

Аполлонова Н.В., Панасенко А.В.

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГЕРПЕСА ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Аннотация. Проанализированы сведения научной литературы о герпесвирусной инфекции, находящейся в латентной форме, которая может реактивироваться при иммунодепрессии, возникать в период лечения COVID-19 или после перенесенного заболевания. Рассмотрены строение, патогенез и клинические проявления герпесвирусной инфекции и коронавирусной инфекции болезни.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, COVID-19, глюкокортикостероиды, иммунный ответ, реактивация.

SOME FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF HERPES IN A NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

Apollonova N.V., Panasenko A.V.

Tver State Medical University

Summary. The data of the scientific literature on Herpesvirus infection in latent form, which can be reactivated with immunosuppression, occur during the treatment of COVID-19 or after the disease, are analyzed. The structure, pathogenesis and clinical manifestations of herpesvirus infection and coronavirus infection of the disease are considered. herpesvirus infection, COVID-19, glucocorticosteroids, immune response, reactivation.

Keywords: herpesvirus infection, COVID-19, glucocorticosteroids, immune response, reactivation.

Актуальность: обусловлена тем, что при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов часто развивается иммуносупрессивное состояние, которое способствует развитию вторичных инфекций. Вторичная инфекция увеличивает риск тяжелого развития коронавирусной инфекции и является одной из основных причин смерти при этом заболевании [1].

Цель исследования: изучение проявления герпесвирусной инфекции в период лечения COVID-19 и в постковидный период.

Материалы и методы исследования. Проведено обзорно-аналитическое исследование научных отечественных и иностранных публикаций, содержащих информацию о герпесвирусной инфекции и о новой короновирусной инфекции – COVID-19. Применялись методы исследования: теоретический и сравнительно-сопоставительный анализ, интерпретация и обобщение научных данных, экспертная оценка.

Результаты и их обсуждение. Герпес (от греч. *herpete*, что означает «ползти») – широко распространенное заболевание, вызываемое вирусами семейства *Herpesviridae*, которое насчитывает около 100 микроорганизмов и отличается многообразием клинических проявлений, хроническим течением, а также различными путями передачи возбудителей инфекции. На сегодняшний день известно более 100 представителей вирусов семейства *Herpesviridae*. Из многочисленного семейства герпесвирусов лишь восемь вызывают заболевания человека (вирус простого герпеса – ВПГ): ВПГ-1 и ВПГ-2 (подсемейство *Alphaherpesviridae*), ВПГ-3 (*Herpes zoster*, подсемейство *Alphaherpesviridae*, вызывает ветряную оспу и опоясывающий лишай), ВПГ-4 (EBV, вирус Эпштейна-Барр – ВЭБ, подсемейство *Gammaherpesviridae*), ВПГ-5 (CMV, цитомегаловирус, подсемейство *Betaherpesviridae*), ВПГ-6 (HHV6, подсемейство *Gammaherpesviridae*, вызывает экзантему у детей и синдром хронической усталости у взрослых), ВПГ-7 (HHV7, подсемейство *Gammaherpesviridae*, вызывает развитие синдрома хронической усталости), ВПГ-8 (HHV8, подсемейство *Gammaherpesviridae*, вызывает развитие саркомы Капоши) [2]. Необходимо учитывать, что некоторые представители герпесвирусов имеют высокие значения индекса контагиозности (заразительности), который указывает на быструю передачу возбудителя инфекционной болезни от зараженного организма здоровым. Так возбудитель ветряной оспы и опоясывающего лишая – вирус герпеса человека третьего типа (ВПГ-3) имеет индекс контагиозности в среднем 0,75-0,90. Он относится к высококонтагиозным возбудителям инфекционных заболеваний и как другие инфекции данной группы, такие как корь, краснуха, эпидемический паротит, Эбола и др. требует соблюдения особых профилактических и противоэпидемических мероприятий [3,4,5]. Инфицированность населения Земли ВПГ чрезвычайно высока, более 95% заражены одним или несколькими штаммами герпесвирусной инфекции. Это обусловлено тем, что после первичного инфицирования вирус переходит в латентную форму и сохраняется в организме на протяжении всей жизни [2].

Входные ворота герпесвирусной инфекции – травмированные слизистые оболочки и кожные покровы. Известно, что в 40% случаев первичное инфицирование ВПГ происходит воздушно-капельным путем в раннем детском возрасте. Далее вирус проникает в кровяное русло и лимфатическую систему. Вирусные частицы достигают нервных узлов (ганглиев) центральной нервной системы, где сохраняются в неактивном виде пожизненно. При определенных условиях ВПГ размножается в лимфоцитах, что приводит к их поражению и нарушению генетических механизмов, контролируемых иммунными реакциями. Источником ВПГ-инфекции является больной или вирусоноситель. Вирус передается контактным, воздушно-капельным путями, при переливании крови и даже при пересадке органов. Во время беременности инфицирование плода может происходить трансплацентарным путем и во время родов. Инкубационный период составляет от 1 до 26 суток. Рецидивирующее течение заболевания наблюдается у 17-50% населения [6].

Размер вириона герпесвируса 120-150 нм, состоит из трех оболочек: наружной (внешней, липидной), внутренней (нуклеокапсид в икосаэдрической форме, состоящий из 162 капсомеров) и промежуточной (тегумент). Геном представляет собой двухцепочечную молекулу ДНК. На поверхности вируса находится 11 гликопротеидов, четыре из которых (gB, gD, gH, gL) необходимы для проникновения вириона в клетку. Вирус герпеса проникает в клетку человека путем слияния оболочки вирусной частицы с плазматической мембраной (посредством gB, gD, gH, gL) и последующим движением нуклеокапсида в ядро, либо путем эндоцитоза. В ядре осуществляются следующие процессы: транскрипция и репликация вирусного генома, сборка вирусных капсидов. Новые вирионы выходят из клетки и по кровотоку перемещаются к тканям и органам-мишеням (эпителиальные клетки, клетки-нейроны). Проникая в нервные ганглии, вирус переходит в латентную (непродуктивную) форму и может никак не проявляться в течение нескольких лет. Свойства вируса таковы, что в инфекционный процесс могут вовлекаться практически все органы человека [2, 7].

Для лечения герпеса используют противовирусные препараты первого (ацикловир, зовиракс) и второго (валацикловир, фамцикловир) поколений, которые не гарантируют рецидивирования инфекции [8]. Поэтому обязательно необходимо использовать комплексный метод лечения, включающий иммунотерапию в сочетании с противовирусной терапией. Заболевание протекает на фоне подавления иммунных реакций, в связи с этим в лечении герпеса не последнее место отводится иммунотерапии. Для профилактики герпесвирусной инфекции существуют вакцины: Zostavax (рег. №РК-БП-5 №021285 от 20.05.2015), Shingrix [9].

В конце декабря 2019г. в Китае, г. Ухань в провинции Хубей зафиксирована вспышка новой инфекции, которая быстро захватила все регионы Земли и переросла в пандемию. С февраля 2020г. эта инфекция получила название COVID-19, а ее возбудитель назван SARS-CoV-2 [10]. Возбудителем стал вирус нового типа из семейства РНК-содержащих коронавирусов. Coronaviridae (CoV) – одни из основных патогенов как человека, так и позвоночных, имеющих различный спектр хозяев и широкий тканевый тропизм. SARS-CoV-2 принадлежит к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus, подроду Sarbecovirus. Представителей коронавирусов делят на четыре рода: Alpha-, Beta-, Gamma- и Deltacoronavirus. [11].

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой сферические или плеоморфные обволакивающие частицы с одноцепочечной РНК, которая связана с нуклеопротеином внутри капсида, состоящего из матричного белка. Интерес представляет S-белок (от англ. Spike - шип). Булавовидные шипы гликопротеина, обрамляющие вирион SARS-CoV-2, отвечают за проникновение вируса в клетку-мишень путем имитации молекул. [11].

Китайские ученые опубликовали в журнале National Science Review статью, в которой указали, что новый коронавирус подвержен мутациям. В нем

уже произошло около 150 изменений. В частности, коронавирус выделился в два подтипа: L (встречается в 70% случаев) и S (в 30% случаев). [11].

Основным источником инфекции является больной человек или больной со стертыми формами заболевания и в инкубационном периоде. Передача инфекции реализуется аспирационным и фекально-оральным путем. В течение COVID-19 развиваются признаки «цитокинового шторма», характеризующиеся массивной неконтролируемой, часто фатальной активацией иммунной системы, высвобождением цитокинов, развитием гипервоспалительной реакции и полиорганной недостаточности [12, 13].

Итальянский дерматолог Recalcati S.B. (2020) выявил высыпания на коже у 18 (20,4%) из 88 больных COVID-19. Из них у 14 – высыпания эритематозного характера, у трех – высыпания уртикарного характера, у одного – везикулярная сыпь, напоминающая ветряную оспу. Итальянские исследователи Marzano A.V., Genovese G., Fabbrocini G. (2020) выявили наличие папуло-везикулезных высыпаний как при ветряной оспе у 12 (54,6%) из 22 пациентов с COVID-19. Hedou M. et al. (2020) описали проявления орального герпеса у одного пациента. Tammaro A. et al. (2020) обнаружили связанные с герпесом везикулярные высыпания у трех пациентов. [14].

Проведен ретроспективный анализ заболеваемости COVID-19 и регистрируемыми герпесвирусными инфекциями. На наличие маркеров инфицирования вирусами герпеса обследовано 92 донора крови и 95 пациентов с COVID-19 без дыхательной недостаточности. Выявлен более ранний и продолжительный подъем заболеваемости инфекционным мононуклеозом в 2020г. по сравнению с 2019г.; отсутствие достоверных различий между группами пациентов и доноров по частоте выявления IgG к ВПГ-1 (88–91,6%), ВПГ-2 (20–20,7%), ВЭБ (98,9–100%), цитомегаловирус (ЦМВ) (82,1–83,7%), вирус герпеса человека – ВГЧ-6 (48,4–51,1%); низкоavidных IgG к ВПГ (6,5–8,4%); ВЭБ (2,2–6,3%) и ЦМВ (0–1,1%); IgM к ВПГ-1 (0%), ВПГ-2 (0–1,1%), ЦМВ (0–2,2%) и ВГЧ-6 (5,4–8,4%). Маркеры реактивации ВЭБ-инфекции (IgM VCA и IgG EA при наличии IgG VCA и IgG EBNA) достоверно чаще выявляли в группе пациентов – 70,5% и 56,8% (против 0 и 2,2% у доноров) ($p < 0,05$). Таким образом, SARS-CoV-2 является триггерным фактором, запускающим в организме человека механизм перехода ВЭБ от фазы латенции к литической репродукции, а пациенты COVID-19 представляют группу риска по реактивации хронической ВЭБ-инфекции [14, 15, 16].

Вирус SARS-CoV-2 способен «ускользнуть» от иммунной системы организма. Он подавляет естественный иммунитет в инфицированных клетках, в результате не формируется иммунный ответ, не запускается механизм привлечения Т- и В-лимфоцитов. Вирус реплицируется в пораженных клетках. После массового выхода вирионов инфицированные клетки гибнут. К очагу заражения привлекаются клетки иммунной системы, которые продуцируют провоспалительные цитокины (интерлейкины, интерфероны). Избыточное количество цитокинов (цитокиновый шторм) ведет к появлению

неконтролируемых воспалительных реакций и приводит к вторичному повреждению тканей и развитию тяжелых форм заболевания [2].

Чтобы предотвратить явление цитокинового шторма при лечении COVID-19 применяют глюкокортикостероиды, которые уменьшают продукцию Т-лимфоцитов (ослабляя клеточный иммунитет) и подавляют синтез цитокинов. Это приводит к понижению иммунной реактивности, и вследствие этого может произойти реактивация вируса герпеса и его переход из латентной формы в активную [17, 18].

Согласно данным COVID-19 Dermatology Registry (дерматологического регистра COVID-19) от American Academy of Dermatology Association на 2020г. в реестре было собрано 716 случаев дерматологических симптомов у пациентов с подтвержденным или подозрением на COVID-19. Из 171 пациента в реестре с лабораторно подтвержденным COVID-19 наиболее распространенными морфологиями были морбиллиформная (22%), перниоподобная (18%), крапивница (16%), макулярная эритема (13%), везикулярная (11%), папулосквамозная (9,9%) и ретиформная пурпура (6,4%) [19].

Заключение. Вирус герпеса и коронавирус по-разному воздействуют на органы и ткани. Лечение требуется прямо противоположное: для лечения герпеса используют иммуномодуляторы, а для лечения COVID-19 – иммуносупрессоры – во избежание цитокинового шторма. Поэтому для реабилитации реконвалесцентов в постковидный период необходимо включать мероприятия, направленные на повышение иммунитета.

Вирусы семейства Herpesviridae имеют разнообразные клинические проявления за счет широкого тканевого тропизма, способности к персистенции и латенции. Они могут вызывать такие тяжелые заболевания, как энцефалит, менингит, пневмонию, аутоиммунную патологию, злокачественные новообразования, которые обладают высокой летальностью. При заражении COVID-19 вирус герпеса способен активизироваться из латентной формы и осложнить течение заболевания. Так как вирусом герпеса заражено более 90% населения Земли, случаев активизации вируса герпеса может быть достаточно много. Поэтому нужно продолжать изучение герпесвирусной инфекции и разработку эффективных и малотоксичных антигерпетических препаратов.

Список литературы.

1. Забозлаев Ф.Г. и др. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований // Клиническая практика. 2020. Т.11. №2.
2. Баринский И.Ф. Герпес: этиология, диагностика, лечение / И.Ф. Баринский, А.К. Шубладзе, А.А. Каспаров, В.Н. Гребенюк. М.: Медицина, 1986. 272 с.
3. Об утверждении СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (с изменениями на 25.05.2022г.). Доступ из электронного фонда правовых и нормативно-технич. документов «Консорциум Кодекс» (дата обращения: 15.07.2023).

4. Особенности эпидемиологической ситуации по коревой инфекции в Тверской области и меры по ее профилактике / В.А. Синода [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. 2020. Т.19. №4. С. 13-18.
5. Панасенко А.В., Аполлонова Н.В., Кузнецова А.М. Опыт разработки вакцин для предупреждения болезни, вызванной вирусом Эбола // Тверской медицинский журнал. 2022. № 5. С. 22-25.
6. Семенова Т.Б. Герпес: вооружен и очень опасен // Мама и малыш. 2006. №8.
7. Дюдюн А.Д., Полион Н.Н., Нагорный А.Е. Герпесвирусная инфекция. Клинико-иммунологические особенности. Клиническая лекция // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2015. Т.3-4. С. 119-142.
8. Горяйнова Л.К. Герпесвирусные инфекции // Поликлиника. 2013. №5-3. С. 25-28.
9. Зоставакс, вакцина для профилактики опоясывающего лишая, живая, культуральная, аттенуированная // MedElement [сайт]. URL: https://drugs.medelement.com/drug/зоставакс-вакцина-инструкция/926358651477650944?instruction_lang=RU (дата обращения: 15.07.2023).
10. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 11 (07.05.2021) (утв. Министерством здравоохранения РФ 07 мая 2021г.). Доступ из справ.-правовой системы «Гарант» (дата обращения: 15.07.2023).
11. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2. С. 18-32.
12. Костюк С.А. Цитокиновый шторм при COVID-19 / С.А. Костюк, В.В. Смирский, Ю.Л. Горбич, Л.А. Анисько, О.С. Полуян // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2021. №1. С.41-52.
13. Абакушина Е.В. Иммунологические аспекты коронавирусной болезни, вызванной SARS-CoV-2 // Гены и Клетки. 2020. Т.15, №3. С. 14-21.
14. Дворников А.С. Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) / А.С. Дворников, А.А. Силин, Т.А. Гайдина, В.Н. Ларина, П.А. Скрипкина, Е.В. Кива // Архивъ внутренней медицины. 2020. Т.10, №6 (56). С. 422-429.
15. Назарова Н.М. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) как фактор риска реактивации генитального герпеса у женщин репродуктивного возраста / Н.М. Назарова, Д.И. Атгоева, В.Н. Прилепская, К.И. Гусаков, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова // Медицинский оппонент. 2021. №2 (14). С. 22-28.сд
16. Соломай Т.В. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции / Т.В. Соломай, Т.А. Семененко, Е.И. Исаева, Е.Н. Ветрова, А.И. Чернышова, Э.В. Роменская, Н.В. Каражас // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2021. №2.

17. Сухих Г.Т. Иммуитет и генитальный герпес / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько, В.И. Кулаков. Нижний Новгород: Нижегородская гос. медицинская акад., 1997. 224 с.
18. Сучков С.В. Герпесвирусная инфекция: особенности взаимодействия вируса с системой противовирусного иммунитета / С.В. Сучков, Р.Р. Маматказина, Н.Е. Черепахина, О.А. Остроумов, А.И. Ищенко, М.А. Пальцев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т.6, №3. С. 73-81.
19. Freeman E.E., McMahon D.E., Fitzgerald M.E., Lipoff J.B., Rosenbach M., Kovarik C., Desai S., Harp J., Takeshita J., French L.E., Lim H., Thiers B.H., Hruza G.J., Fox L.P. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries. JAAD. 2020 July 2;83(4):1118-29.