

Острый гепатит как самостоятельная форма смешанных (герпетических и новой коронавирусной) инфекций у ребенка

С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, Х.С. Хаертынов, М.А. Ходер, В.А. Поздняк, Ю.А. Раимова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Acute hepatitis as an independent form of mixed (herpetic and new coronavirus) infections in a child

S.V. Khaliullina, V.A. Anokhin, Kh.S. Khaertynov, M.A. Khoder, V.A. Pozdnyak, Yu.A. Raimova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

В настоящее время определена связь инфицирования SARS-CoV-2 с реактивацией герпесвирусов. Это доказано не только результатами лабораторных исследований, но и клинически подтвержденной манифестацией герпетического процесса. Статья описывает случай реактивации Эпштейна–Барр вирусной и цитомегаловирусной инфекций после перенесенной COVID-19. Ребенку был установлен диагноз безжелтушной формы гепатита герпетической этиологии. На фоне лечения состояние пациентки улучшилось. Полное выздоровление с нормализацией активности ферментов аланин- и аспартатаминотрансаминаз наступило через 1 мес от начала болезни, но еще оставался умеренно повышенным уровень лимфоцитов и гамма-глютамилтранспеptидазы. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, размеры печени пришли в норму. Представленный случай иллюстрирует то, что течение смешанных инфекций — вполне возможная ситуация в период пандемии COVID-19, и это необходимо учитывать при работе с такими пациентами.

Ключевые слова: дети, герпесвирусные инфекции, гепатит, COVID-19.

Для цитирования: Халиуллина С.В., Анохин В.А., Хаертынов Х.С., Ходер М.А., Поздняк В.А., Раимова Ю.А. Острый гепатит как самостоятельная форма смешанных (герпетических и новой коронавирусной) инфекций у ребенка. *Росвестн перинатол и педиатр* 2022; 67:(5): 188–193. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–188–193

To date, the association of SARS-CoV-2 infection with the reactivation of herpes viruses has been determined. This has been proven not only by the results of laboratory studies, but also by a clinically confirmed subsequent manifestation of the herpetic process. The article describes a clinical case of Epstein–Barr viral and cytomegalovirus infections reactivation after COVID-19. The child was diagnosed with anicteric form of hepatitis of herpetic etiology. Hepatitis, moderate anicteric form. During treatment, the patient's condition improved. Complete clinical recovery with normalization of the activity of alanine and aspartate aminotransaminases occurred 1 month after the onset of the disease, but the level of lymphocytes and gamma-glutamyl transpeptidase still remained moderately elevated. According to the ultrasound of the abdominal organs, the size of the liver returned to normal. The presented case illustrates that mixed infections are a quite possible situation during the COVID-19 pandemic, which must be taken into account when working with such patients.

Key words: children, herpesvirus infections, hepatitis, COVID-19.

For citation: Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Khaertynov Kh.S., Khoder M.A., Pozdnyak V.A., Raimova Yu.A. Acute hepatitis as an independent form of mixed (herpetic and new coronavirus) infections in a child. *Vestn Perinatol i Pediatr* 2022; 67:(5): 188–193 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–188–193

Известно, что герпесвирусы — одна из самых распространенных причин инфекционной патологии в современном мире. Количество серопозитивных людей на планете, по данным Всемирной организации здравоохранения, в зависимости от возраста, этнической принадлежности, социального статуса, территории проживания и пр. очень велико и доходит до 98%. Спектр клинических проявлений также исключительно широк, начиная с симптомов легкого недомогания и клинических проявлений мононуклеозоподобного синдрома и заканчивая

тяжелыми онкологическими заболеваниями. Особенность вирусов этого семейства заключается в их способности к персистенции, а значит, есть вероятность хронического течения с периодической реактивацией процесса. К самым значимым «игрокам» в рамках этой проблемы можно отнести вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус. Этих возбудителей совершенно обосновано относят к «возбудителям-оппортунистам», поскольку давно известна связь иммуносупрессии с их активацией [1, 2]. Поражение печени — одна из важных составляющих сред-

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–7763–5512
e-mail: svekhal@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1050–9081

Хаертынов Халит Саубанович — д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000–0002–9013–4402

Ходер Марьям Айман — студентка Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–2997–9449

Поздняк Валерий Александрович — ординатор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–7853–3312

Раимова Юлия Алексеевна — ординатор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–1348–728X

420012 Казань, ул. Буглерова, д. 49

нетяжелых и тяжелых форм этих инфекций. Распространенное ранее представление о формировании в подобных случаях острого, нетяжело протекающего гепатита (чаще безжелтушного) в настоящее время пересмотрено. Практика много раз демонстрировала хронические формы, в том числе с исходом в цирроз, что требовало трансплантации печени [2, 3]. Все это позволяет рассматривать вирусы семейства *Herpesviridae* (в первую очередь вируса Эпштейна–Барр и цитомегаловируса) в качестве наиболее вероятных инфекционных причин поражения печени наряду с хорошо известными возбудителями классических вирусных гепатитов.

В патогенезе успешной элиминации вирусов из организма человека ведущая роль отводится клеточному иммунитету. При инфицировании вирусом Эпштейна–Барр цитотоксические Т-лимфоциты считаются «главными клетками» в борьбе с острой инфекцией и ее реактивацией [4]. Атипичные лимфоциты, которые появляются в крови пациентов с инфекционным мононуклеозом, представляют собой активированные (HLA-DR+) Т-клетки CD8+ и естественные клетки-киллеры (NK) CD16+.

Первичные (генетические) дефициты клеточного звена иммунитета — патология не столь распространенная. Они обусловливают только 5–10% всех первичных иммунодефицитных состояний. Вторичные же иммунодефицитные состояния регистрируются чаще. К их развитию могут привести разного рода системные нарушения (тяжелая белково-энергетическая недостаточность, сахарный диабет), иммуносупрессивная терапия, тяжелые формы целого ряда болезней.

В 2019 г. человечество столкнулось с новым для себя заболеванием COVID-19. Его пока можно отнести к активно изучаемым. Научная медицинская периодика заполнена публикациями по эпидемиологии, патогенезу, клиническим проявлениям этой болезни, особенностям возбудителя и его взаимодействия с макроорганизмом. В их числе есть описания результатов исследования влияния COVID-19 на иммунный ответ не только в острый период, но и в период реконвалесценции и даже на достаточно отдаленных сроках заболевания [1, 5, 6]. В контексте обсуждаемой проблемы следует заметить, что изменения в печени — не самое распространенное, но и нередкое явление при новой коронавирусной инфекции. Принципиально важным оно становится при развитии постковидного синдрома. Как известно, в настоящее время в педиатрической практике рекомендовано выделять две его возможные формы: мультисистемный воспалительный синдром ребенка и кавасаки-подобный синдром. Различия в клинической симптоматике этих синдромов сравнительно небольшие и, более того, как в том, так и в другом случае в симптомокомплекс включены «расстройства функции желудочно-кишеч-

ного тракта» или «желудочно-кишечные проблемы». Они по описанию учитывают изменения в печени (гиперферментемию, рвоту, боли в животе и т.п.). Все это заставляет рассматривать вопросы диагностики и последующего лечения такого рода изменений с учетом «коронавирусной» составляющей.

В настоящее время определена связь инфицирования SARS-CoV-2 с реактивацией герпесвирусов [5, 6]. Это доказано не только результатами лабораторных исследований, когда у больных с COVID-19 наблюдали клинически значимое снижение количества Т-клеток CD8+ и натуральных киллеров, но и клинически подтвержденной последующей манифестиацией герпетического процесса [1]. Отечественными эпидемиологами показан значительный подъем заболеваемости мононуклеозом в 2020 г. по сравнению с таковой в 2019 г. [6]. Ученые пришли к выводу, что SARS-CoV-2 служит своеобразным триггером, запускающим в организме человека механизм перехода вируса Эпштейна–Барр от фазы латентии к литической репродукции, а пациенты COVID-19 представляют группу риска реактивации хронической вирус-Эпштейна–Барр-инфекции.

Мы представляем случай сочетанного течения герпесвирусной инфекции с клиническими проявлениями мононуклеозоподобного синдрома и гепатита на фоне COVID-19.

Девушка 2004 г. рождения (17 лет на время описываемых событий) заболела в марте 2022 г. Заболевание началось с подъема температуры тела до 37,6 °C, которая сопровождалась выраженными симптомами астении, головной, мышечной, суставной болью, повышенной потливостью. Со слов пациентки «болело все». Оценить максимальный подъем температуры тела сложно, поскольку в связи с описанным болевым синдромом с первого дня заболевания девушка принимала ибuproфен. Повышенная температура сохранялась на протяжении 10 дней, с периодическими подъемами выше 38,4 °C даже на фоне приема жаропонижающих средств. Вместе с тем субъективно состояние ухудшалось: пропал аппетит, нарушился сон, стали увеличиваться лимфатические узлы, преимущественно шейной группы. Из анамнеза: примерно за 2 нед до описываемых жалоб перенесла в легкой форме острое респираторное заболевание, сопровождавшееся развитием транзиторных аносмии и дисгевзии (на SARS-CoV-2 не обследовалась). Инфекционным мононуклеозом никогда не болела.

На 6-й день от начала болезни к симптомам общей интоксикации присоединились жалобы на боли в шее и животе, преимущественно в параумбиликальной области с иррадиацией в нижние отделы. Амбулаторно (7-й день болезни) консультирована гинекологом, хирургом, которые «свою» патологию не выявили. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства обнаружены эхографические признаки измененной

структуры поджелудочной железы (головка 26 мм, тело 13 мм, хвост 17 мм; контуры ровные, границы четкие; гиперэхогенная, однородная; вирсунгов проток не расширен), печень, желчный пузырь, почки нормального размера, без особенностей. В общеклиническом анализе крови (табл. 1) небольшое снижение уровня тромбоцитов.

С учетом сохраняющихся лихорадки, инфекционно-токсического синдрома, отрицательной динамики состояния пациентка на 7-й день болезни была консультирована в консультативно-диагностическом отделении Республиканской клинической инфекционной больницы Казани инфекционистом. При осмотре состояние оценено как среднетяжелое за счет инфекционно-токсического синдрома, лихорадки, лимфопролиферативного синдрома. При осмотре обращали внимание тахикардия (частота сердечных сокращений 120 уд/мин) на фоне субфебрильной температуры ($37,6^{\circ}\text{C}$) и нормальной частоты дыхания (17 в минуту), увеличение шейной группы из 5–7 умеренно болезненных лимфатических узлов, больше слева, которые достигали в диаметре 3–3,5 см, были эластичными, подвижными. Внешне они даже деформировали контуры шеи, изменения цвета кожи над ними не было. Кожные покровы, слизистые оболочки, склеры — без желтушного окрашивания. В зеве гиперемия небных дужек, миндалины увеличены до 1–2-й степени, на момент осмотра наложений не наблюдали, но были ли они в начале болезни, пациентка не знала. При аусcultации дыхание было везикулярным, тоны сердца ритмичными. При пальпации живота регистрировали умеренную болезненность в окологупочной области, отсутствие

спазма сигмовидной кишки; печень пальпировалась «краем», селезенка увеличена не была. Стул, моча, со слов девушки, соответствовали норме. На основании острого начала заболевания, имеющихся синдромов (инфекционно-токсический синдром с длительной лихорадкой, лимфаденопатия, катаральный синдром, гепатомегалия) был установлен предварительный диагноз: инфекционный мононуклеоз (?), среднетяжелая форма. Рекомендовано пройти обследование, которое включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с необходимым набором показателей (табл. 2), коагулограмму, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электро- и эхокардиографию (с учетом неясной тахикардии, выраженной слабости, длительной лихорадки без очевидных симптомов заболевания), определение ДНК вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6-го типа в крови методом ПЦР, определение антител к антигенам вируса Эпштейна–Барр (IgM VCA, IgG EA, IgG EBNA), цитомегаловируса (IgM, IgG). Результаты отражены в табл. 1 и 2.

В общем анализе крови выявлены признаки абсолютного и относительного лимфоцитоза, небольшой тромбоцитопения. Общий анализ мочи, коагулограмма — без особенностей. В биохимическом анализе определялись синдром цитолиза, гипербилирубинемия, воспалительная активность, в соответствии с чем больная была госпитализирована в Республиканскую клиническую инфекционную больницу Казани с диагнозом: гепатит. Инфекционный мононуклеоз (?).

Этиологическая расшифровка выявленного гепатита включала стандартное определение маркеров

Таблица 1. Результаты общеклинического анализа крови в динамике

Table 1. The results of the general clinical blood test in dynamics

Показатель	Норма	День болезни			
		6-й*	8-й	14-й	17-й
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	3,8–5,3	5,1	4,7	4,2	4,59
Гематокрит, %	34–47	43,7	40,4	34,9	38,4
Гемоглобин, г/л	110–147	153	136	122	133
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	180–350	166	160	207	242
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	4,5–13,5	4,6	6,3	10	9,7
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	1–3,7	—	4,3	5,5	5,6
Лимфоциты, %	20–50	41	67,7	58	60
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	0–0,7	0	0,31	2,3	2
Моноциты/мононуклеары, %	0–14	12	4,9	16/5	8
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	1,5–7	—	1,6	2,2	2,1
Нейтрофилы, %	37–72	59	25,3	19	30
Палочкоядерные, %	1–6	2	—	2	2
Сегментоядерные, %	47–72	43	—	17	28

Примечание. * — на 6-й день болезни общий анализ крови был выполнен в другой клинической лаборатории, остальные — в Республиканской клинической инфекционной больнице Казани.

вирусных гепатитов: anti-HAV-IgM, anti-HAV-IgG, HBsAg, anti-HCV. Обследование дало отрицательный результат. При определении генетического материала герпесвирусов в крови методом ПЦР обнаружили ДНК вириуса Эпштейна–Барр и цитомегаловируса. Кроме того, в крови был обнаружен полный спектр антител, указывающих на реактивацию Эпштейна–Барр-вирусной и цитомегаловирусной инфекций (IgM VCA, IgG EA, IgG EBNA — к антигенам вириуса Эпштейна–Барр, IgM, IgG — к антигенам цитомегаловируса). При серологическом обследовании на COVID-19 были выявлены антитела класса G к SARS-CoV-2, РНК вириуса в смыве из носоглотки не обнаружена. Повторное ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило признаки увеличения печени, паравезикулярных изменений желчного пузыря. На электрокардиограмме и при эхокардиографии без патологических изменений. Компьютерная томография патологии легких не выявила. Таким образом, на основании целого комплекса результатов клинико-лабораторных обследований был установлен окончательный диагноз: хроническая герпесвирусная инфекция смешанной этиологии (ПЦР — ДНК ЭБВ+, ЦМВ+), фаза реактивации. Гепатит, среднетяжелая безжелтушная форма.

Лечение пациентки включало назначение этиотропной терапии — ацикловир в дозе 800 мг 5 раз в сутки внутрь, симптоматической терапии — приме-

нение жаропонижающих в день госпитализации (ибупрофен в дозе 400 мг однократно), патогенетической терапии — урсодезоксихолевая кислота в суточной дозе 500 мг внутрь, парентеральное введение электролитных растворов с целью дезинтоксикации [7]. На фоне лечения отмечали улучшение клинических и лабораторных показателей. Снижение температуры тела до нормальной произошло на 3-й день госпитализации, лимфатические узлы заметно сократились к выписке. Больная была выписана из стационара в состоянии ближе к удовлетворительному за счет сохраняющихся умеренных симптомов астеновегетативного синдрома (слабость, потливость) на 18-й день болезни, 10-й день госпитализации.

Полное клиническое выздоровление с нормализацией активности ферментов аланин- и аспартатаминотрансаминазы наступило через 1 мес от начала болезни, но еще оставался повышенным уровень лимфоцитов (60,5%) и гамма-глютамилтранспептидазы (52,9 МЕ/л). По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, размеры печени пришли в норму.

Обсуждение

Описанный нами случай демонстрирует сразу несколько принципиальных позиций в оценке особенностей клинической картины заболевания. В потоке публикаций, посвященных новой коронавирусной инфекции, основное внимание уделя-

Таблица 2. Результаты основных биохимических показателей в динамике

Table 2. The results of the main biochemical parameters in dynamics

Показатель	Норма	День болезни				
		8-й	9-й	11-й	14-й	17-й
Общий белок, г/л	57–80	70	69,3	59,6	66,0	73,5
Билирубин, мкмоль/л						
общий	5–21	38,5	37,4	25,6	17,2	10,7
прямой	0–5,1	32,6	24,7	20,2	9,8	4,4
непрямой	1,7–17,1	5,9	12,7	5,4	—	6,3
АлАТ, ед/л	0–31	1017,1	809,5	620,9	520,0	241,7
АсАТ, ед/л	0–31	419,7	336,6	212,0	160,9	54,5
Амилаза, ед/л	0–100	63	58,7	50,0	—	—
Глюкоза, ммоль/л	4–6,1	5,1	4,9	4,8	5,0	5,1
ЛДГ, ед/л	132–248	592,9	435,5	356,7	—	340,9
Ферритин	7–140	418,3				
СРБ, мг/л	0–5	26,9	17,57	6,60	3,50	2,0
ЩФ, ед/л	40–150	—	299,3	297,0	—	—
ГГТ, ед/л	7–32	—	261,0	199,3	—	—
Мочевина, ммоль/л	2,5–8,3	2,7	—	—	1,6	3,6
Креатинин, мкмоль/л	53–106	77	—	—	65	67

Примечание. АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; СРБ — С-реактивный белок; ГГТ — гамма-глютамилтрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза.

ется спектру легочных и кардиальных изменений (что вполне справедливо). В то же время нельзя не признать, что, являясь классическим возбудителем острых респираторных заболеваний и вирусных диарей, коронавирус формирует избыточно широкий спектр изменений, которые с очевидностью может быть дополнен и объяснен симптоматикой только сопутствующих инфекционных процессов у ребенка.

В контексте обсуждаемого случая обращает внимание «необычность» вовлечения гепатобилиарной системы в симптомокомплекс, казалось бы, классической респираторной инфекции. Очевидно и то, что ключевым фактором патогенеза новой коронавирусной инфекции — феноменом «легочной внутрисосудистой коагулопатии» («Pulmonary Intravascular Coagulopathy-PIC»), этой своеобразной разновидностью иммунного тромбоза нельзя в полной мере объяснить «печеночную» симптоматику [8]. По-видимому, повреждение различных органов связано не только и не столько с прямым воздействием коронавируса, сколько с реактивным иммунным воспалением тканей системного окружения.

Лихорадка, полиорганный характер изменений, нередко экзантема, «вовлечение» в клиническую картину болезни печени, лимфатических узлов, центральной нервной системы достаточно типичны для всей группы герпетических инфекций. Это известный факт. Можем ли мы рассматривать отдельные клинические формы (точнее, фенотипы) коморбидным процессом (COVID-19 и герпетическая инфекция)?

В Интернете имеется более 200 публикаций, посвященных этой проблеме. В первую очередь авторы обращают внимание на частое обнаружение генетического материала герпесвирусов в крови больных COVID-19 [1, 5, 6, 9]. С учетом хронического течения герпетической инфекции данный феномен (вполне резонно) расценивают как ее реактивацию. Такого рода явление (применительно к цитомегаловирусу и инфекции вируса простого герпеса) обнаружено примерно у 50% пациентов с тяжелыми формами COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Авторы публикаций связывают это со значительной Т-клеточной лимфопенией и низким числом NK-клеток, что, как известно, служит одной из основных причин реактивации хронической герпетической инфекции [1, 5, 9]. Имеются описания крайне тяжелых, нередко фатальных вариантов течения микст-инфекцион-

ного процесса, вызванного вирусом Эпштейна–Барр и SARS-CoV-2 [10].

Появились даже гипотезы-объяснения на этот счет. Клетки миелоидной линии: стволовые (CD34+) и их производные — моноциты (CD14+) — классические «сайты латентности» цитомегаловируса. Дифференцировка их в дендритные клетки «запускает» вирусную литическую транскрипционную программу и продукцию вирионов [11]. А реактивация цитомегаловирусной инфекции в респираторной системе — «первый шаг» к системной диссеминации и формирования полиорганной патологии [12]. Вирус Эпштейна–Барр, в свою очередь, индуцирует экспрессию рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа и, таким образом, способствует проникновению SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки с последующим развитием собственно болезни [13].

Традиционно уже с середины 2020 г. принято связывать мультисистемность в клинике заболевания с постковидным синдромом (о чем упоминалось в начале статьи). Если следовать логике объяснения такого рода картины, то возникать она должна в результате так называемой иммунной дисрегуляции, причем на достаточно отдаленных сроках болезни (после 12-й недели). Настоящий же случай описывает изменения в печени достаточно рано. Более того, ожидаемой «мультисистемности» мы не видим (диагносцирован только безжелтушный гепатит), воспалительная реакция достаточно умеренная. При этом диагностические требования об «отсутствии очевидной микробной причины воспаления» в такого рода ситуациях не выполнены: в описываемом случае подросток страдает подтвержденными Эпштейна–Барр и цитомегаловирусной вирусной инфекциями.

По истечении достаточно большого периода времени становится очевидным, что мультисистемный воспалительный синдром у ребенка и болезнь Кавасаки в своих классических описаниях представляют собой всего лишь частные (вполне может быть, что просто лучше и чаще описываемые) варианты COVID-19. Очевидно, что ими, этими синдромами, все разнообразие наблюдавшегося явления не ограничивается. Течение смешанных инфекций (как это было и в описанном нами случае) является, по-видимому, базисом, основой формирования не только декларируемого постковидного синдрома, но и вполне самостоятельной формы COVID-19 у детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Paolucci S., Cassaniti I., Novazzi F., Mojoli F., Baldanti F. EBV DNA increase in COVID-19 patients with impaired lymphocyte subpopulation count. *Int J Infect Dis* 2021; 104: 315–319. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.051
2. Fishman J.A. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017; 17(4): 856–879. DOI: 10.1111/ajt.14208
3. Hu J., Zhang X., Yu G., Yu G., Cai H., Gu J. et al. Epstein–Barr virus infection is associated with a higher Child–Pugh score and may predict poor prognoses for patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 94. DOI: 10.1186/s12876–019–1021–1

4. Corsi M.M., Ruscica M., Passoni D., Scarmozzino M.G., Gulletta E. High Th1-type cytokine serum levels in patients with infectious mononucleosis. *Acta Virol* 2004; 48(4): 263–266
5. Simonnet A., Engelmann I., Moreau A.S., 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; 51(3): 296–299. DOI: 10.1016/j.idnow.2021.01.005
6. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н., Чернышова А.И., Роменская Э.В., Каражас Н.В. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни 2021; 2: 55–62. [Solomaj T.V., Semenenko T.A., Isaeva E.I., Vetrova E.N., Chernyshova A.I., Romenskaja Je.V., Karazhas N.V. COVID-19 and the risk of reactivation of herpesvirus infection. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni 2021; 2:55–62. (in Russ.)] DOI: 10.18565/epidem.2021.11.2.55–62
7. Шестакова И.В., Юшук Н.Д. Современные подходы к лечению Эпштейна–Барр-вирусной инфекции у взрослых. Lvrach.ru. [Shestakova I.V., Yushuk N.D. Modern approaches to the treatment of Epstein–Barr virus infection in adults. Lvrach.ru. (in Russ.)] <https://www.lvrach.ru/2011/02/15435133/> Ссылка активна на 10.06.2022
8. Belen-Apak F.B., Sarvalioğlu F. Pulmonary intravascular coagulation in COVID-19: possible pathogenesis and rec-
- ommendations on anticoagulant/thrombolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50(2): 278–280. DOI:10.1007/s11239–020–02129–0
9. Le Balc'h P., Pinceaux K., Pronier C., Seguin P., Tadié J.M., Reizine F. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24(1): 530. DOI: 10.1186/s13054–020–03252–3
10. Roncati L., Lusenti B., Nasillo V., Manenti A. Fatal SARS-CoV-2 coinfection in course of EBV-associated lymphoproliferative disease. *Ann Hematol* 2020; 99(8): 1945–1946. DOI: 10.1007/s00277–020–04098-z
11. Poole E., Wills M., Sinclair J. Human cytomegalovirus latency: targeting differences in the latently infected cell with a purchasing to clearing latent infection. *New J Sci* 2014; 2014: 10. DOI: 10.1155/2014/313761
12. Reizine F., Liard C., Pronier C., Thibault V., Maamar A., Gacouin A., Tadié J.M. Herpesviridae systemic reactivation in patients with COVID-19-associated ARDS. *J Hosp Infect* 2022; 119: 189–191. DOI: 10.1016/j.jhin.2021.11.007
13. Verma D., Church T.M., Swaminathan S. Epstein–Barr Virus Lytic Replication Induces ACE2 Expression and Enhances SARS-CoV-2 Pseudotyped Virus Entry in Epithelial Cells. *J Virol* 2021; 95(13): e0019221. DOI: 10.1128/JVI.00192–21

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

Статья подготовлена по материалам исследований, выполненных в рамках гранта ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России № 2/22–1 от 1.08.2022 года «Клинико-лабораторные предикторы постковидных состояний в разных возрастных группах».

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The article was prepared based on the materials of studies carried out within the framework of the Grant of the Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia No. 2/22–1 dated August 1, 2022 “Clinical and laboratory predictors of post-covid conditions in different age groups”.

Conflict of interest:
The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.