

Реактивация герпесвирусов – одна из возможных причин развития post-COVID-19

С.В.Халиуллина^{1,2}, В.А.Анохин¹, Ю.А.Раимова¹, Э.Ф.Маннанова², Е.М.Покровская²

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, постковидный синдром – это «состояние после COVID-19, которое развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 мес. от момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 мес., а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом». Эксперты считают, что около 20–50% переживших COVID-19 имеют клинику такого рода состояния (Post-COVID Conditions/PCC). Причины развития PCC до сих пор до конца не ясны. Предполагают, что постковидный синдром может быть связан с длительной персистенцией SARS-CoV-2, количественными и качественными сдвигами микробиома/вирома, аутоиммунными реакциями, гиперкоагуляцией, эндотелиальной дисфункцией и пр. Все больше данных накапливается в отношении реактивации герпесвирусов как одной из ведущих причин PCC. Чаще всего в качестве «причинного фактора» рассматривают Эпштейн–Барр вирус.

Ключевые слова: герпесвирусы, пост-COVID, Post-COVID Conditions

Для цитирования: Халиуллина С.В., Анохин В.А., Раимова Ю.А., Маннанова Э.Ф., Покровская Е.М. Реактивация герпесвирусов – одна из возможных причин развития post-COVID-19. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(3): 100–107. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-3-100-107

Reactivation of herpesviruses is one of the possible reasons of post-COVID-19

S.V.Khaliullina^{1,2}, V.A.Anokhin¹, Yu.A.Raimova¹, E.F.Mannanova², E.M.Pokrovskaya²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

Post-COVID syndrome is "a post-COVID-19 condition that develops in people with a history of probable or confirmed infection with the SARS-CoV-2 virus, usually within 3 months of the onset of COVID-19 and characterized by the presence of symptoms for at least 2 months, as well as the inability to explain them with an alternative diagnosis, according to the WHO definition. Experts believe that about 20–50% of COVID-19 survivors have a Post-COVID Conditions (PCC) clinic. The reasons for the development of PCC are still not founded. Post-COVID syndrome may be associated with long-term persistence of SARS-CoV-2, quantitative and qualitative changes in the microbiome/virome, autoimmune reactions, hypercoagulability, endothelial dysfunction, etc More data is accumulating regarding the reactivation of herpesviruses as one of the leading causes of RCC. Most often, the Epstein–Barr virus is considered as a "causal factor".

Key words: herpesviruses, post-COVID, Post-COVID Conditions

For citation: Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Raimova Yu.A., Mannanova E.F., Pokrovskaya E.M. Reactivation of herpesviruses is one of the possible reasons of post-COVID-19. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2023; 18(3): 100–107. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2023-3-100-107

Пандемия COVID-19 значительно изменила нашу жизнь. Сейчас, по прошествии трех лет, можно с уверенностью сказать, что нет направления в медицинской науке, которого бы не коснулись изменения, связанные с новой коронавирусной инфекцией.

Для корреспонденции:

Халиуллина Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Телефон: (843) 267-8006

ORCID: 0000-0001-7763-5512

Статья поступила 11.04.2023, принята к печати 30.06.2023

Сама COVID-19 и связанные с ней противоэпидемические мероприятия значительно изменили структуру инфекционной заболеваемости. Официальные отчеты департаментов здравоохранения демонстрируют рост показателя общей заболеваемости в Российской Федерации (на 35,2% в 2021 г.

For correspondence:

Svetlana V. Khaliullina, MD, PhD, DSc Associate Professor, Professor of the Department of Children's Infections, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 49 Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation

Phone: (843) 267-8006

ORCID: 0000-0001-7763-5512

The article was received 11.04.2023, accepted for publication 28.06.2023

по сравнению с 2020 г.). При этом часто регистрируемые ранее инфекционные болезни отошли на второй план [1]. Отчасти это связано с феноменом интерференции вирусов, отчасти с ограничением доступности медицинской помощи, но основной причиной, конечно же, стали масштабные противозидемические мероприятия, эффект которых распространился на всю группу остро протекающих антропонозов с аэрозольным и фекально-оральным механизмами передачи. Примером тому могут служить грипп, коклюш, ветряная оспа, острые кишечные инфекции, генерализованная менингококковая инфекция и т.д. Сейчас многие страны стали отказываться от ограничительных мероприятий, поскольку среднепогодные показатели заболеваемости стабилизируются. Но полного возврата к «доковидной» статистике нет. Это касается не только количественных, но и качественных показателей инцидентности. В соответствии с этим в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра были включены новые рубрики, касающиеся новой коронавирусной инфекции и ассоциированных с ней патологий. В последнее время накапливается все больше данных о состояниях, возникающих после острого периода COVID-19.

Впервые упоминания о симптомах, возникающих или продолжающихся после перенесенной новой коронавирусной инфекции, стали появляться в социальных сетях весной 2020 г. Пользователи называли это состояние Long-COVID («долгий ковид»). Официально «определение клинического случая состояния после COVID-19 согласно консенсусу Delphi» было дано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 6 октября 2021 г. [2]. 16 февраля 2023 г. ВОЗ опубликовала «Определение клинического случая состояния после COVID-19 у детей и подростков на основе консенсуса экспертов» [3].

Согласно представленным документам, постковидный синдром – это «состояние после COVID-19, которое развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 мес. от момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 мес., а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом». Эксперты считают, что около 20–50% переживших COVID-19 имеют клинику такого рода состояния (Post-COVID Conditions/PCC) [4–8].

Причины развития PCC до сих пор до конца не ясны. Воздействие самого вируса, тяжесть заболевания и агрессивная терапия определенно вносят свой вклад в развитие синдрома, но постковидные состояния регистрировали и у большого числа людей, ранее перенесших COVID-19 в субклинической или легкой форме [5, 7, 9]. В качестве одной из причин рассматривают и длительную персистенцию SARS-CoV-2. Известно, что рецептором для вируса служит ангиотензинпревращающий фермент II типа (АПФ2), экспрессируемый различными клетками [10, 11]. Его несут на своей поверхности альвеолярные клетки II типа, энтероциты, клетки эндотелия сосудов, пищевода, почек, надпочечников, миокарда, клетки крови (макрофаги) и пр. [12]. Обсуждается возможность длительной персистенции SARS-CoV-2 в этих клетках даже после элиминации его со слизистых верхних дыхательных путей [13, 14].

Выраженную усталость и снижение работоспособности, характеризующие PCC, эксперты связывают также с дисфункцией легких, в основе которой, по-видимому, лежат фибротические изменения альвеолярной ткани. В исследовании Limei Liang et al. (2020) были показаны нарушения функции легких, сохраняющиеся в течение как минимум 3 мес. после острого периода COVID-19 [15]. Эти изменения связывают с феноменами гипервоспаления, активации моноцитарно-макрофагальной системы, с сосудистыми нарушениями в сочетании с высокой концентрацией факторов роста эндотелия сосудов и пр. [16].

Высказывается мнение о том, что взаимодействие SARS-CoV-2 с микробиомом и вирусом человека приводит к количественным и качественным сдвигам последних, что становится причиной широкого спектра симптомов, регистрируемых при PCC [17].

Существует теория и т.н. «персистентных микросгустков», которые, образовавшись в результате гиперкоагуляции, «самостоятельно» формируют системные эффекты в организме [18].

Ряд экспертов относят к основным механизмам развития постковидных состояний аутоиммунные реакции [9]. Доказано существование молекулярной мимикрии белков SARS-CoV-2 под белки организма человека [17]. В эксперименте были показаны перекрестные реакции возбудителя COVID-19 с антигенами легких, сердца, кровеносных сосудов, кишечника, почек и мозга заболевших [19]. В дополнение к этому предполагается, что в условиях гипервоспаления представители микробиома/вируса человека могут способствовать продукции аутоантител и провоцировать развитие иммунных реакций [9, 19].

В качестве еще одной возможной причины PCC рассматривают неконтролируемую воспалительную реакцию на инфицирование коронавирусом. Было показано, что больные с клиникой постковидного синдрома демонстрировали высокие уровни цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерферона- β , интерлейкина-6) [20, 21]. Доминирование в структуре заболевших именно женщин косвенно подтверждает этот тезис: известно, что как врожденные, так и приобретенные иммунные реакции чаще формируются у представительниц слабого пола [19].

Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что одной из вероятных причин развития Long-COVID может быть массивное повреждение органов и тканей в острой фазе инфекции [22]. Длительная воспалительная реакция лежит в основе формирования патологии центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, становится причиной эндотелиальной дисфункции, нарушений процессов свертывания крови и пр.

Очевидно, что на фоне возникших иммунных сдвигов, касающихся в первую очередь клеточного звена врожденного иммунитета, возможна и реактивация персистентных вирусов. Клинические признаки этого феномена в полной мере соответствуют проявлениям постковидного синдрома [23].

Данных по реактивации герпесвирусов (ГВ) как результата перенесенного COVID-19 становится все больше. Так, американские ученые в 2021 г. выявили, что реактивация хронической вирусной инфекции Эпштейна–Барр (EBV)

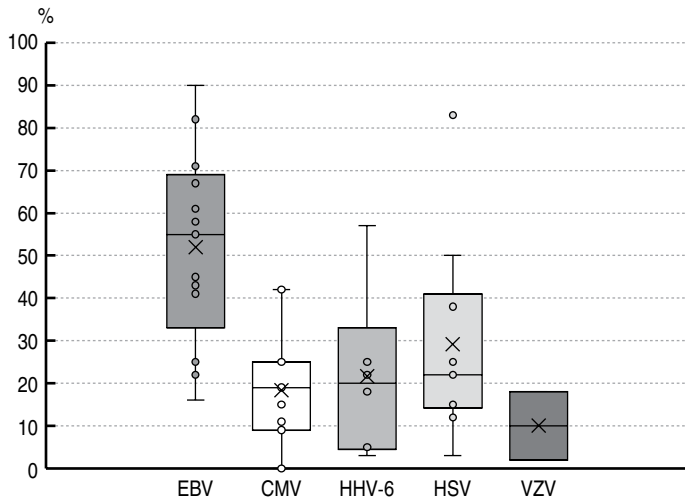


Рисунок. Доля пациентов с реактивацией ГВ на фоне COVID-19 по данным исследований, представленным в таблице.

Figure. The proportion of COVID-19 patients with HV- reactivation, according to the studies presented in the table.

с появлением в крови титров IgM напрямую коррелирует с ПСС [23, 24]. В этом же исследовании было показано, что выраженность активности специфичных к цитомегаловирусу (CMV) Т-клеток ассоциировалась с частотой развития Long-COVID [24]. Ретроспективное исследование, которое включало 100 пациентов с тяжелой формой COVID-19, показало, что у 56% обследованных в течение 10 дней наблюдалась реактивация герпетической инфекции: у 12% – инфекции вируса простого герпеса (HSV), у 58% – EBV и у 19% – CMV [25]. Ряд исследований, касающихся описываемого явления, представлен в таблице. Статьи отбирали в базах PubMed, SCOPUS, eLibrary по ключевой фразе «reactivation of herpesviruses in patients with COVID-19» (полнотекстовые в свободном доступе).

Данные, представленные в таблице, и по частоте регистрации, и по выраженности наблюдаемого феномена имеют достаточно широкий разброс. Это вполне объяснимо, поскольку выборки значимо различались по основным характеристикам пациентов, срокам наблюдения и периодам заболевания. Часть исследований включала наблюдения в условиях стационаров, отделений интенсивной терапии, часть – в амбулаторных условиях. Очевидно, что и геноварианты SARS-CoV-2 отличались в разных исследованиях, поскольку сбор данных не ограничивался определенным периодом пандемии. Тем не менее уже сейчас стало очевидно, что среди всего семейства *Herpesviridae* самым «реагирующим» на COVID-19 является EBV (рисунок).

И, видимо, именно он, этот вирус – одна из главных «инфекционных» причин развития постковидного синдрома. Публикаций, подтверждающих данное предположение, становится все больше [23, 24, 44–49]. Интерес к этому представителю семейства ГВ связан со сходством клинической симптоматики ПСС и реактивации хронической EBV-инфекции: быстрая утомляемость, нарушение сна, «мозговой туман», цефалгии, артралгии, лихорадка, желудочно-кишечные жалобы, различные кожные высыпания и пр. [24, 44–48]. Более того,

исследования показали, что обнаружение ДНК EBV во время острой инфекции SARS-CoV-2 коррелировало с появлением симптомов ПСС через 30–60 дней после выздоровления [24]. Основываясь на этих результатах, Peluso M.J. et al. (2022) «сузили» возможный фенотип ПСС у пациентов с реактивацией EBV на фоне инфицирования SARS-CoV-2 [45] и показали, что феномен реактивации может быть специфически связан с утомляемостью и неврологическими симптомами Long-COVID.

Причины, приводящие к реактивации персистирующих вирусов у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов, находятся пока на этапе изучения. Существует несколько гипотез. Один из возможных механизмов включает снижение количества CD3⁺CD8⁺ клеток, которые отвечают за «первую линию» формирования иммунного ответа против EBV-инфекции [50]. В исследованиях Chen T. et al. (2021) показано, что число CD8⁺ у пациентов с ко-инфекцией (коронавирусной и EBV) было на порядок ниже, чем у пациентов с моноинфекционным процессом SARS-CoV-2 [30]. Авторы считают, что цитотоксические лимфоциты можно рассматривать как своего рода «краеугольный камень» EBV-специфического иммунного контроля [51]. И именно эта субпопуляция лейкоцитов истощается у пациентов с COVID-19. Исследование Paolucci et al. (2021) позволило выявить корреляцию между сниженным количеством CD3⁺CD8⁺ и NK-клеток, уровнями ДНК EBV и тяжестью COVID-19 [37].

Одним из возможных механизмов, с помощью которого EBV индуцирует развитие Long-COVID, является повреждение клеток и нарушение митохондриальных путей. Предполагают, что измененный метаболический профиль и митохондриальный биогенез в обоих вирусах могут привести к устойчивой воспалительной реакции при инфицировании SARS-CoV-2 [52]. Доказано, что регуляторные белки вируса EBV индуцируют деградацию белка p53, который обычно «управляет» репарацией повреждений ДНК и апоптозом [49, 52]. Интересно, что SARS-CoV-2 также располагает молекулярными механизмами контроля над p53, что в конечном итоге способствует беспрепятственной репликации и размножению вируса [52].

Еще один возможный механизм, посредством которого уже EBV участвует в «утяжелении» инфекции SARS-CoV-2, описан Verma D. et al. (2021). Исследователи показали, что репликация EBV в литическую фазу индуцирует экспрессию ACE2 на эпителиальных клетках, облегчая проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки [53]. В то же время промотор ACE2 усиливает реакцию активатора транскрипции Z (Zta). Zta, в свою очередь, способствует реактивации латентного EBV и его перехода в литическую фазу [49, 53].

Таким образом, исходы инфицирования SARS-CoV-2 различаются: от полного выздоровления до формирования клиники ПСС с возможным развитием мультиорганного поражения и неблагоприятного исхода. Причины таких событий до конца не изучены. Проводимые исследования дополняют понимание возможных механизмов, к которым вполне обоснованно можно отнести реактивацию персистентных вирусов из семейства *Herpesviridae*.

Таблица. Исследования, оценивающие реактивацию герпесвирусов у больных с COVID-19
Table. Studies evaluating the reactivation of herpesviruses in patients with COVID-19

Авторы / Authors	Число и характеристика пациентов / Number and parameters of patients	Основные результаты / Main results	Примечания / Notes
Gold J.E. et al., 2021 [23]	30 пациентов в возрасте 21–74 года, пережившие лабораторно подтвержденный COVID-19 / 30 patients aged 21–74 years who survived laboratory-confirmed COVID-19	У 66,7% (20/30) пациентов с длительным течением COVID и у 10% (2/20) из группы контроля была выявлена реактивация EBV, $p < 0,001$ / 66.7% (20/30) of patients with long-term COVID and 10% (2/20) of the control group had EBV reactivation, $p < 0.001$	Активацию EBV подтверждали определением VCA IgM, VCA IgG, EBNA-1 IgG и EA-D IgG в крови методом ИФА и ДНК EBV в крови методом ПЦР / EBV activation was confirmed by determination of VCA IgM, VCA IgG, EBNA-1 IgG and EA-D IgG in serum by ELISA and EBV DNA in serum by PCR
Saade A. et al. 2021 [25]	100 пациентов с тяжелым течением COVID-19. Средний возраст 59 лет (диапазон 53–67). Исследование проводили в отделении интенсивной терапии (ОИТ) онкогематологии / 100 patients with severe duration of COVID-19. The median age was 59 years (range 53–67). The study was conducted in the intensive care unit of oncohematology	У 63 пациентов наблюдали реактивацию ГВ: 12% для HSV, 58% EBV и 19% CMV. Общая кумулятивная частота реактивации ГВ составила 56,1% [55,9–56,4] через 10 дней / Herpesviruses reactivation was observed in 63 patients: 12% for HSV, 58% EBV and 19% CMV. The total cumulative rate of HV reactivation was 56.1% [55.9–56.4] in 10 days.	ДНК EBV, HSV и CMV определяли в крови методом ПЦР / EBV, HSV and CMV DNA were determined in serum by PCR
Shafiee A. et al., 2023 [26]	Большинство включенных пациентов были с тяжелыми формами COVID-19 / Majority of the patients were with a severe duration of COVID-19	Суммарная кумулятивная оценка заболеваемости составила 38% для HSV, 19% для CMV, 45% для EBV, 18% для HHV-6, 44% для HHV-7 и 19% для HHV-8 / The cumulative incidence score was 38% for HSV, 19% for CMV, 45% for EBV, 18% for HHV-6, 44% for HHV-7, and 19% for HHV-8	Мета-анализ, включивший 32 исследования / Meta-analysis including 32 studies
Meng M. et al., 2022 [27]	217 пациентов, поступивших в Уханьскую инфекционную больницу к 12 марта 2020 г. / 217 patients admitted to Wuhan Infectious Diseases Hospital by 12 March 2020	У 25,3% (55/217) пациентов была выявлена реактивация ВЭБ. В сравнение с контролем такие пациенты были старше ($p < 0,001$), женщин среди них было больше ($p = 0,02$) / EBV reactivation was detected in 25.3% (55/217) of patients. The patients were older ($p < 0.001$) and there were more women ($p = 0.02$) in comparison with the control group	Активацию EBV и CMV подтверждали определением VCA-IgG, EBNA-IgG, VCA-IgM, EA-IgG в крови с помощью ИФА / Activation of EBV and CMV was confirmed by the determination of VCA-IgG, EBNA-IgG, VCA-IgM, EA-IgG in serum using ELISA
Banko A. et al., 2023 [28]	Пациенты преимущественно проходили лечение в ОИТ. Их возраст варьировал от 2 до 99 лет с почти равным распределением по полу (48% мужчин и 52% женщин) / Patients were predominantly treated in the ICU. Aged from 2 to 99 years with almost equal gender distribution (48% of male and 52% of female)	Распространенность активной инфекции EBV, HHV6, HSV, CMV, HSV1 и VZV в популяции COVID-19 составила 41%, 3%, 28%, 25%, 22% и 18% соответственно. Вероятность активной EBV-инфекции у пациентов с тяжелой формой COVID-19 была в 6 раз выше, чем в контрольной группе без COVID-19, $p = 0,04$ / The prevalence of active EBV, HHV6, HSV, CMV, HSV1 and VZV infection in the COVID-19 population was 41%, 3%, 28%, 25%, 22% and 18%, respectively. The likelihood of active EBV infection in patients with severe duration of COVID-19 was 6 times higher than in the control group without COVID-19, $p = 0.04$	Мета-анализ, включивший 36 исследований / Meta-analysis including 32 studies
Brooks B. et al., 2022 [29]	67 пациентов старше 18 лет, госпитализированных в остром периоде COVID-19 / 67 patients over 18 years who were treated in inpatient department in the acute period of COVID-19	У 22,4% (15/67) пациентов обнаружили активную EBV-инфекцию, у 4,5% (3/67) — HHV6. Авторы констатируют, что частота активации несколько больше, чем в здоровых когортах / In 22.4% (15/67) of patients were found the active EBV infection, and in 4.5% (3/67) – HHV6. The authors say that the frequency of activation is higher than in healthy cohorts	ДНК вирусов определяли в плазме крови методом ПЦР / The DNA of viruses was determined in serum by PCR
Chen T. et al., 2021 [30]	67 пациентов (средний возраст 37 лет), госпитализированных в первые 2 недели от начала клинических проявлений COVID-19 / 67 patients (mean age 37 years) who were treated in inpatient department in the first 2 weeks from the onset of clinical manifestations of COVID-19	55,2% (37/67) пациентов были серопозитивными в отношении антител IgM капсидного антигена EBV (VCA). Реактивация ВЭБ может быть связана с тяжестью течения COVID-19 / 55.2% (37/67) of patients were seropositive for EBV capsid antigen IgM antibodies (VCA). EBV reactivation may be associated with the severity of COVID-19	Реактивацию EBV определяли по наличию в крови антител методом ИФА / EBV reactivation was determined by the presence of antibodies in serum by ELISA
Zubchenko S. et al., 2022 [31]	88 пациентов от 18 до 65 лет с РСС / 88 patients aged from 18 to 65 years with PCC	У 72,3% (68/88) выявили реактивацию ГВ: EBV – у 42,6% (29/68), HHV6 – у 25% (17/68), EBV и EBV – у 32,4% (22/68). ДНК CMV не обнаружили ни на каких биологических средах / In 72.3% (68/88), HV reactivation was detected: EBV in 42.6% (29/68), HHV6 in 25% (17/68), EBV and EBV in 32.4% (22/68). CMV DNA was not found in any biological media	Выявление ДНК EBV, HHV6, и CMV в периферической крови, слюне и ротоглотке проводили методом ПЦР / Detection of EBV, HHV6, and CMV DNA in peripheral blood, saliva, and oropharynx was performed by PCR

Luyt C.E. et al., 2022 [32]	145 взрослых пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) / 145 adult patients with COVID-19 severe pneumonia which is needed mechanical ventilation (MV)	У 50% и 42% с тяжелой формой COVID-19 (ОРДС) наблюдали реактивацию HSV и CMV соответственно / In 50% and 42% with severe COVID-19 (ARDS), HSV and CMV reactivation were observed, respectively	Определение ДНК HSV и CMV методом ПЦР в крови и бронхоальвеолярном лаваже / Determination of HSV and CMV DNA by PCR in serum and bronchoalveolar lavage
Chiesa A.F. et al., 2022 [33]	83 взрослых пациента с SARS-CoV-2, госпитализированные в ОИТ для проведения ИВЛ / HSV reactivation was observed in 21.7% (18/83) of patients on mucous membranes after an average of 17 days	У 21,7% (18/83) пациентов наблюдали реактивацию HSV на слизистых оболочках в среднем через 17 дней / 83 adult patients with SARS-CoV-2, hospitalized in the ICU for conducting (MV)	ДНК HSV определяли в материале из очага поражения кожи или слизистой оболочки с помощью ПЦР / HSV DNA was determined in the material from skin or mucosal lesions shells by PCR
Simonnet A. et al., 2021 [34]	34 взрослых пациента, поступивших в ОИТ с COVID-19 / 83 adult patients with SARS-CoV-2 admitted to ICU for mechanical ventilation. 34 adult patients admitted to ICU with COVID-19	Виремия EBV, CMV и HHV6 выявлена у 82% (28/34), 15% (5/34) и 22% (7/34) пациентов соответственно. Реактивация EBV произошла вскоре после поступления в отделение интенсивной терапии и была связана с более длительным пребыванием в отделении / In 21.7% (18/83) of patients, reactivation of HSV on the mucous membranes was observed after an average of 17 days. Viremia of EBV, CMV and HHV6 was detected in 82% (28/34), 15% (5/34) and 22% (7/34) of patients, respectively. EBV reactivation occurred shortly after admission to the intensive care unit and was associated with longer ward stays	Обнаружение ДНК EBV, CMV и HHV6 проводили с помощью количественной ПЦР в цельной крови / HSV DNA was determined in material from the lesion of the skin or mucous membrane by PCR. Detection of EBV, CMV and HHV6 DNA was carried out by quantitative PCR in whole blood
Naendrup J.H. et al., 2021 [35]	117 пациентов с тяжелым течением COVID-19, в ОИТ, группа контроля – 126 пациентов с сепсисом из того же отделения без COVID-19 / 117 patients with severe COVID-19, in the ICU, control group – 126 patients with sepsis from the same department without COVID-19	У 16% (19/117) пациентов была выявлена реактивация EBV, что сопоставимо с 14% (18/126) из контрольной группы без COVID-19 ($p = 0,672$). У 9% (11/117) – реактивация CMV, что сопоставимо с 13% (16/126) из контроля ($p = 0,296$) / EBV reactivation was detected in 16% (19/117) of patients, which is comparable to 14% (18/126) of the control group without COVID-19 ($p = 0.672$). 9% (11/117) had CMV reactivation, which is comparable to 13% (16/126) of the control ($p = 0.296$)	Реактивацию EBV и CMV подтверждали с помощью ПЦР / The reactivation of EBV and CMV was confirmed by PCR
Katz J. et al., 2021 [36]	889 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19. Исследуемая популяция включала амбулаторных и стационарных пациентов / 889 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19. The study population included outpatients and inpatients	Распространенность HSV у пациентов с COVID-19 составила 2,81% (25/889) по сравнению с 0,77% в общей популяции с отношением шансов 5,27. Распространенность VZV у пациентов с COVID-19 составила 1,8% (16/889) по сравнению с 0,43% среди пациентов больниц, отношение шансов 5,26 / The prevalence of HSV in COVID-19 patients was 2.81% (25/889) compared to 0.77% in the hospital population with a 5.27 odds ratio. The prevalence of VZV in patients with COVID-19 was 1.8% (16/889) compared to 0.43% among inpatients patients, odds ratio 5.26	Наличие ГВ-инфекции подтверждали с использованием ИФА (титр антител) / The presence of HV infection was confirmed using ELISA (antibody titer)
Paolucci S. et al., 2021 [37]	104 пациента, инфицированных SARS-CoV-2. Из них 42/104 (40,4%) были госпитализированы в ОИТ и 62/104 (59,6%) – в отделение субреанимации / 104 patients with SARS-CoV-2. 42/104 of them (40.4%) were inpatients in the ICU and 62/104 (59.6%) in the intensive care unit	ДНК EBV была обнаружена у 95,2% (40/42) пациентов ОИТ и у 83,6% (51/61) пациентов субреанимации. Другие оппортунистические вирусные инфекции не наблюдали / EBV DNA was detected in 95.2% (40/42) of ICU patients and 83.6% (51/61) of subcritical care patients. No other opportunistic viral infections have been observed	Определяли анти-VCA, анти-EBNA, анти-HCMV IgG с использованием хемилюминесцентного анализа. Нагрузку ДНК ЦМВ и ДНК ВЭБ определяли с помощью ПЦР / Anti-VCA, anti-EBNA, anti-HCMV IgG were determined using chemiluminescence analysis. The load of CMV DNA and EBV DNA was determined by PCR.
Gatto I. et al., 2022 [38]	431 пациент с COVID-19 и ОРДС, поступившие в ОИТ / 431 patients with COVID-19 and ARDS admitted to ICU	Реактивацию CMV в крови наблюдали у 20,4% (88/431) больных / Reactivation of CMV in the blood was observed in 20.4% (88/431) patients	Наличие ДНК CMV в крови подтверждали с помощью ПЦР / The presence of CMV DNA in the blood was confirmed by PCR
Meyer A. et al., 2021 [39]	153 пациента госпитализированных с COVID-19 / 153 inpatients with COVID-19	У 26,1% (40/153) пациентов подтвердили реактивацию HSV-1 (у 31,1% (19/61) из дыхательных путей и у 24,7% (36/146) из крови) / HSV-1 reactivation was confirmed in 26.1% (40/153) of patients (31.1% (19/61) from the respiratory tract and 24.7% (36/146) from the blood)	ДНК HSV-1 определяли в крови, эндотрахеальных аспиратах, бронхоальвеолярной жидкости / HSV-1 DNA was detected in blood, endotracheal aspirates, and bronchoalveolar fluid
Reizine F. et al., 2021 [40]	122 пациента с ОРДС, связанным с COVID-19. Средний возраст составил 66 лет / 122 patients with ARDS associated with COVID-19. The median age was 66 years	ГВ-инфекцию выявили у 38,5% (47/122) больных: 21,9% (27/122) – HSV, 10,7% (13/122) – CMV, 5,7% (7/122) – коинфекция / HV-infection was detected in 38.5% (47/122) of patients: 21.9% (27/122) – HSV, 10.7% (13/122) – CMV, 5.7% (7/122) – coinfection	ДНК CMV и HSV определяли в респираторных образцах методом ПЦР / CMV and HSV DNA were determined in respiratory tract samples by PCR
Seeßle J. et al., 2021 [41]	25 пациентов с SARS-CoV-2, находящихся на ИВЛ / 25 patients with SARS-CoV-2 on mechanical ventilation	У 83,3% (15/18) пациентов выделили ДНК HSV-1 / HSV-1 DNA was determined in 83.3% (15/18) of patients	В жидкости бронхоальвеолярного лаважа или аспиратах из трахеи определяли ДНК HSV / HSV DNA was determined in bronchoalveolar lavage fluid or tracheal aspirates

<p>Соломай Т.В. с соавт., 2021 [42] / Solomay T. et al., 2021 [42]</p>	<p>95 взрослых пациентов с COVID-19 без дыхательной недостаточности и 92 донора (условно здоровых) / 95 adult patients with COVID-19 without respiratory failure and 92 donors (conditionally healthy)</p>	<p>Выявили отсутствие достоверных различий между группами пациентов и доноров по частоте выявления IgG к HSV-1 (88–91,6%), HSV-2 (20–20,7%), EBV (98,9–100%), CMV (82,1–83,7%), HHV-6 (48,4–51,1%); низкоавидных IgG к HSV (6,5–8,4%); EBV (2,2–6,3%) и CMV (0–1,1%); IgM к HSV-1 (0%), HSV-2 (0–1,1%), CMV (0–2,2%) и HHV-6 (5,4–8,4%). Маркеры реактивации EBV-инфекции (IgM VCA, IgG EA, IgG VCA и IgG EBNA) достоверно чаще выявляли в группе пациентов – 70,5% и 56,8% ($p < 0,05$) / There were no significant differences between the groups of patients and donors in terms of the frequency of detection of IgG to HSV-1 (88–91.6%), HSV-2 (20–20.7%), EBV (98.9–100%), CMV (82.1–83.7%), HHV-6 (48.4–51.1%); low-avid IgG to HSV (6.5–8.4%); EBV (2.2–6.3%) and CMV (0–1.1%); IgM to HSV-1 (0%), HSV-2 (0–1.1%), CMV (0–2.2%) and HHV-6 (5.4–8.4%). Markers of EBV reactivation (IgM VCA, IgG EA, IgG VCA and IgG EBNA) were significantly more often detected in the group of patients – 70.5% and 56.8% ($p < 0.05$)</p>	<p>Определение специфических антител методом ИФА в крови / Determination of specific antibodies by ELISA in blood.</p>
<p>Савенкова М.С. с соавт., 2023 [43] / Savenkova M. et al., 2023 [43]</p>	<p>72 ребенка старше 1 года, пережившие COVID-19 / 72 children over 1 year old who survived COVID-19</p>	<p>EBV обнаружили у 61,1% (44/72) пациентов, HHV-6 – у 56,9% (41/72), CMV – 41,7% (30/72), HSV – у 15,3% (11/72). Моноинфекция установлена у 41 (56,9%) ребенка, комбинация вирусов – у 31, из них сочетание двух вирусов – у 22 (71,0%), трех вирусов – у 6 (19,3%), четырех вирусов – у 3 (9,7%) детей / EBV was found in 61.1% (44/72) of patients, HHV-6 in 56.9% (41/72), CMV in 41.7% (30/72), HSV in 15.3% (11/72). Mono-infection was found in 41 (56.9%) children, the combination of viruses in 31, which are the combination of two viruses in 22 (71.0%), three viruses in 6 (19.3%), four viruses in 3 (9.7%) children</p>	<p>Определение специфических антител методом ИФА в крови и ДНК методом ПЦР в слюне, моче, крови / Determination of specific antibodies by ELISA in blood and DNA by PCR in saliva, urine, blood</p>

Информация о финансировании

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (Грант №2/22-1 от 1.08.2022).

Financial support

The study was carried out with the financial support of Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation (Grant No 2/22-1 dated 01.08.2022).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. / O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2021 godu: Gosudarstvennyi doklad. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka, 2022. Available from: <https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/594/sqywwl4tg5arqff6xvl5dss0l7vuuank/Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf> [Access 8.0423] (In Russian).
2. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
3. A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus, 16 February 2023. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-CA-Clinical-case-definition-2023-1
4. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis.* 2022 Nov 1; 226(9):1593-1607. DOI: 10.1093/infdis/jiac136
5. Chen J, Song J, Dai L, Post SR, Qin Z. SARS-CoV-2 infection and lytic reactivation of herpesviruses: A potential threat in the postpandemic era? *J Med Virol.* 2022 Nov;94(11):5103-5111. DOI: 10.1002/jmv.27994
6. Klein J, Wood J, Jaycox J, Lu P, Dhodapkar RM, Gehlhausen JR, Tabachnikova A, et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. *medRxiv* 2022.08.09.22278592; DOI: 10.1101/2022.08.09.22278592
7. Moy FM, Hairi NN, Lim ERJ, Bulgiba A. Long COVID and its associated factors among COVID survivors in the community from a middle-income country – An online cross-sectional study. *PLoS One.* 2022 Aug 30;17(8):e0273364. DOI: 10.1371/journal.pone.0273364.
8. Xie Y, Bowe B, Al-Aly Z. Burdens of post-acute sequelae of COVID-19 by severity of acute infection, demographics and health status. *Nat Commun.* 2021 Nov 12;12(1): 6571. DOI: 10.1038/s41467-021-26513-3. PMID: 34772922; PMCID: PMC8589966
9. Haque A, Pant AB. Long Covid: Untangling the Complex Syndrome and the Search for Therapeutics. *Viruses.* 2022 Dec 22;15(1):42. DOI: 10.3390/v15010042
10. Zhang Q, Xiang R, Huo S, Zhou Y, Jiang S, Wang Q, Yu F. Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 Jun 11;6(1):233. DOI: 10.1038/s41392-021-00653-w
11. Batiha GE, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Welson NN. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective. *Virology.* 2022 Oct 9;19(1):158. DOI: 10.1186/s12985-022-01891-2
12. Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). Адрес: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf / Vremennye metodicheskie rekomendatsii profilaktiki, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiya 17 (14.12.2022). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf (In Russian).

13. Zapor M. Persistent Detection and Infectious Potential of SARS-CoV-2 Virus in Clinical Specimens from COVID-19 Patients. *Viruses*. 2020 Dec 3;12(12):1384. DOI: 10.3390/v12121384
14. Zollner A, Koch R, Jukic A, Pfister A, Meyer M, Rössler A, et al. Postacute COVID-19 is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2022 Aug;163(2):495-506.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.04.037
15. Liang L, Yang B, Jiang N, Fu W, He X, Zhou Y, et al. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci*. 2020 Dec 7;35(47):e418. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e418
16. Tale S, Ghosh S, Meitei SP, Kolli M, Garbhapu AK, Pudi S. Post-COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis. *QJM*. 2020 Nov 1;113(11):837-838. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa255
17. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol*. 2021 Jun 23;12:698169. DOI: 10.3389/fmicb.2021.698169
18. Pretorius E, Venter C, Laubscher GJ, Kotze MJ, Oladejo SO, Watson LR, et al. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Aug 6;21(1):148. DOI: 10.1186/s12933-022-01579-5
19. Ortona E, Malorni W. Long COVID: to investigate immunological mechanisms and sex/gender related aspects as fundamental steps for tailored therapy. *Eur Respir J*. 2022 Feb 3;59(2):2102245. DOI: 10.1183/13993003.02245-2021
20. Peluso MJ, Lu S, Tang AF, Durstenfeld MS, Ho HE, Goldberg SA, et al. Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals With Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Infect Dis*. 2021 Dec 1;224(11):1839-1848. DOI: 10.1093/infdis/jiab490
21. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Jul 26;374:n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648
22. Haque A, Pant AB. Long Covid: Untangling the Complex Syndrome and the Search for Therapeutics. *Viruses*. 2022 Dec 22;15(1):42. DOI: 10.3390/v15010042
23. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens*. 2021 Jun 17;10(6):763. DOI: 10.3390/pathogens10060763
24. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022 Mar 3;185(5):881-895.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.014
25. Saade A, Moratelli G, Azoulay E, Darmon M. Herpesvirus reactivation during severe COVID-19 and high rate of immune defect. *Infect Dis Now*. 2021 Nov;51(8):676-679. DOI: 10.1016/j.idnow.2021.07.005
26. Shafiee A, Teymouri Athar MM, Amini MJ, Hajishah H, Siahvoshi S, Jalali M, et al. Reactivation of herpesviruses during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2023 May;33(3):E2437. DOI: 10.1002/rmv.2437
27. Meng M, Zhang S, Dong X, Sun W, Deng Y, Li W, et al. COVID-19 associated EBV reactivation and effects of ganciclovir treatment. *Immun Inflamm Dis*. 2022 Apr;10(4):e597. DOI: 10.1002/iid3.597
28. Banko A, Miljanovic D, Cirkovic A. Systematic review with meta-analysis of active herpesvirus infections in patients with COVID-19: Old players on the new field. *Int J Infect Dis*. 2023 May;130:108-125. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.01.036
29. Brooks B, Tancredi C, Song Y, Mogus AT, Huang MW, Zhu H, et al. Epstein-Barr Virus and Human Herpesvirus-6 Reactivation in Acute COVID-19 Patients. *Viruses*. 2022 Aug 25;14(9):1872. DOI: 10.3390/v14091872
30. 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
31. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, Matsyura O, Chopyak V. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int*. 2022 Sep;42(9):1523-1530. DOI: 10.1007/s00296-022-05146-9
32. Luyt CE, Burrel S, Mokrani D, Pineton de Chambrun M, Luyt D, Chommeloux J, et al. Herpesviridae lung reactivation and infection in patients with severe COVID-19 or influenza virus pneumonia: a comparative study. *Ann Intensive Care*. 2022 Sep 24;12(1):87. DOI: 10.1186/s13613-022-01062-0
33. Chiesa AF, Pallanza M, Martinetti G, Lanzi F, Previsdomini M, Pagnamenta A, et al. Herpes simplex virus reactivation in patients with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome: a prospective cohort study. *Antiviral Therapy*. 2022;27(1). DOI: 10.1177/13596535211068613
34. Simonnet A, Engelmann I, Moreau AS, Garcia B, Six S, El Kalioubie A, et al. High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19. *Infect Dis Now*. 2021 May;51(3):296-299. DOI: 10.1016/j.idnow.2021.01.005
35. Naendrup JH, Garcia Borrega J, Eichenauer DA, Shimabukuro-Vornhagen A, Kochanek M, Böll B. Reactivation of EBV and CMV in Severe COVID-19-Epiphomena or Trigger of Hyperinflammation in Need of Treatment? A Large Case Series of Critically ill Patients. *J Intensive Care Med*. 2022 Sep;37(9):1152-1158. DOI: 10.1177/08850666211053990
36. Katz J, Yue S, Xue W. Herpes simplex and herpes zoster viruses in COVID-19 patients. *Ir J Med Sci*. 2022 Jun;191(3):1093-1097. DOI: 10.1007/s11845-021-02714-z
37. Paolucci S, Cassaniti I, Novazzi F, Fiorina L, Piralla A, Comolli G, et al; San Matteo Pavia COVID-19 Task Force. EBV DNA increase in COVID-19 patients with impaired lymphocyte subpopulation count. *Int J Infect Dis*. 2021 Mar;104:315-319. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.051
38. Gatto I, Biagioni E, Coloretto I, Farinelli C, Avoni C, Caciagli V, et al; Modena COVID-19 Working Group. Cytomegalovirus blood reactivation in COVID-19 critically ill patients: risk factors and impact on mortality. *Intensive Care Med*. 2022 Jun;48(6):706-713. DOI: 10.1007/s00134-022-06716-y
39. Meyer A, Buetti N, Houhou-Fidouh N, Patrier J, Abdel-Nabey M, Jaquet P, et al. HSV-1 reactivation is associated with an increased risk of mortality and pneumonia in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2021 Dec 6;25(12):417. DOI: 10.1186/s13054-021-03843-8
40. Reizine F, Liard C, Pronier C, Thibault V, Maamar A, Gacouin A, et al. Herpesviridae systemic reactivation in patients with COVID-19-associated ARDS. *J Hosp Infect*. 2022 Jan;119:189-191. DOI: 10.1016/j.jhin.2021.11.007
41. Seeßle J, Hippchen T, Schnitzler P, Gsenger J, Giese T, Merle U. High rate of HSV-1 reactivation in invasively ventilated COVID-19 patients: Immunological findings. *PLoS One*. 2021 Jul 1;16(7):e0254129. DOI: 10.1371/journal.pone.0254129
42. Соломай ТВ, Семеновко 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. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2021;11(2):55-62. DOI: 10.18565/epidem.2021.11.2.55-62 (In Russian).
43. Савенкова МС, Сотников ИА, Афанасьева АА, Афанасьева ЯВ, Душкин РВ. Значение герпесвирусов в постковидном периоде у детей. ПМЖ. Мать и дитя. 2023;6(1):39-44. / Savenkova MS, Sotnikov IA, Afanasieva AA, Afanasieva YaV, Dushkin RV. Importance of herpes viruses in children with post-COVID conditions. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(1):39-44. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44 (In Russian).
44. Rohrhofer J, Graninger M, Lettenmaier L, Schweighardt J, Gentile SA, Koidl L, et al. Association between Epstein-Barr-Virus reactivation and development of Long-COVID fatigue. *Allergy*. 2023 Jan;78(1):297-299. DOI: 10.1111/all.15471
45. Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, Ryder D, Buck A, Beck-Engeser G, et al. Impact of Pre-Existing Chronic Viral Infection and Reactivation on the Development of Long COVID. *medRxiv [Preprint]*. 2022 Jul 22:2022.06.21.22276660. DOI: 10.1101/2022.06.21.22276660
46. Sherif ZA, Gomez CR, Connors TJ, Henrich TJ, Reeves WB; RECOVER Mechanistic Pathway Task Force. Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife*. 2023 Mar 22;12:e86002. DOI: 10.7554/eLife.86002

47. Gottschalk CG, Peterson D, Armstrong J, Knox K, Roy A. Potential molecular mechanisms of chronic fatigue in long haul COVID and other viral diseases. *Infect Agent Cancer*. 2023 Feb 7;18(1):7. DOI: 10.1186/s13027-023-00485-z
48. Vojdani A, Vojdani E, Saidara E, Maes M. Persistent SARS-CoV-2 Infection, EBV, HHV-6 and Other Factors May Contribute to Inflammation and Autoimmunity in Long COVID. *Viruses*. 2023 Jan 31;15(2):400. DOI: 10.3390/v15020400
49. Мелехина ЕВ, Шалбарова ТВ, Солдатова ЕЮ, Музыка АД, Сабинина ТС, Кремплевская СП, и др. Герпесвирусные инфекции и мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, у детей в клинических примерах. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(4):155-163. / Melekhina EV, Shalbarova TV, Soldatova EYu, Muzyka AD, Sabinina TS, Kremplevskaya SP, Barykin VI. Herpesvirus infections and SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: case series. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022;17(4):155-163. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-4-155-163 (In Russian).
50. Shafiee A, Aghajanian S, Athar MMT, Gargari OK. Epstein-Barr virus and COVID-19. *J Med Virol*. 2022 Sep;94(9):4040-4042. DOI: 10.1002/jmv.27823
51. Rha MS, Shin EC. Activation or exhaustion of CD8+ T cells in patients with COVID-19. *Cell Mol Immunol*. 2021 Oct;18(10):2325-2333. DOI: 10.1038/s41423-021-00750-4
52. Cardozo CM, Hainaut P. Viral strategies for circumventing p53: the case of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Curr Opin Oncol*. 2021 Mar 1;33(2):149-158. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000713
53. Verma D, Church TM, Swaminathan S. Epstein-Barr Virus Lytic Replication Induces ACE2 Expression and Enhances SARS-CoV-2 Pseudotyped Virus Entry in Epithelial Cells. *J Virol*. 2021 Jun 10;95(13):e0019221. DOI: 10.1128/JVI.00192-21

Информация о соавторах:

Анохин Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета
ORCID: 0000-0003-1050-9081

Раимова Юлия Алексеевна, аспирант кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета
ORCID: 0000-0002-1348-728X

Маннанова Эльмира Фарходовна, ассистент кафедры хирургии, акушерства и гинекологии с курсом ЛОР-болезней Казанского федерального университета
ORCID: 0000-0002-6085-1275

Покровская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургии, акушерства и гинекологии с курсом ЛОР-болезней Казанского федерального университета
ORCID: 0000-0001-9437-4895

Information about co-authors:

Vladimir A. Anokhin, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of Children's Infections Kazan State Medical University
ORCID: 0000-0003-1050-9081

Yuliya A. Raimova, PhD student of the Department of Children's Infections, Kazan State Medical University
ORCID: 0000-0002-1348-728X

Elmira F. Mannanova, Assistant of the Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology with the course of ENT diseases, Kazan (Volga Region) Federal University
ORCID: 0000-0002-6085-1275

Elena M. Pokrovskaya, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology with the course of ENT diseases, Kazan (Volga Region) Federal University
ORCID: 0000-0001-9437-4895

ИЗОФРА – ОРИГИНАЛЬНЫЙ¹ антибактериальный назальный спрей для местного применения в отоларингологии²

0+

РИНИТ, СИНУСИТ, РИНОФАРИНГИТ²

✔ У 99% пациентов
предотвращает
развитие осложнений³

✔ Более 74 млн пациентов⁴

✔ Свыше 20 лет
клинических наблюдений⁴

РУ ЛП-№(001108)-(РГ-РУ) от 04.08.2022 г.



¹ Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза, <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>. Дата обращения 17.05.2023.

² Общая характеристика лекарственного препарата Изофра от 04.08.2022, <http://eac.eaeunion.org>.

³ Кокорина В.Э. Анализ результатов возможности местной терапии острых риносинуситов как осложнений гриппа H1N1 у часто болеющих детей. Материалы VII Петербургского форума оториноларингологов России, 2018.

⁴ Периодические отчеты по безопасности лекарственного препарата Изофра, поданные в РЗН компаний Рекордати за период с 1 февраля 1998 по 5 февраля 2021.



Узнать
больше:
isofra.ru