжительность иммуносупрессии необходимы для запуска HZ. Обследования пациентов с ВЭБ и ЦМВ-инфекцией показали, что транзиторная иммуносупрессия может влиять на латентность VZV, а у ВИЧ-инфицированных лиц уровень CD4 <500 клеток/мм³ существенно повышает риск развития HZ [52].

Основываясь на приведенных в сообщении данных, авторы пришли к заключению, что HZ вызывает значительную заболеваемость и чаще поражает пожилых людей, наблюдается повышение случаев HZ у пациентов с COVID-19. Большинство из этих случаев HZ происходят в течение нескольких недель после COVID-19 и, как правило, имеют типичную картину заболевания. Наблюдалось несколько случаев с атипичными проявлениями, которые обычно выявлялись у лиц с иммунодефицитом. В период пандемии COVID-19 значительно возрос риск HZ, что необходимо учитывать в целях своевременного проведения превентивных профилактических и терапевтических мер против HZ.

Иммунологические изменения при COVID-19

Иммунный ответ на SARS-CoV-2-инфекцию можно условно разделить на врожденный, адаптивный и антительный (гуморальный). В данной статье сделаем акцент на клеточном иммунном ответе.

Врожденный иммунитет

SARS-CoV-2 индуцирует иммунный ответ, характеризующийся снижением продукции интерферонов – IFN-I и IFN-III – и значительной индукцией множества провоспалительных хемокинов, интерлейкинов IL-1B, IL-6, фактора некроза опухоли и IL-1RA. Эти результаты были дополнительно подтверждены повышенными уровнями этих молекул в сыворотке крови у пациентов с COVID-19. В целом получены данные о том, что SARS-CoV-2 отличается от других коронавирусов своей способностью реплицироваться в легочной ткани, ускользать от противовирусных эффектов IFN-I и IFN-III, активировать врожденные ответы и индуцировать выработку цитокинов, необходимых для развития адаптивного иммунитета [53].

Адаптивный иммунитет

Переход между врожденным и адаптивным иммунными ответами имеет решающее значение для клинической манифестации и прогрессирования SARS-CoV-2-инфекции. Именно в этот критический момент иммунные регуляторные события, все еще плохо изученные, приводят либо к развитию защитного иммунного ответа, либо к обострению воспалительного ответа [54–56]. Защитный ответ зависит от Т-лимфоцитов, при этом CD4⁺ Т-лимфоциты помогают В-лимфоцитам, направленным на производство специфических нейтрализующих антител, и цитотоксическим CD8⁺ Т-лимфоцитам, способным устранять инфицированные клетки. Стоит отметить, что 80% инфильтрирующих клеток при COVID-19 – это CD8⁺-лимфоциты [57]. Напротив, иммунная дисфункция и неспособность подавить репликацию вируса и элиминацию инфицированных клеток могут при-

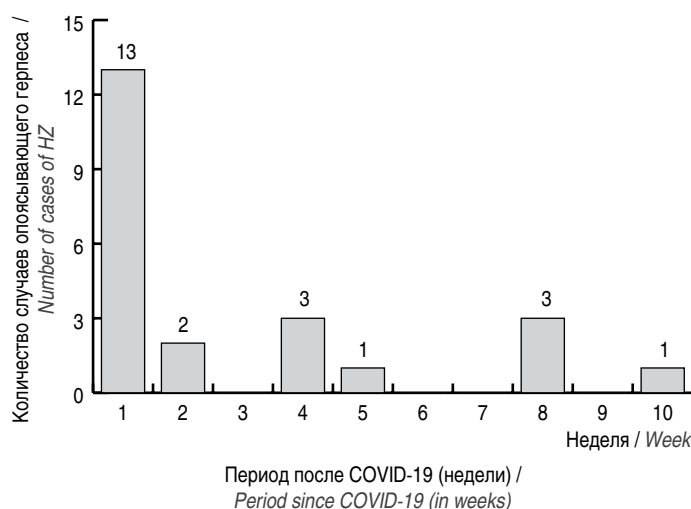


Рис. 1. Периоды до постановки диагноза HZ после COVID-19 (n = 23) [41].

Fig. 1. Time to HZ diagnosis after COVID-19 (N = 23) [41].

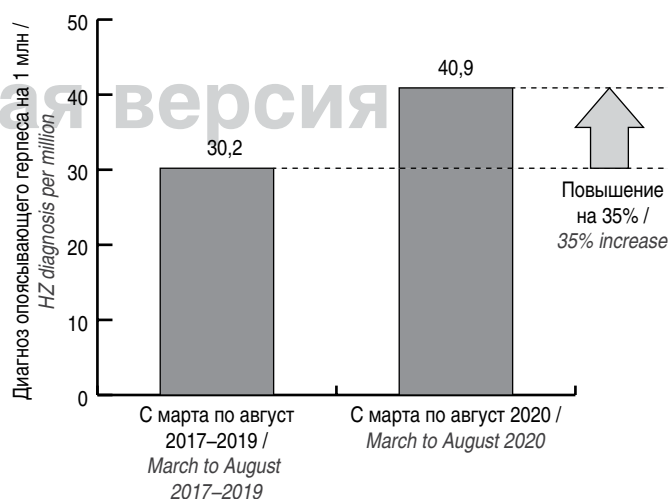


Рис. 2. Частота (%) выявления HZ в период до и после пандемии COVID-19 [41].

Fig. 2. Frequency (%) of HZ detection before and after COVID-19 pandemic [41].

вести к обострению воспалительной реакции, ведущей, возможно, к цитокиновому шторму, клинически проявляющемуся тяжелым ОРДС и системными последствиями, такими как диссеминированный внутрисосудистая коагуляция.

Несмотря на то, что Т- и В-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки не экспрессируют рецептор ангиотензин-превращающего фермента (ACE2), который SARS-CoV-2 использует для проникновения в клетки, некоторые отчеты предполагают, что DC-SIGN может служить транс-рецептором для SARS-CoV на дендритных клетках (ДК), которые, даже если они не инфицированы, могут передавать вирус другим восприимчивым клеткам. Недавно Vandakar и Wilce [58] сообщили, что CD26, аминоксипептидаза, участвующая в активации Т-лимфоцитов, может связываться с S-белком SARS-CoV-2, что приводит к непродуктивной инфекции Т-лимфоцитов. Wang et al. [59] сообщили, что CD147, белок суперсемейства иммуноглобулинов, который

индуцирует металлопротеиназы внеклеточного матрикса, связывается с доменом S1 и облегчает проникновение SARS-CoV-2 в клетки-хозяева. Значение инфекции непродуктивных Т-лимфоцитов неясно; однако есть соблазн предположить, что это может быть связано с лимфопенией, обнаруживаемой у пациентов с SARS, MERS и COVID-19. Связывание белка S SARS-CoV-2 с такими молекулами, как CD26 и CD147, которые участвуют в активации Т-лимфоцитов, предполагает, что непродуктивная инфекция Т-лимфоцитов может привести к гибели клеток, индуцированной активацией (AICD). Сообщалось, что MERS вызывает апоптоз Т-лимфоцитов, и есть доказательства того, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 Т-лимфоциты функционально истощены.

Существует мнение, что при тяжелом течении COVID-19 возникает обострение легочной и системной воспалительной реакции с повышенными уровнями воспалительных маркеров в сыворотке крови, таких как СРБ, лактатдегидрогеназа, ферритин, D-димер и IL-6, каждый из которых может привести к цитокиновому шторму [60].

Что касается клеточных изменений, большинство исследований показывают, что лимфопения, хотя и присутствует при умеренных инфекциях, более выражена при тяжелой форме COVID-19 и затрагивает в основном Т-лимфоциты, включая CD4 Th1 и Treg, но особенно CD8⁺ Т-лимфоциты. Кроме того, при тяжелой форме COVID-19 количество циркулирующих наивных Т-клеток увеличивается, а Т-клеток памяти – уменьшается. Циркулирующие CD8⁺ Т-лимфоциты у пациентов с тяжелой формой COVID-19 характеризуются фенотипами, связанными с аномальной функциональностью (CD8⁺IFN- γ ⁺GM-CSF⁺) и истощением (Tim3⁺Pd-1⁺) или (NKG2⁺CD107a⁺IFN- γ ⁺grzB⁺) [61]. Последний фенотип также встречается у NK-лимфоцитов. Интересно, что сообщалось об отрицательной корреляции между сывороточными уровнями IL-6 и IL-8 и содержанием перфорина в NK- и CD8⁺-лимфоцитах, что также отрицательно коррелирует с увеличением количества циркулирующих миелоидных супрессорных клеток (MDSC). Хотя количество клеток CD4⁺ Т-лимфоцитов уменьшилось, они экспрессировали маркеры активации, такие как CD69, CD38, CD44 и HLA-DR, включая лимфоциты Th17 CD4⁺CCR6⁺. Количество NK-лимфоцитов также уменьшалось как в умеренных, так и в тяжелых случаях заболевания. Моноцитопения также обнаруживается у пациентов с COVID-19, особенно в тяжелых случаях, но циркулирующие моноциты принадлежат в основном к подгруппе воспалительных моноцитов CD14⁺CD16⁺ [61].

Такие выше описанные иммунологические сдвиги как врожденного, так и приобретенного иммунитета, в т.ч. фенотипа лимфоцитов и их функциональной активности, приводят к глобальной дисфункции противовирусного иммунитета, иммунной дисрегуляции и нарушению контроля над герпесвирусными инфекциями и как манифестации первичных

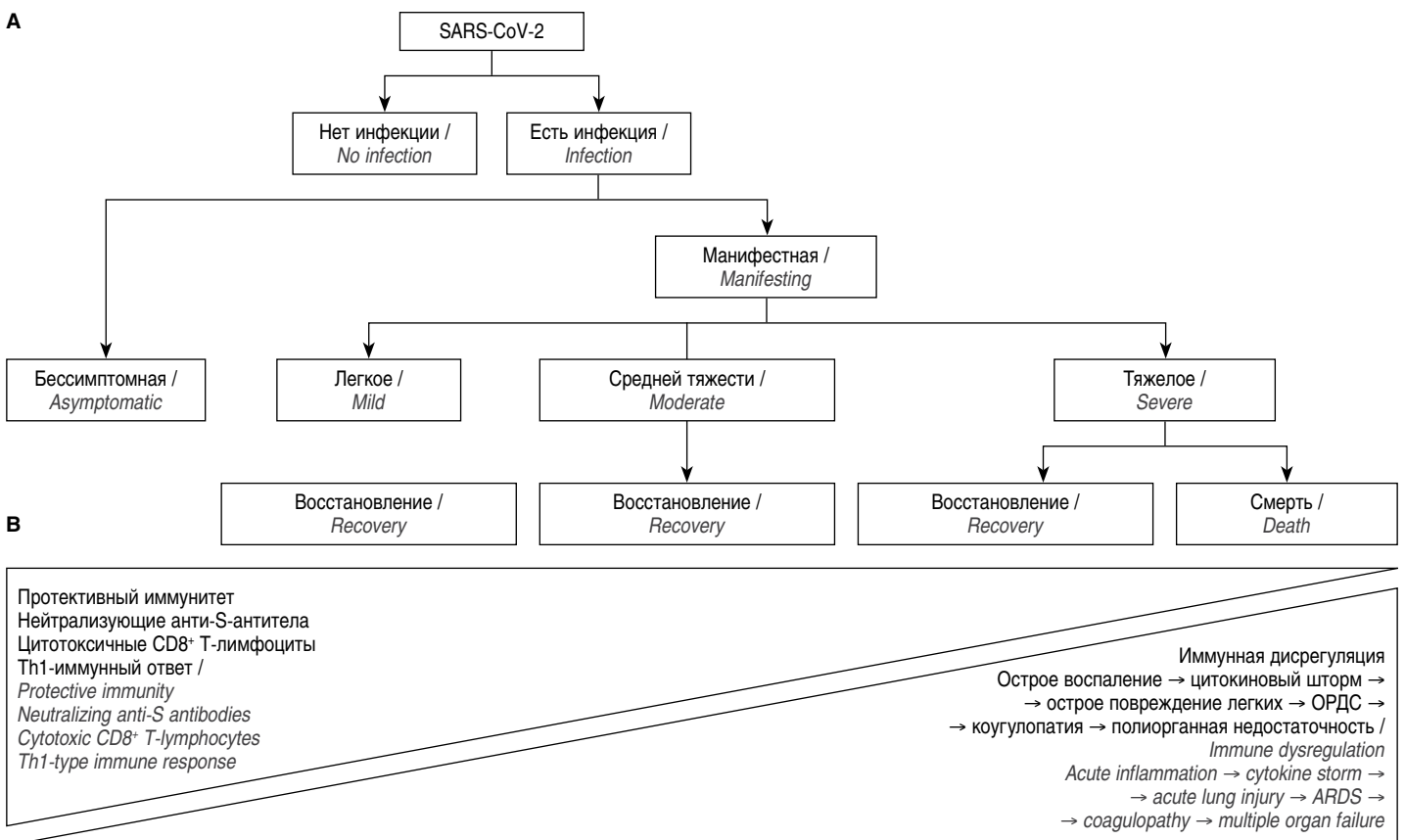


Рис. 3. COVID-19 и клиничко-иммунологические сценарии: А – клинические стадии COVID-19; В – защитный иммунитет и воспалительные спектры [55].

Fig. 3. COVID-19 and clinical/immunological scenarios. A – Clinical stages of COVID-19. B – Protective immunity and inflammatory profiles [55].

форм, так и обострению хронических форм с переходом ГВИ от латентного в реактивированное состояние.

С иммунологической точки зрения широкий клинический спектр COVID-19 позволяет нам выдвигать различные гипотезы, некоторые из которых уже доказаны, а остальные требуют дополнительной информации и более длительного последующего наблюдения за выздоровевшими пациентами (без признаков лонг-ковида).

На рис. 4 показаны различные исходы в ходе COVID-19, и он позволяет анализировать иммунный ответ на каждой клинической стадии. Однако следует отметить, что иммунный ответ обусловлен эпидемиологическими переменными,

такими как интенсивность и продолжительность воздействия вируса и возможные вариации вирусной вирулентности, а также генетическая восприимчивость/устойчивость и состояние здоровья на момент заражения.

Среди других переменных также важны возраст и наличие сопутствующих заболеваний, которые могут напрямую влиять на иммунную систему.

Центральный постулат иммунопатогенеза при COVID-19 заключается в том, что защитный иммунный ответ должен присутствовать у пациентов с бессимптомными и легкими инфекциями и даже у некоторых пациентов с умеренными инфекциями, которые не прогрессируют до тяжелого забо-

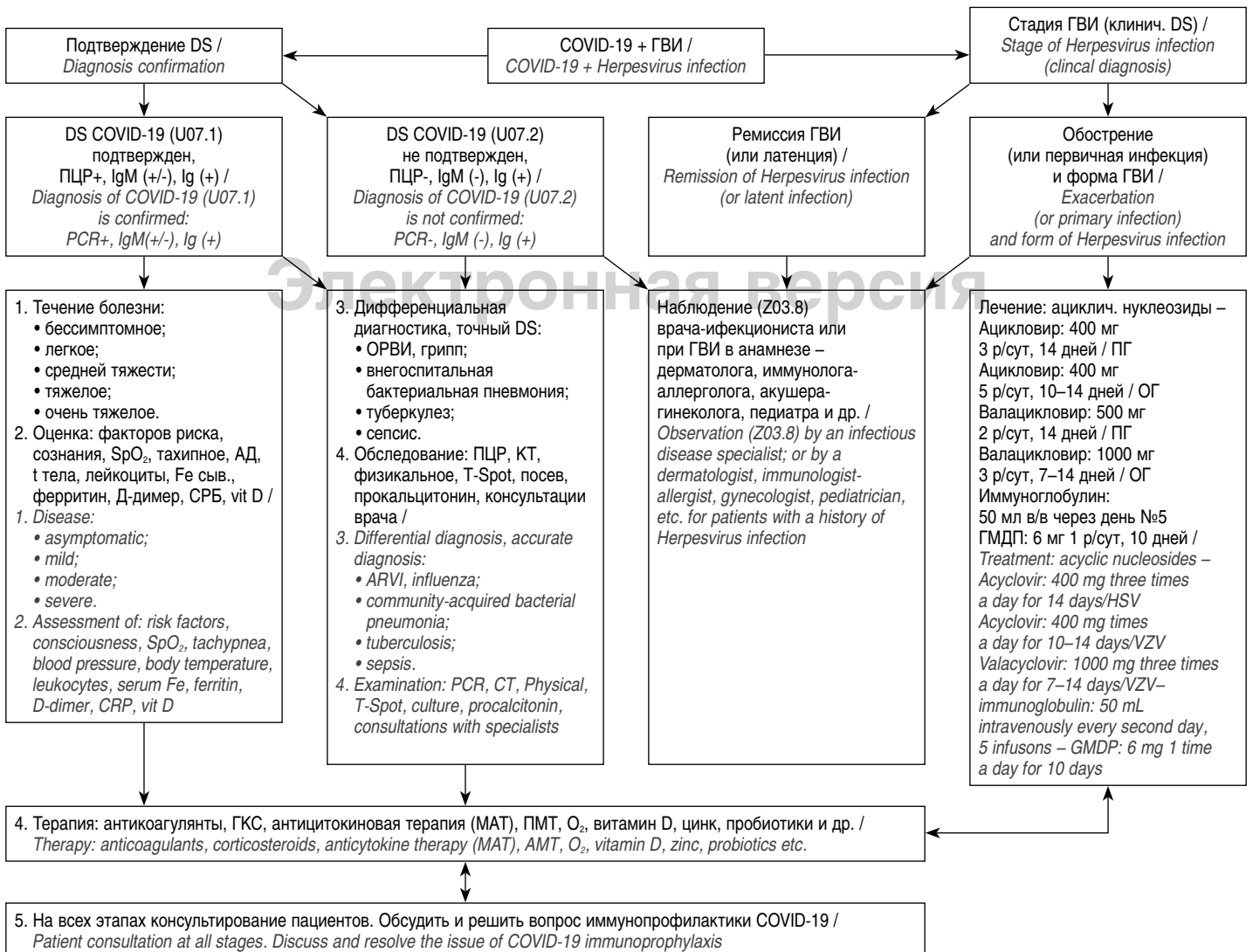


Рис. 4. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с COVID-19, осложненной герпесвирусной инфекцией. DS – диагноз, ПЦП (МАНК) – полимеразная цепная реакция (метод амплификации нуклеиновых кислот), SpO₂ – сатурация кислорода в крови по данным пульсоксиметрии, АД – артериальное давление, КТ – компьютерная томография, МАТ – моноклональные антитела, ПМТ – противомикробная терапия (противовирусная и/или противобактериальная), O₂ – кислородотерапия, ПГ – простой герпес, ОГ – опоясывающий герпес (герпес-зостер), МКБ-10: U07.1 – COVID-19, вирус идентифицирован, U07.2 – COVID-19, вирус не идентифицирован, Z03.8 – Наблюдение при подозрении на коронавирусную инфекцию, IgM, IgG – антитела классов IgM и IgG к SARS-CoV-2 (определение в ВАУ/мл), ГКС – глюкокортикостероиды, ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид, vit D – витамин D.

Fig. 4. Diagnostic and treatment algorithm for patients with COVID-19 complicated by herpesvirus infection. DS – diagnosis, PCR (NAAT) – polymerase chain reaction (nucleic acid amplification test), SpO₂ – blood oxygen saturation measured by pulse oximetry, BP – blood pressure, CRP – C-reactive protein, CT – computed tomography, MAT – monoclonal antibodies, AMT – antimicrobial therapy (antiviral and/or antibacterial), O₂ – oxygen therapy, HSV – Herpes simplex virus, VZV – Varicella Zoster virus, ICD-10: U07.1 – COVID-19, virus identified, U07.2 – COVID-19, virus not identified, Z03.8 – observation for suspected coronavirus infection, GCS – glucocorticosteroids, GMDP – glucosaminylmuramyl dipeptide, vit D – vitamin D.

левания. Этот ответ должен быть способен подавлять репликацию вируса и устранять инфицированные клетки хозяина с минимальным повреждением тканей и незначительными воспалительными проявлениями (рис. 3б).

Иммунная дисрегуляция сопровождается не только выраженным дисбалансом иммунного статуса, иммуносупрессией, но и активацией герпесвирусных инфекций (ВПГ-1, ВПГ-2, ВВЗ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6), присоединением бактериальных инфекций, грубыми изменениями микробиома, что требует от практикующих врачей нестандартных решений и ведения пациентов с учетом смешанных и сочетанных инфекций, включая диагностические и лечебные мероприятия при COVID-19, осложненной ГВИ. Данный алгоритм предполагает схемы противовирусной терапии простого герпеса, опоясывающего герпеса [62] с применением ациклических нуклеозидов в правильных дозах, в т.ч. в сочетании с иммунотропной терапией, а также наблюдение соответствующих специалистов (рис. 4). Среди препаратов иммунотерапии с известным механизмом действия стоит отметить глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), эффективность и безопасность которого доказана в 35 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях в России и за рубежом. Отдельную до конца не решенную клиническую ситуацию создают ВЭБ-, ЦМВ- и ВГЧ-6-инфекции при COVID-19 в связи с отсутствием международных и российских клинических рекомендаций. Имеется опыт применения валацикловира и некоторых других препаратов при данных инфекциях с учетом иммунного статуса пациентов (рис. 4) [63].

Заключение

Представляется интересным дальнейшее изучение иммунного статуса крови пациентов с бессимптомным, легким, умеренным и тяжелым течением COVID-19, оценка вирусной нагрузки SARS-CoV-2, что важно и для оценки эффективности проводимой терапии и иммунопрофилактики. SARS-CoV-2 может являться триггером реактивации герпесвирусов человека, при этом последние могут способствовать более тяжелому течению COVID-19. Также остается актуальным изучение взаимоотношений SARS-CoV-2 и герпесвирусов человека, разработка эффективных алгоритмов и схем лечения пациентов с хронической активной ВЭБ-инфекцией, ВГЧ-6-инфекцией, в т.ч. с признаками синдрома хронической усталости, выраженными иммунологическими и неврологическими изменениями.

На увеличение частоты и выявление случаев заболевания COVID-19 в сочетании с ГВИ может влиять ряд факторов, такие как, затяжное течение пандемии, активное применение антибактериальной и иммуносупрессивной терапии, вакцинация у пациентов с ГВИ в анамнезе, увеличение частоты тяжелого течения COVID-19, своевременное обращение и получение адресной медицинской помощи в период пандемии, консультации с учетом телемедицинских технологий, своевременный доступ к лекарственным препаратам и их правильный прием, протоколы диагностики и лечения COVID-19 и меры контроля, включая самоизоляцию. Во время пандемии наблюдаются существенные различия в этих факторах в разных регионах и в разные периоды времени, что необходимо учитывать в настоящем и будущем

при интерпретации результатов исследований и клинических наблюдений.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. Попова АЮ, Ежлова ЕБ, Мельникова АА, Андреева ЕЕ, Комбарова СЮ, Лялина ЛВ, и др. Коллективный иммунитет к SARS-CoV-2 жителей Москвы в эпидемический период COVID-19. Инфекционные болезни. 2020;18(4): 8-16. / Popova AYU, Yezhlova EB, Melnikova AA, Andreeva EE, Kombarova SYU, Lyalina LV, et al. Collective immunity to SARS-CoV-2 of Moscow residents during the COVID-19 epidemic period. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2020;18(4): 8-16. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-8-16 (In Russian).
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
3. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. Tropical Medicine and International Health. 2020;25(3):278-280. DOI: 10.1111/tmi.13383
4. Соломай ТВ, Семенов ТА, Исаева ЕИ, Ветрова ЕН, Чернышова АИ, Роменская ЭВ, и др. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2021;11(2):55-62. / Solomay TV, Semenenko TA, Isaeva EI, Vetrova EN, Chernyshova AI, Romenskaya EV, et al. COVID-19 and the risk of herpesvirus reactivation. Epidemiologia i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy (Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items). 2021;11(2):55-62. DOI: 10.18565/epidem.2021.11.2.55-62 (In Russian).
5. Roussel A, Germanaud D, Bouchoucha Y, Ouldali N, Vedrenne-Cloquet M, Castelle M, et al. Cranial polyneuropathy as the first manifestation of a severe COVID-19 in a child. Pediatr Blood Cancer. 2021 Mar;68(3):e28707. DOI: 10.1002/pbc.28707
6. Nofal A, Fawzy MM, Sharaf EI, Deen SM, El-Hawary EE. Herpes zoster ophthalmicus in COVID-19 patients. Int J Dermatol. 2020 Dec;59(12):1545-1546. DOI: 10.1111/ijd.15240
7. Wang Y, Zhu G, Lai W, Zheng Y. Transmission of varicella-zoster-virus (VZV) in family: Calls for attention during COVID-19 outbreak. J Cosmet Dermatol. 2020 Dec;19(12):3166-3167. DOI: 10.1111/jocd.13808
8. Chen T, Song J, Liu H, Zheng H, Chen C. Positive Epstein-Barr virus detection in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. Sci Rep. 2021 May 25;11(1): 10902. DOI: 10.1038/s41598-021-90351-y
9. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? Med Hypotheses. 2021 Jan;146:110469. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110469
10. NIH Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Available at: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
11. Teutsch SM, Nunez CA, Morris A, Eslick GD, Khandaker G, Berkhout A, et al. Australian Paediatric Surveillance Unit (APSU) Annual Surveillance Report 2020. Commun Dis Intell (2018). 2021 Oct 28;45. DOI: 10.33321/cdi.2021.45.59
12. Biswas L, Crain N, Spaeder MC, Gomez RJ, Starolis M, Poulter MD, et al. icHHV-6 in a Patient With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Pediatrics. 2021 Sep;148(3):e2021051297. DOI: 10.1542/peds.2021-051297

13. Matsubara H, Konishi T, Saito K, Naito A, Sugisawa J, Nakayama S, et al. Zoster duplex in a patient with influenza A and bacterial superinfection. *J Dermatol*. 2020 Jan;47(1):e32-e33. DOI: 10.1111/1346-8138.15099
14. Pereira T, Lourido T, Rico J, Valdés L. Influenza Virus, Herpes Simplex Virus and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Coinfection in an Immunocompetent Patient. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018 Mar;54(3):159-160. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.07.005
15. Хегглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней. М., 1965. / Khegglin R. *Differentsial'naya diagnostika vnutrennikh boleznei*. М., 1965. (In Russian).
16. Викулов ГХ. Клинико-иммунологическая характеристика герпесвирусных инфекций в отдаленном после облучения периоде у лиц, подвергавшихся воздействию радиационного фактора. Дисс. канд. мед. наук. М., 2009. / Vikulov GK. *Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika gerpesvirusnykh infektsii v otdalennom posle oblucheniya periode u lits, podvergavshikhsya vozdeystviyu radiatsionnogo faktora*. Diss. kand. med. nauk. М., 2009. (In Russian).
17. Li C, Li Y, Yang Y, Wang J, Zhu C, Tang S, et al. The Detection and Characterization of Herpes Simplex Virus Type 1 in Confirmed Measles Cases. *Sci Rep*. 2019 Sep 4;9(1):12785. DOI: 10.1038/s41598-019-48994-5
18. Rathore SK, Dwibedi B, Pati SS, Panda S, Panda M, Sabat J, et al. An Investigation on the Coinfection of Measles and HSV-1 in Hospitalized Acute Encephalitis Syndrome Patients in Eastern India. *Neurol India*. 2019 Sep-Oct;67(5):1358-1359. DOI: 10.4103/0028-3886.271247
19. Anaedobe CG, Ajani TA. Co-infection of Herpes Simplex Virus Type 2 and HIV Infections among Pregnant Women in Ibadan, Nigeria. *J Glob Infect Dis*. 2019 Jan-Mar;11(1):19-24. DOI: 10.4103/jgid.jgid_56_18
20. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Национальная вирусологическая ассоциация. Минздрав, 2020. / *Klinicheskie rekomendatsii. VICH-infektsiya u vzroslykh. Natsional'naya assotsiatsiya spetsialistov po profilaktike, diagnostike i lecheniyu VICH-infektsii. Natsional'naya virusologicheskaya assotsiatsiya. Minzdrav, 2020.* (In Russian).
21. Национальное руководство. Инфекционные болезни. Под ред. Ющука НД, Венгерова ЮЯ. ГЭОТАР-Медиа, 2019. / *Natsional'noe rukovodstvo. Infektsionnye bolezni. Pod red. Yushchuka ND, Vengerova YuYa. GEOTAR-Media, 2019.* (In Russian).
22. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). / *Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiya 14 (27.12.2021).* (In Russian).
23. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020 Mar 15; 16(10):1753-1766. DOI: 10.7150/ijbs.45134
24. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5; 172(9):577-582. DOI: 10.7326/M20-0504
25. Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Sep;92(9):1449-1459. DOI: 10.1002/jmv.25822
26. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020 May 9;395(10235):1517-1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X
27. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020 May;35(5):1545-1549. DOI: 10.1007/s11606-020-05762-w
28. Ferreira ACAF, Romão TT, Macedo YS, Pupe C, Nascimento OJM; Fellow of the American Academy of Neurology (FAAN). COVID-19 and herpes zoster co-infection presenting with trigeminal neuropathy. *Eur J Neurol*. 2020 Sep;27(9):1748-1750. DOI: 10.1111/ene.14361
29. Tartari F, Spadotto A, Zengarini C, Zanoni R, Guglielmo A, Adorno A, et al. Herpes zoster in COVID-19-positive patients. *Int J Dermatol*. 2020 Aug;59(8):1028-1029. DOI: 10.1111/ijd.15001
30. Elsaie ML, Youssef EA, Nada HA. Herpes zoster might be an indicator for latent COVID-19 infection. *Dermatol Ther*. 2020 Jul;33(4):e13666. DOI: 10.1111/dth.13666
31. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
32. Klutts JS, Ford BA, Perez NR, Gronowski AM. Evidence-based approach for interpretation of Epstein-Barr virus serological patterns. *J Clin Microbiol*. 2009 Oct;47(10):3204-10. DOI: 10.1128/JCM.00164-09
33. Le Balch P, Pinceaux K, Pronier C, Seguin P, Tadié JM, Reizine F. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020 Aug 28;24(1):530. DOI: 10.1186/s13054-020-03252-3
34. Schuierer L, Gebhard M, Ruf HG, Jaschinski U, Berghaus TM, Wittmann M, et al. Impact of acyclovir use on survival of patients with ventilator-associated pneumonia and high load herpes simplex virus replication. *Crit Care*. 2020 Jan 10;24(1):12. DOI: 10.1186/s13054-019-2701-5
35. Chiche L, Forel JM, Roch A, Guervilly C, Pauly V, Allardet-Servent J, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2009 Jun;37(6):1850-7. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819ffea6
36. Coisel Y, Bousbia S, Forel J-M, Hraiech S, Lascola B, Roch A, et al. Cytomegalovirus and herpes simplex virus effect on the prognosis of mechanically ventilated patients suspected to have ventilator-associated pneumonia. *PLoS One*. 2012; 7(12). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3517464/>
37. Соломай ТВ, Семеновко ТА, Каражас НВ, Рыбалкина ТН, Веселовский ПА, Пульнова НЛ, и др. Особенности изменения показателей иммунного статуса лиц с активными и латентными формами герпесвирусных инфекций. *Пермский медицинский журнал*. 2021;38(1):46-63. / Solomay TV, Semenenko TA, Karazhas NV, Veselovsky PA, Pul'nova NL, et al. Features of change of immune status indicators in individuals with active and latent forms of herpesvirus infections. *Perm Medical Journal*. 2021;38(1):46-63. DOI: 10.17816/pmj38146-63 (In Russian).
38. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*. 2020 May 11;221(11):1762-1769. DOI: 10.1093/infdis/jiaa150
39. García-Martínez FJ, Moreno-Artero E, Jahnke S. SARS-CoV-2 and EBV coinfection. *Med Clin (Engl Ed)*. 2020 Oct 9;155(7):319-320. DOI: 10.1016/j.medcle.2020.06.010
40. Aimola G, Beythien G, Aswad A, Kaufer BB. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration. *Antiviral Res*. 2020 Apr;176:104720. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104720
41. Diez-Domingo J, Parikh R, Bhavsar AB, Cisneros E, McCormick N, Lecrenier N. Can COVID-19 Increase the Risk of Herpes Zoster? A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Aug;11(4):1119-1126. DOI: 10.1007/s13555-021-00549-1
42. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014 Jun 10;4(6):e004833. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-004833
43. Wang B, Guo S, Yao Y, Li Y, Zhang G. Dermatologists may need to pay more attention to herpes zoster during the pandemic of COVID-19. *Infect Dis (Lond)*. 2020 Nov-Dec;52(12):917-918. DOI: 10.1080/23744235.2020.1797158
44. Brambilla L, Maronese CA, Turlaki A, Veraldi S. Herpes zoster following COVID-19: a report of three cases. *Eur J Dermatol*. 2020 Dec 1;30(6):754-756. DOI: 10.1684/ejd.2020.3924

45. Elsaie ML, Youssef EA, Nada HA. Herpes zoster might be an indicator for latent COVID-19 infection. *Dermatol Ther.* 2020 Jul;33(4):e13666. DOI: 10.1111/dth.13666
46. Xu R, Zhou Y, Cai L, Wang L, Han J, Yang X, et al. Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (herpes simplex virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19. *Br J Dermatol.* 2020 Dec;183(6):1145-1147. DOI: 10.1111/bjd.19484
47. Cao X, Zhang X, Meng W, Zheng H. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in an Elderly Patient with Critical COVID-19: A Case Report. *J Pain Res.* 2020 Sep 22;13:2361-2365. DOI: 10.2147/JPR.S274199
48. Saati A, Al-Husayni F, Malibari AA, Bogari AA, Alharbi M. Herpes Zoster Co-Infection in an Immunocompetent Patient With COVID-19. *Cureus.* 2020 Jul 4;12(7):e8998. DOI: 10.7759/cureus.8998
49. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Suarez-Valle A, Burgos-Blasco P, Jimenez-Cauhe J, Fernandez-Guarino M. Comment on: "To consider varicella-like exanthem associated with COVID-19, virus varicella zoster and virus herpes simplex must be ruled out. Characterization of herpetic lesions in hospitalized COVID-19 patients". *J Am Acad Dermatol.* 2020 Sep;83(3):e257-e259. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.06.063
50. Tartari F, Spadotto A, Zengarini C, Zanoni R, Guglielmo A, Adorno A, et al. Herpes zoster in COVID-19-positive patients. *Int J Dermatol.* 2020 Aug;59(8):1028-1029. DOI: 10.1111/ijd.15001
51. Maia CMF, Marques NP, de Lucena EHG, de Rezende LF, Martelli DRB, Martelli-Júnior H. Increased number of Herpes Zoster cases in Brazil related to the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis.* 2021 Mar;104:732-733. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.033
52. Garcia LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020 Jun 16;11:1441. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01441
53. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):363-374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8
54. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol.* 2020 May;20(5):269-270. DOI: 10.1038/s41577-020-0308-3
55. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020 Jun;215:108448. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108448
56. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):424-432. DOI: 10.1002/jmv.25685
57. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Mar 17;9(1):601-604. DOI: 10.1080/22221751.2020.1739565
58. Wang K, Chen W, Zhou SY, Lian Q-J, Zhang Z, Du P, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv.* (2020). DOI: 10.1101/2020.03.14.988345
59. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity.* 2020 May 19;52(5):731-733. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.04.003
60. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020 May; 17(5):533-535. DOI: 10.1038/s41423-020-0402-2
61. Викулов ГХ, Максимова МЮ, Вознесенский СЛ, Кожевникова ГМ, Орадовская ИВ. Опоясывающий герпес: эпидемиология, клиника, алгоритмы диагностики, лечения и профилактики. *Инфекционные болезни.* 2019;17(2): 105-120. / Vikulov GK, Maksimova MY, Voznesensky SL, Kozhevnikova GM, Oradovskaya IV. Herpes zoster: epidemiology, clinical manifestations, algorithms of diagnosis, treatment, and prevention. *Infekc. bolezni (Infectious diseases).* 2019;17(2):105-120. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-2-105-120 (In Russian).
62. Викулов ГХ. Иммунологические аспекты герпесвирусных инфекций. Инструменты для практикующих врачей. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015;5:104-116. / Vikulov GK. Immunological aspects of herpesvirus infections. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2015;5:104-116. DOI: 10.17116/klinderma2015145104-114 (In Russian).
63. Продеус АП, Гильдеева ГН, Мамиляева ДП, Козлов ИГ. Глюкозаминилмрамилдипептид: обзор при использовании и оценке эффективности в педиатрической практике. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского.* 2021;100(2): 157-166. / Prodeus AP, Gildeeva GN, Mamiyaeva DR, Kozlov IG. Glucosaminylmuramyl dipeptide: review of use and effectiveness evaluation in pediatric practice. *Pediatrics n.a. G.N.Speransky.* 2021;100(2):157-166. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-157-166 (In Russian).

Информация о соавторе:

Орадовская Ида Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, Государственный Научный Центр Институт иммунологии ФМБА России
Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 24
E-mail: oradovskaya.39@mail.ru

Information about co-author:

Ida V. Oradovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency
Address: 24 Kashirskoe highway, Moscow, 107113, Russian Federation
E-mail: oradovskaya.39@mail.ru



Конгресс с международным участием

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА И
БИОБЕЗОПАСНОСТЬ-2022. COVID-19:
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА**

27-28 апреля 2022 г.

г. Москва, ул. Новый Арбат, д.36

**Документация по данному учебному мероприятию
подана на аккредитацию в Комиссию по НМО.**

РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТЕ
WWW.EXPODATA.INFO ОБЯЗАТЕЛЬНА!



**VIII Межведомственная научно-практическая конференция
«Инфекционные болезни – актуальные
проблемы, лечение и профилактика»**



19-20 мая 2022 г.

г. Москва, ул. Новый Арбат, д.36

**Документация по данному учебному мероприятию
подана на аккредитацию в Комиссию по НМО.**

Регистрация на сайте **www.expdata.info** обязательна!



Оргкомитет конференции:
ООО «Экспо пресс», 129515, Москва, ул. Ак. Королева, 13, оф. 806
Тел.: (495) 617-36-43/44; Факс: (495) 617-36-79;
E-mail: lvov.m.g@inbox.ru; www.expdata.info

