



Доценко М.Л., Доценко Э.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Активация герпес-вирусной инфекции как проявление постковидного синдрома

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Доценко М.Л. – обзор публикаций по теме, написание статьи, концепция и структура статьи; Доценко Э.А. – анализ публикаций, редактирование статьи.

Подана: 17.04.2023

Принята: 15.06.2023

Контакты: mar_dots@mail.ru, ed_dots@mail.ru

Резюме

Вирусы герпеса (ВГ) широко распространены во всем мире и вызывают различные заболевания, в том числе герпетический герпес, генитальный герпес, герпетический стромальный кератит, менингит, энцефалит и др. Врожденные и адаптивные иммунные реакции являются ключевыми в борьбе с герпес-вирусом, и у вируса разработаны механизмы уклонения от них. Тот факт, что некоторые люди более других склонны к тяжелому заболеванию при инфицировании ВГ, можно частично объяснить наличием иммунных и генетических особенностей. ВГ имеет два цикла репликации: литический и латентный. Во время литической репликации вирусы герпеса продуцируют инфекционные вирусные частицы для заражения других клеток и организмов, в то время как во время латентного периода наблюдается ограниченная экспрессия генов и отсутствие инфекционных вирусных частиц. НВ устанавливает латентный период в нейронах и может вызывать заболевание как при первичной инфекции, так и при реактивации. Механизмы, ведущие к латентности и реактивации, а также факторы вируса и хозяина, контролирующие эти процессы, до конца не изучены. В статье рассмотрен жизненный цикл ВГ, взаимодействие ВГ с иммунной системой и влияние инфекции SARS-CoV-2 на реактивацию ВГ.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, постковидный синдром, COVID-19



Dotsenko M., Dotsenko E.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Activation of Herpes Viral Infection as a Manifestation of Post-Covid Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Dotsenko M. – review of publications on the topic, writing an article, the concept and structure of the article; Dotsenko E. – analysis of publications, editing of the article.

Submitted: 17.04.2023

Accepted: 15.06.2023

Contacts: mar_dots@mail.ru, ed_dots@mail.ru

Abstract

Herpesviruses (HV) are widespread throughout the world and cause various diseases, including herpes simplex, genital herpes, herpetic stromal keratitis, meningitis, encephalitis, and others. Innate and adaptive immune responses are key in the fight against herpesvirus, and the virus has developed mechanisms to avoid them. The fact that some people are more likely than others to become seriously ill when infected with VH can be partly explained by the presence of immune and genetic characteristics. VG has two cycles of replication: lytic and latent. During lytic replication, herpes viruses produce infectious viral particles to infect other cells and organisms, while during the latent period, there is limited gene expression and the absence of infectious viral particles. HV establishes a latent period in neurons and can cause disease in both primary infection and reactivation. The mechanisms leading to latency and reactivation, as well as the viral and host factors that control these processes, are not fully understood. The article discusses the life cycle of SH, the interaction of SH with the immune system, and the impact of SARS-CoV-2 infection on SH reactivation.

Keywords: herpes infection, post-covid syndrome, COVID-19

Герпетическая инфекция относится к хроническим рецидивирующим инфекциям, которые поражают практически все органы и системы организма человека, что и обуславливает разнообразие клинических проявлений инфекции.

Первичное инфицирование чаще всего происходит в детском и подростковом возрасте и обычно не сопровождается клиническими проявлениями. Выделяют острую, хроническую и латентную формы инфекции.

Антитела к вирусам простого герпеса выявляются у 70–100% населения земного шара, к вирусу Эпштейна – Барр – у 85–95%, к цитомегаловирусу – у 60–85% [5, 9, 46, 62].

Патогенез герпес-вирусной инфекции

Вирусы герпеса, или герпес-вирусы, – это двухцепочечные ДНК-вирусы с икосаэдрической симметрией, принадлежащие к семейству Herpesviridae.

Герпес-вирусы делят на 3 подсемейства в зависимости от типа поражаемых клеток, характера репродукции вируса, структуры генома, молекулярных, биологических и иммунологических особенностей, из которых для человека клинически значимы восемь типов:

1. α-герпес-вирусы (ВГЧ-1, ВГЧ-2 и ВГЧ-3 (варицелла зостер)) характеризуются быстрой репликацией вируса и цитопатическим действием на инфицированные клетки, преимущественно эпителиальные. Вирусы могут сохраняться в латентной форме, преимущественно в ганглиях. ВПГ-1 вызывает преимущественно герпетический стоматит, лабиальный герпес, реже генитальный, ВГЧ-2 вызывает преимущественно генитальный герпес, реже – лабиальный, ВГЧ-3 вызывает ветряную оспу, опоясывающий лишай.
2. β-герпес-вирусы (ВГЧ-5 (цитомегаловирус), ВГЧ-6, ВГЧ-7) видоспецифичны, поражают различные виды клеток с развитием цитомегалии, могут вызывать иммуносупрессию. ВГЧ-5 вызывает мононуклеозоподобный синдром, ретинит, гепатит, паротит, ВГЧ-6 – шестая болезнь (детская розеола), ВГЧ-7 – синдром хронической усталости, часто сосуществует с ВГЧ-6. Инфекция может принимать генерализованную или латентную форму.
3. γ-герпес-вирусы (ВГЧ-4 (вирус Эпштейна – Барр), ВГЧ-8) характеризуются тропностью к лимфоидным клеткам, в которых они длительно персистируют, вызывая лимфомы, саркомы. ВГЧ-4 – инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, лимфома ЦНС у пациентов с иммунодефицитным синдромом, посттрансплантационный лимфопролиферативный синдром, нозофарингеальная карцинома; ВГЧ-8 – саркома Капоши, первичная лимфома серозных полостей, некоторые формы болезни Кастельмана.

В жизненном цикле ГВ выделяют две фазы – литическую и латентную. В литической фазе (первичное инфицирование, локализованная фаза) гликопротеины вирусной оболочки взаимодействуют с молекулами клеточной мембраны, причем они могут быть различными для герпес-вирусов различных подсемейств и типа инфицируемой клетки [36, 49]: так, вирусы герпеса типа 1 и 2 для проникновения в клетку связываются, используют белки суперсемейства рецепторов для фактора некроза опухоли, ВГЧ-7 связываются с молекулой CD4 и т. д. После слияния вирусной и клеточной мембраны происходит высвобождение вирусных белков и ДНК в цитоплазму. При этом вирусные белки подавляют трансляцию клеточных белков и иницируют транскрипцию вирусных генов, а вирусная ДНК, проникая в ядро, образует плазмиду, способную к самостоятельной репликации.

Литические формы вирусной репродукции характерны для острых (первичных) форм инфекции и реактивации хронической герпес-вирусной инфекции [22]. Литическая и латентная фазы вирусного цикла связаны между собой, одна форма вирусной репродукции может переходить в другую. Механизмы данного перехода остаются неясными, но, вероятно, существенная роль принадлежит специфическим белкам вируса и состоянию иммунной системы макроорганизма. Обсуждается гипотеза, что вирусы герпеса находятся в организме в непродуктивном состоянии, а репликация вируса происходит под влиянием пусковых факторов (переохлаждение, стресс, простуда и др.). С другой стороны, рассматривается возможность постоянной репликации вируса с образованием микрофокусов инфекции, сдерживаемых механизмами защиты [48].



Противоинфекционная защита включает в себя несколько компонентов [3, 52]:

- 1) видовой иммунитет, суть которого состоит в том, что люди, как правило, не подвержены герпес-вирусным инфекциям, присущим животным;
- 2) естественная резистентность, представленная барьерными свойствами кожи, слизистых оболочек, биологических мембран, бактерицидными молекулами;
- 3) врожденный и адаптивный (приобретенный) иммунный ответ, возникающий после инфицирования.

Врожденный иммунитет – первая линия защиты, он инициирует реакции адаптивного иммунитета посредством секреции лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками цитокинов и хемокинов. Неспецифические иммунные реакции, характерные для врожденного иммунитета, развиваются сразу после заражения организма вирусом и способны уничтожать его путем прямого распознавания. Первоначально высококонсервативные вирусные структуры (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, Pathogen associated molecular pattern, PAMP) распознаются клетками иммунной системы (моноцитами-макрофагами, гранулоцитами, НК-клетками, ТНК-клетками и минорными субпопуляциями $\gamma\delta$ Т-клеток и В1-лимфоцитов) при участии гуморальных (интерфероны, система комплемента, медиаторы воспаления) компонентов системы врожденного иммунитета. К молекулярным структурам PAMP вирусов относятся поверхностные гликопротеины и нуклеиновые кислоты, такие как геномная ДНК и РНК или промежуточные соединения при репликации вируса, которые выявляются при помощи паттерн-распознающих рецепторов – PRR (Pattern recognition receptor). Они делятся на мембраносвязанные рецепторы: Toll-подобные (Toll-like receptors, TLR), NOD-подобный рецептор (NOD-like receptor, NLR) и RIG-I-подобный рецептор (RIG-I-like receptor, RLR). PAMP для SARS-CoV-2 распознаются также эндосомными РНК рецепторами, TLR3 и TLR7 и цитозольным РНК сенсором RIG-I/MDA5. Активация паттерн-распознающих рецепторов запускает два основных анти-вирусных сигнальных пути: первый – активация синтеза и выделения интерферонов (IFN- α и - β); второй путь реализуется через выработку воспалительных цитокинов (в частности, IL-1, IL-6, TNF- α), секрецию хемокинов и включает рекрутирование и координацию подтипов лейкоцитов.

Индукция синтеза «противовирусных», преимущественно провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерферонов, приводит к 1000-кратному снижению концентрации возбудителя в организме, увеличивает продукцию молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II класса, тем самым потенцируя активацию клеточного и гуморального иммунитета [7].

С помощью молекул МНС I и II класса антигены вируса представляются клеткам системы адаптивного иммунитета для активации и запуска реакций, направленных на элиминацию вируса. Через молекулы МНС-I активируются вирусспецифические CD8+Т-клетки, стимулируется пролиферация, дифференцировка и цитотоксическая активность. CD4+Т-клетки после взаимодействия с антигенсвязывающим комплексом МНС на АПК (антигенпрезентирующих клетках) могут дифференцироваться в различные типы Т-хелперов (Th) и участвовать в процессах гуморального иммунного ответа, синтезируя IFN- γ , IL-2, TNF- α и активируя В-лимфоциты [32].

Зоны поражения на коже и слизистых оболочках, вызываемые ВПГ, инфильтрированы макрофагами и CD4+ и CD8+Т-лимфоцитами, которые секретируют цитокины [7]. В интерфероновом и цитокиновом статусе при рецидивирующей герпетической

инфекции регистрируют снижение продукции стимулированного ИФН- γ , что свидетельствует об истощении механизмов противовирусной защиты, и тенденцию к гиперпродукции ИЛ-4, свидетельствующую о наличии Th2-иммунного ответа, который при герпетической инфекции является неполноценным [3]. Полагают, что частота рецидивов заболевания и продолжительность острой фазы связана со степенью снижения синтеза лимфоцитами ИФН- γ и цитотоксичности NK-клеток: выявлена прямая корреляция между глубиной нарушений системы ИФН и цитотоксичности NK-лимфоцитов и частотой рецидивов заболевания. Показано, что у пациентов с редкими рецидивами (1–2 раза в год) и у части пациентов с умеренной частотой обострений (до 3–5 раз в год) нарушения иммунитета носят транзиторный характер. Глубокие изменения иммунной системы, соответствующие вторичному иммунодефицитному состоянию, наблюдаются при частых манифестациях ВПГ (6–10 раз в год и более).

Роль гуморального иммунитета при защите от вируса герпеса неоднозначна. Активация гуморального иммунитета, по всей видимости, связана с подавлением вирусспецифическими антителами выхода вируса в окружающую среду, что ограничивает распространение вируса. Агломерация вирионов и их опсонизация способствуют ускорению фагоцитоза, стимуляции выработки интерферонов. Защитное действие антител также связано с активацией комплемент-опосредованного лизиса и антителозависимой клеточной цитотоксичности в отношении инфицированных клеток. Однако, даже при значительном содержании специфических антител в крови и в слюне, реактивация вируса простого герпеса может приводить к рецидиву заболевания.

Кроме того, предполагается целый ряд механизмов избегания иммунного контроля над герпес-вирусами. Одним из них является персистенция вирусов в тканях, не экспрессирующих на своей поверхности молекулы HLA I класса и в норме анатомически защищенных от интервенции и репродукции вирусов. Основным таким резервуаром герпетической инфекции служат нейроны регионарных ганглиев чувствительных нервов, в которых вирус сохраняется в форме субвирусных структур; при инфицировании В-лимфоцитов (характерно для ЭБВ) вирус реплицируется лишь в небольшом количестве клеток, а в остальных находится в латентном состоянии. На ранних этапах возможно инфицирование T- и NK-лимфоцитов с развитием хронической инфекции с персистенцией вируса в лимфоцитах на протяжении всей жизни, что может стать одной из причин рецидивов заболевания.

Способом уклонения герпес-вирусов от факторов иммунной защиты является и вирусиндуцированное подавление интерферогенеза. Показано, что у пациентов с герпес-вирусной инфекцией на фоне высоких титров специфических иммуноглобулинов были снижены показатели IFN 1-го и 2-го типа [7]. У пациентов с хронической герпетической инфекцией отмечено также снижение активности натуральных киллеров и антителозависимой клеточной цитотоксичности, уменьшено абсолютное число и снижена активность T-лимфоцитов (CD3+ и CD4+ клеток), нейтрофилов. Эти факты служат основанием того, что у пациентов, страдающих рецидивирующими ГВИ, имеется специфический иммунодефицит, в основе которого лежит уникальная способность активных и реплицирующихся вирусов герпеса вырабатывать белки, блокирующие рецепторы классов I и II системы HLA (HLA-DR и др.), что приводит к нарушению каскада передач сигналов пролиферации и дифференцировки во всей системе специфического иммунного ответа.



В целом сформировано мнение, что у пациентов с хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией имеет место комбинированный вторичный иммунодефицит с нарушением в Т- и/или В-клеточном звене иммунной системы, угнетением функциональной активности NK-лимфоцитов и клеток моноцитарно-макрофагального ряда. Поэтому при хронической герпетической инфекции иммунный ответ оказывается либо количественно и качественно незавершенным, либо недостаточно специфичным.

Патогенез инфекции SARS-CoV-2

Следует признать, что иммунопатологические изменения при коронавирусной инфекции являются определяющими как в острой фазе заболевания, так и в постковидный период. Несмотря на значительное количество работ, посвященных иммунопатогенезу инфекции [1, 8, 14, 38, 71], многое остается неясным.

Реакции врожденного и адаптивного иммунитета при развитии инфекции SARS-CoV-2 сходны с таковыми при герпес-вирусной инфекции. Однако особенностью коронавирусной инфекции является (в силу врожденных особенностей и других, до конца неясных факторов) неконтролируемый выброс провоспалительных цитокинов, что приводит к гипериммунной реакции (так называемый цитокиновый шторм), что с клинической точки зрения наиболее опасно в острую фазу болезни, поскольку у части пациентов происходит развитие мультисистемного воспаления и поражение отдельных органов и систем [4, 5].

Для SARS-CoV-2 характерна активация Th1/Th17, которые могут вырабатывать цитокины IL-1, IL-6, TNF- α , которые способствуют активации и рекрутированию других иммунных клеток – нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток и NK-клеток, что приводит к повреждению тканей за счет усиления отсроченного воспалительного ответа. В целом у пациентов с COVID-19 имеет место тенденция к выраженному снижению общего количества В- и Т-лимфоцитов, NK-клеток в крови. При этом функция CD4+, CD8+ Т- и NK-клеток остается в пределах нормы независимо от тяжести состояния пациентов. Увеличивается доля наивных Т-лимфоцитов (CD3+CD4+CD45RA+), а доля Т-хелперов памяти (CD3+CD4+CD45RO+) снижается. Доля цитотоксических Т-лимфоцитов-супрессоров (CD3+CD8+CD28+) в тяжелых случаях снижается, при этом существенного субпопуляционного различия среди активированных Т-клеток (CD3+HLA-DR+) и Т-клеток-супрессоров (CD3+CD8+HLA-DR+) не выявлено. У пациентов с COVID-19 отмечено снижение и регуляторных Т-клеток (CD3+CD4+CD25+CD127low+). Эта тенденция распространялась как на наивные (CD45RA+CD3+CD4+CD25+CD127low+), так и индуцированные клетки (CD45RO+CD3+CD4+CD25+CD127low+). Таким образом, можно полагать, что SARS-CoV-2 поражает преимущественно Т-лимфоциты. Баланс между наивными CD4+ Т-лимфоцитами и Т-клетками памяти играет существенную роль для формирования эффективного клеточного иммунного ответа [2, 65].

Гуморальный иммунный ответ характеризуется появлением вирусспецифических антител класса IgM и IgG. Уровни анти-SARS-CoV-2 IgM и IgG постепенно увеличиваются, причем IgM обнаруживается уже через 3–6 дней после заражения, а пик концентрации достигается в период 14–21 недели. SARS-CoV-2-специфические IgM могут присутствовать в сыворотке крови через один месяц после заражения. Описано, что SARS-CoV-2-специфические IgG-антитела могут выявляться в сыворотке

уже через четыре дня после заражения, а пик достигается через 10–18 дней. По-видимому, нет корреляции между наличием сероконверсии и возрастом, полом или временем госпитализации пациентов. Интересно, что не выявлено связи и между уровнем нейтрализующих антител и тяжестью заболевания. Более того, обсуждается вопрос так называемого антителозависимого усиления цитотоксичности; при этом происходит поглощение клетками иммунных комплексов, которые образуются из вирусных частиц и антител посредством их связывания с Fc-рецепторами. Это может обеспечить постоянную репликацию вируса в иммунных клетках, а также поддерживать воспалительные реакции, опосредованные иммунными комплексами. Последние вызывают повреждение тканей и органов, в частности приводят к развитию респираторного дистресс-синдрома. Гистологические исследования тканевых срезов показали инфильтрацию стенок сосудов моноцитами и лимфоцитами и повреждения, опосредованные иммунными комплексами и являющиеся причиной развития в том числе геморрагических васкулитов.

При анализе более 100 параметров иммунной системы у 57 пациентов с коронавирусной инфекцией различной степени тяжести была выявлена лимфопения за счет прежде всего снижения содержания Т-клеток и NK-клеток, причем дефицит был более выражен у более тяжелых пациентов [2, 12, 53]. Вместе с тем на фоне истощения Т-лимфоцитов отмечается повышение числа активированных Т-лимфоцитов, что имело негативную корреляционную связь с тяжестью инфекции SARS-CoV-2.

Важным отличием инфекции SARS-CoV-2 от классических вирусных инфекций является выраженная активация миелоидного звена, что удивительным образом сближает коронавирусную инфекцию с бактериальной. В целом при коронавирусной инфекции количество NK-, Т- и В-лимфоцитов снижается при одновременном увеличении числа моноцитов и нейтрофилов и повышении концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, TNF- α), причем этот дисбаланс возрастает по мере утяжеления состояния. Эти наблюдения подтверждаются другими авторами [75]: уровни субпопуляций лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ и CD16/56+) снижаются в течение первой недели от начала заболевания, достигая минимума в течение второй недели. В дальнейшем, к пятой неделе от начала заболевания, уровни нормализуются, но остаются ниже показателей здорового контроля. Наиболее значима динамика CD3+, CD4+ и CD8+, которая связана с прогрессированием и тяжестью заболевания, а также с прогнозом у пациентов с COVID-19. Выраженное снижение CD8+ лимфоцитов коррелирует с неблагоприятным прогнозом болезни [70].

У пациентов с длительной госпитализацией уровень В-лимфоцитов и CD4+ лимфоцитов не достиг восстановления в процессе выздоровления; при этом уровень CD8+ лимфоцитов увеличивался. После выздоровления CD4+ и CD8+ демонстрировали повышенное содержание Granzyme B, сериновой протеиназы, участвующей в реализации эффектов Т-цитотоксических и естественных киллеров [45, 67]. Th1 и CD8+ рекрутируются в периферическую кровь в течение длительного времени после выздоровления. Показано, что при тяжелой коронавирусной инфекции имеет место подавление дифференцировки наивных Т-клеток в эффекторные Т-клетки как результат нарушения функций адаптивного иммунитета. Периферические CD4+ и CD8+ двойные положительные Т-клетки были значительно снижены при тяжелых проявлениях заболевания и могут быть полезным маркером для прогнозирования тяжести заболевания [34].



Guang Yang с соавт. [28] изучили иммунный статус 66 пациентов с COVID-19 легкой, средней степени тяжести и тяжелых/критических. Нейтрофилы, соотношение нейтрофилы/лимфоциты и соотношение CD4+/CD8+ в тяжелой/критической группе были значительно выше по сравнению с легкой и средней степенью тяжести. Разницы между средней и легкой группами не отмечено. Лимфоциты, абсолютное количество CD4+ и CD8+ в тяжелой/критической группе были значительно ниже по сравнению с легкой и средней степенью; не было существенной разницы между средней и легкой группами [28].

Другие исследования [13] подтверждают эти данные; более того, повышение уровня смертности имело место при критическом снижении CD8+ лимфоцитов (на 20% и более) и CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мл. На нарушение функций адаптивного иммунитета (гранулоцитов, базофилов и эозинофилов) указывают авторы обзора [21].

В целом складывается впечатление (см. обзор [70]), что снижение CD3, CD4, CD8, лейкопения – предиктор механической вентиляции. Результаты [74] показывают, что лимфопения у пациентов с COVID-19 развивалась в основном за счет снижения CD4+ Т-лимфоцитов и снижения соотношения CD4+/CD8+. Снижение числа CD4+ Т-лимфоцитов и повышенные уровни TNF-α и IL-6 коррелировали с тяжестью течения COVID-19.

Полагают [11], что иммуносупрессивные клетки, в том числе Т-регуляторные клетки (Treg) и супрессорные клетки миелоидного происхождения, являются ключевыми игроками в иммунологической толерантности и иммунорегуляции. Treg-клетки могут нарушать защитную функцию CD8+ Т-лимфоцитов против вирусных инфекций. У пациентов с COVID-19 большинство исследований сообщили о снижении, в то время как несколько других исследований обнаружили повышение уровня Treg. Более того, Treg-клетки играют двойную роль в зависимости от разных стадий заболевания COVID-19. На ранних стадиях COVID-19 Treg-клетки играют решающую роль в снижении противовирусного иммунитета. С другой стороны, на поздних стадиях Treg-клетки уменьшают вызванное воспалением поражение органов. Следовательно, ингибирование Treg-клеток на ранних стадиях и их экспансия на поздних стадиях потенциально могут улучшить клинические результаты. При вирусных инфекциях уровни миелоидных супрессорных клеток значительно повышены, и они могут подавлять активность Т-клеток [29]. Единого мнения по поводу того, имеет ли это расширение патогенные или защитные эффекты у пациентов с COVID-19, нет [11, 58].

Показано, что выздоровление пациентов сопровождается повышением числа лейкоцитов, Т-клеток, CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток, CD38+ лимфоцитов, CD3+HLA-DR+ лимфоцитов. Не было статистически значимой разницы в соотношении CD4+/CD8+, В-клетках, лимфоцитах FOXP3+Treg. У пациентов с неблагоприятным исходом тенденции были противоположными [56].

Постковидный синдром

Постковидный синдром характеризуется мультиорганностью проявлений, что связано с персистенцией вируса SARS-CoV-2 практически во всех тканях человеческого организма: головной мозг, гипофиз, пищевод, щитовидная железа, сердце, молочная железа, легкие, почки, надпочечники, предстательная железа, нервная ткань, жировая ткань, кровеносные сосуды, яичники, матка [51]: в частности, обсуждая

полиорганность проявлений указанного синдрома, авторы приводят данные о том, что у здорового человека в образцах 51 типа тканей (в частности головного мозга, щитовидной железы, жировой ткани и т. д.) было идентифицировано 39 типов вирусов (все герпес-вирусы, вирусы гепатита С, папилломавирусы и др.). Все они находятся в «спящем» состоянии, их активация прямо коррелирует с экспрессией генов хозяина, в частности генов иммунной системы. Для активации вирусов герпеса важную роль играет система интерферона, снижение активности которого и/или дисрегуляция обуславливает наличие клинических проявлений. Нарушение системы интерферона является важнейшей особенностью инфекции SARS-CoV-2.

Авторы [57] изучили транскрипционные, клеточные и серологические показатели иммунной системы у 69 пациентов с коронавирусной инфекцией через 12, 16 и 24 недели после начала заболевания. Уровни IgG-антител к спайковому (S) белку и к рецептор-связывающему домену S-белка были стабильными до 24 недель от начала болезни и коррелировали с тяжестью COVID-19. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови показало значительные различия в показателях врожденного иммунитета (NK cells, LD neutrophils, CXCR3+ monocytes) и адаптивного иммунитета (T helper, T follicular helper, and regulatory T cells) по сравнению со здоровым контролем, причем эти различия были наиболее выражены в период 12 и 16 недель после начала заболевания. Авторы указывают, что результаты у различных авторов могут носить противоречивый характер, что может быть связано с трудностью стандартизации времени отбора проб; однако в целом можно полагать, что лимфопения при остром течении заболевания сменяется к 12-й, 16-й неделе повышением числа моноцитов, В-лимфоцитов, NK-клеток, гранулоцитов, CD56+ лимфоцитов.

Таким образом, изменения иммунной системы при инфекции SARS-CoV-2 характеризуются преимущественно угнетением клеточного иммунитета. Отсюда можно предположить, что иммунные нарушения у пациентов в постковидный период могут характеризоваться повышенным риском развития аутоиммунной патологии [18, 55, 59], снижением противоопухолевого иммунитета [31], развитием иммунодефицитного состояния [63, 66]. В последнем случае на фоне снижения CD4-, CD8-лимфоцитов следует ожидать повышенной чувствительности пациента в постковидном периоде к вирусным инфекциям.

Возможно, выраженность цитокинового шторма определяет дальнейшее развитие постковидного синдрома [4, 74]: снижение уровня субпопуляций, преимущественно CD4+ и NK cells, взаимодействующих с провоспалительными цитокинами (повышение уровней ИЛ-6 и ИЛ-10).

При обследовании субпопуляций клеток и цитокинов у пациентов через 2 недели после выздоровления обнаружено, что у большинства пациентов после выздоровления уровни общих лимфоцитов (66,67%), CD3+ Т-клеток (54,55%), CD4+ Т-клеток (54,55%), CD8+ Т-клеток (81,82%), CD19+ В-клеток (69,70%) и CD56+ NK-клеток (51,52%) оставались ниже нормы, тогда как у большинства пациентов были нормальные уровни ИЛ-2 (100%), ИЛ-4 (80,88%), ИЛ-6 (79,41%), ИЛ-10 (98,53%), ФНО-α (89,71%), IFN-γ (100%) и ИЛ-17 (97,06%). По сравнению со здоровым контролем, у пациентов через две недели после выздоровления было значительно меньше абсолютное количество общих лимфоцитов, CD3+ Т-клеток, CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток, CD19+ В-клеток и CD56+ NK-клеток, а также наблюдались значительно более высокие уровни ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, TNF-α, IFN-γ и ИЛ-17. Среди пациентов после выздоровления



Т-клетки, особенно CD4+ Т-клетки, положительно коррелировали с количеством CD19+ В-клеток. Кроме того, содержание CD8+ Т-клеток положительно коррелирует с CD4+ Т-клетками и уровнями IL-2, а уровень IL-6 положительно коррелировал с TNF-α и IFN-γ. Эти корреляции не наблюдались в группе здорового контроля. Анализ кривой ROC показал, что снижение субпопуляций лимфоцитов и увеличение уровня цитокинов после выздоровления являются независимыми предикторами эффективности реабилитации. Эти данные свидетельствуют о том, что иммунная система постепенно выздоравливает после заражения COVID-19; однако устойчивый гипервоспалительный ответ в течение более 14 дней свидетельствует о необходимости продолжения медицинского наблюдения после выписки из стационара [30].

В одном из исследований [76] выдвигается концепция, что именно реактивация «молчащих» герпес-вирусов в тканях человека может быть важным механизмом развития постковидного синдрома. Авторы проследили 88 пациентов с постковидным синдромом через 1–4 месяца после микробиологического выздоровления; у 68 (72,3%) обнаружена ДНК EBV (43%), CMV (0%), HHV6 (25%), EBV + HHV6 (32%) в слюне, крови, эпителии ротоглотки, у 20 (27,7%) – ДНК герпес-вирусов не обнаружена. Группа пациентов с постковидом и реактивированными герпес-вирусами характеризовалась несколько более тяжелым течением болезни, в частности более длительным лихорадочным периодом.

Активация герпеса при ковидной инфекции

Следует обратить внимание на то, что связь коронавирусной и герпес-вирусной инфекций обсуждается преимущественно на уровне клинических случаев [33]. Так, в работе [52] приведено 16 ссылок на исследования герпес-вирусной инфекции при COVID-19, причем 14 из них – описание клинических случаев.

Анализ данных литературы по базам данных PubMed и Scopus в период до 20 мая 2021 года [61] показал возможную связь COVID-19 с активацией опоясывающего герпеса. Авторы нашли 29 статей, в которых приведено описание 29 иммунокомпетентных пациентов с опоясывающим герпесом на фоне инфекции COVID-19. Фактором риска явились возраст, лимфоцитопения и выраженность нарушений в Т-клеточном звене иммунитета, вызванном коронавирусной инфекцией. Возможно [72], это обусловлено снижением уровня как общего числа лимфоцитов, так и отдельных субпопуляций лимфоцитов при COVID-19: CD4+Т-л, CD8+Т-л, В-л, NK-клетки, а также известно, что у пациентов с опоясывающим герпесом количество данных клеток существенно ниже, чем в контрольной группе [73].

Сходные данные получены и другими авторами [24]: лимфопения, снижение CD4+ Т-лимфоцитов, CD8+ Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, NK-клеток являются факторами риска реактивации инфекции Herpes zoster. Возможные механизмы иммунодефицита могут быть связаны с прямым инфицированием лимфоцитов вирусом SARS-CoV-2, повышением уровня цитокинов (фактор некроза опухоли α, ИЛ-6), которые приводят к апоптозу, лактоацидозу, тормозящим пролиферацию лимфоцитов. Авторы полагают, что реактивация герпес-вирусов у пациентов с коронавирусной инфекцией, особенно пожилого возраста, может быть фактором риска неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции. Иммунный механизм рассматривается как один из 4 механизмов реактивации герпеса [63].

В качестве второго механизма рассматривается прямое воздействие COVID-19 на нейроны. Нейротропный механизм обусловлен способностью SARS-CoV-2 связываться с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), экспрессированным на нейронах и глиальных клетках, объясняет неврологические проявления, связанные с COVID-19, такие как потеря вкуса, запаха, головная боль, головокружение, менингит, цереброваскулярное заболевание и острый синдром Гийена – Барре. Третий механизм – психологический стресс – классический механизм реактивации герпетической инфекции, четвертый – лихорадка, связанная с COVID-19, которая сама по себе является триггером герпетической инфекции.

Jungang Chen с соавт. [19] в 2022 г. представили обзор, в котором проанализирована возможная связь между герпетической инфекцией и COVID-19. Авторы указывают, что, с одной стороны, появляется все больше данных о роли инфекции SARS-CoV-2, лечения COVID-19 и вакцинации в реактивации вирусов герпеса человека. С другой стороны, большинство работ основаны на клинических или ретроспективных исследованиях, поэтому основные механизмы остаются в значительной степени неясными. Авторы предполагают, что, вероятно, задействовано несколько возможных механизмов. Во-первых, прямые эффекты, когда транскрипты или белки SARS-CoV-2 могут напрямую индуцировать вирусы герпеса, взаимодействуя с элементами герпес-вируса или регулирующими факторами хозяина, участвующими в связанных с реактивацией клеточных сигнальных путях. Во-вторых, в основе цитокинового шторма, который определяет тяжесть состояния пациента при инфекции SARS-CoV-2, лежит увеличение концентрации ряда цитокинов/хемокинов (в частности IL-6 и TNF- α), что может вызывать реактивацию вируса герпеса. В-третьих, иммуносупрессия у пациентов с COVID-19 может способствовать реактивации герпес-вируса. Инфекция SARS-CoV-2 приводит к лимфопении, особенно у тяжелых пациентов с COVID-19, что является результатом гипервоспаления, исходящего Т-клетки и вирус, заражающий Т-клетки, чтобы вмешаться с экспансией Т-клеток. Значительная потеря NK и CD8+ Т-клеток может вызывать герпес-вирусные инфекции и реактивацию. В-четвертых, пандемия вызывает психологические стрессы, которые могут способствовать реактивации герпес-вирусов. COVID-19 приводит к психологическим расстройствам, включая стресс, тревогу и депрессию (29,6%, 31,9% и 33,7% у пациентов с COVID-19 соответственно) [19].

Franceschini E. с соавт. [27] проанализировали 70 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, с вирусной пневмонией тяжелого течения, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии в университетской клинике г. Модена (Италия) в период апрель – май 2020 г. Исследователи дважды в неделю брали анализ ПЦР на вирус ВПГ-1. У 21 (30%) выявили виремию; из них 13 (62%) имели клинические проявления герпетической инфекции (кожно-слизистые формы, энцефалит, гепатит). При анализе клинико-лабораторных данных пациентов авторы обнаружили, что у пациентов с реактивацией вирусной инфекции были достоверно выше частота применения кортикостероидов, нахождения на механической вентиляции легких, повышенный уровень лактатдегидрогеназы, что позволило авторам рассматривать эти показатели как факторы риска реактивации ВПГ-1. Интересно, что применение тоцилизумаба, в отличие от применения кортикостероидов, не ассоциируется с реактивацией вируса. Кумулятивное число случаев возрастало с 10-го дня пребывания пациента в отделении интенсивной терапии, что послужило обоснованием профилактического применения противовирусных средств в группах риска.



Представляет интерес исследование [52], в котором авторы рассматривают возможные механизмы реактивации герпетической инфекции при COVID-19, проводя аналогии между психологическим стрессом, что является классическим триггером реактивации герпес-вирусной инфекции, и «иммунологическим стрессом», вызываемым дисрегуляцией нейтрофилов, NK-клеток, Т-лимфоцитов, к которой приводит коронавирусная инфекция.

При сравнении числа случаев Herpes Zoster в бразильской популяции в период до пандемии (2017–2019 гг.) с данными 2020 г. выявлено увеличение числа случаев, что соответствовало дополнительно 10,7 нового случая на миллион жителей, что, по мнению авторов, предполагает корреляцию между этими заболеваниями [41]. В период август – октябрь 2020 г. Shanshal M. с соавт. [62] установили, что среди 80 пациентов с верифицированной инфекцией SARS-CoV-2 у 28 (35%) доказан по меньшей мере 1 эпизод обострения герпетической инфекции (вирус простого герпеса). Интересно, что у 18 (из 28, 64,29%) имели место рецидивы герпеса и до инфицирования COVID-19, в то время как у 10 (35,71%) имела место первая атака герпетической инфекции.

В исследовании [42] авторы сравнили заболеваемость герпес Зостер у лиц в возрасте ≥ 50 лет с диагнозом COVID-19 и у тех, у кого никогда не диагностировали COVID-19. Использованы базы данных системы здравоохранения США в период пандемии. Выборки были стандартизированы в соотношении 1:4 по возрасту, полу, наличию факторов риска развития герпеса и уровню затрат на здравоохранение. У лиц с диагнозом COVID-19 риск развития герпеса Зостер был на 15% выше, чем у пациентов без COVID-19, причем риск активации герпеса Зостер был еще выше (21%) после госпитализации по поводу COVID-19.

Pierre Le Balc'h с соавт. [17] среди 38 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, находящихся на ИВЛ, у 18 (47%) выявили реактивацию вируса простого герпеса и/или цитомегаловируса, что существенно чаще, чем у пациентов в таких же условиях в докоронавирусную эпоху. Этот феномен авторы связывают с вирусиндуцированной иммуносупрессией, о которой свидетельствует лимфопения. Авторы не получили четких доказательств, что реактивация герпес-вирусной инфекции не ухудшает исходы ИВЛ и не увеличивает длительность пребывания пациента в отделении интенсивной терапии.

Вместе с тем распространенность вируса простого герпеса (подтвержденная методом ПЦР) у госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 2,81% против 0,77% в среднем по госпиталю (отношение шансов – 5,27). Распространенность варицелла зостер у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 составила 1,8% против 0,43% в среднем по госпиталю (отношение шансов – 5,26) [35]. Показано [43], что реактивация вируса простого герпеса существенно утяжеляет течение инфекции SARS-CoV-2 и повышает риск неблагоприятного исхода.

Клинический случай обострения герпетической инфекции с поражением слизистой полости рта у пациента с инфекцией SARS-CoV-2 описан авторами [60], причем развитие инфекции наблюдалось через 10 дней после появления симптомов COVID-19, что близко к данным других авторов [16, 20]. Испанские исследователи описали 3 клинических случая активации герпетической инфекции у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции [42]. Mohamed L. Elsaie с соавт. [25]

описали два случая заражения COVID у пациентов, которые впервые обратились с опоясывающим герпесом. Авторы предполагают, что клиническую картину герпеса в период пандемии SARS-CoV-2 даже у пациентов с легкими или предположительными симптомами со стороны верхних дыхательных путей в анамнезе следует рассматривать как признак недавней субклинической инфекции SARS-CoV-2. Польские авторы указывают на связь активации герпес-вирусной инфекции с COVID-19 [37], причем активация герпеса у пациента может позволить заподозрить у него наличие инфекции SARS-CoV-2.

Вакцинация

Среди более 1,5 миллиона американцев, получивших дозу mRNA вакцины, в течение 28 дней после вакцинации реактивация варицелла зостер выявлена у 0,1%, причем различия с контрольной группой отсутствовали [47]. Monastirli A. с соавт. [46] описали 7 случаев первой реактивации герпес-вирусной инфекции после вакцинации mRNA вакциной; 4 человека после первой вакцины, 3 – после второй инъекции. Появление герпеса после первой инъекции не повлияло на эффективность второй инъекции. Описано развитие офтальмогерпеса [54] спустя 1 неделю после вакцинации против COVID-19 (AstraZeneca). На неубедительную связь между коронавирусной инфекцией и активацией герпес-вирусной инфекции указывают Tejada Cifuentes с соавт. [69].

Американские дерматологи проанализировали кожные проявления после вакцинации Moderna и Pfizer-BioNTech с декабря 2020 г. по апрель 2021 г. [26]. Авторы отметили около 700 случаев поствакцинальных кожных проявлений, среди которых 40 представляли собой активацию герпес-вирусной инфекции – варицелла зостер (35 человек) и вируса простого герпеса (5), причем у 77% обострение имело место после первой дозы вакцины. Симптомы развивались в среднем через 7 дней от момента введения вакцины. Авторы [40] сообщают о 3 случаях развития офтальмогерпеса через 2 недели после применения mRNA COVID-19 вакцины Pfizer/BioNTech.

В работе [23] сообщили о результатах поиска в базах PubMed и Embase в период до августа 2021 г. по ключевым словам «Shingles» (опоясывающий лишай), «Herpes zoster», «Varicella zoster», «COVID-19», «Vaccine», «SARS-CoV-2»; найдено 14 статей с описанием 54 случаев опоясывающего лишая среди 27 мужчин и 27 женщин в разных странах мира: США, Ливан, Турция, Греция, Италия, Индия, Израиль, Финляндия, Тайвань, Испания, Португалия.

Среди данной группы пациентов были случаи с известными факторами риска опоясывающего герпеса, которые включали возраст более 50 лет, иммунологические нарушения, хронические заболевания, нарушение обмена веществ, злокачественное новообразование и психическое расстройство. Средний период между развитием опоясывающего герпеса и вакцинацией против COVID-19 составил 7,64 дня (1–3 недели). В 86,27% случаев активация герпеса была зарегистрирована после введения мРНК-вакцины. У 36 пациентов (36/45 (80%)) развился опоясывающий герпес после первичной дозы вакцины против COVID-19. Авторы указывают, что однозначная связь не установлена, но возможна ассоциация между вакциной COVID-19 и опоясывающим лишаем.



Гроприносин (инозин пранобекс)

Гроприносин [68] зарегистрирован в Европейском союзе. Гроприносин (инозин пранобекс) обладает противовирусным и иммуностимулирующим эффектами, активирует внутриклеточный синтез белка в иммунокомпетентных клетках, а также подавляет синтез РНК вируса. Показано, что основной точкой приложения инозина пранобекса является клеточный иммунный ответ. Инозин пранобекс повышает уровни ИЛ-2, интерферонов, одновременно снижая уровни противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [39, 44, 50]. В эксперименте лекарственные препараты на основе инозина пранобекса (группа иммуномодуляторов синтетического происхождения) оказывали активирующее действие на дендритные клетки и В-клетки, что проявлялось в усилении экспрессии молекул CD205, HLA-DR и продукции ИЛ-12 [6]. Последний феномен может оказаться благоприятным в постковидном периоде. Препарат стимулирует созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов. Кроме того, показано увеличение числа NK-клеток [10]. Гроприносин оказался эффективным при лечении инфекций, вызванных вирусами гриппа, герпеса, цитомегаловирусом, папилломавирусом и др. [15, 64]. Представленные факты открывают перспективы использования инозина пранобекса у пациентов с постковидным синдромом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abakushina E. Immunological Aspects of Coronavirus Disease Caused by SARS-COV-2. *Genes & Cells*. 2020;XV(3):14–21. doi: 10.23868/202011002. (in Russian)
2. Bobrukevich D., Antonevich N., Goncharov A., Rynda E., Timokhina O., Minich Ya., Golovach E., Dotsenko M., Dotsenko E. Characteristics of the state of the immune system in patients with pneumonia associated with COVID-19. *Science and innovation*. 2022;2:24–35. Available at: <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2022-2-24-35>. (in Russian)
3. Vikulov G. Immunological aspects of herpesvirus infections. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2015;14(5):104–116. Available at: <https://doi.org/10.17116/klinderma2015145104-114>. (in Russian)
4. Dotsenko E., Dotsenko M. Postcovid syndrome. *Recipe*. 2021;24(4):5–21. (in Russian)
5. Dotsenko E., Sholkova M., Gutsalyuk I., Dotsenko M., Abushenko V., Talan N. Cytokine storm in COVID-19 coronavirus infection: experience with tolicizumab. *Recipe*. 2021;24(4):234–244. (in Russian)
6. Duzh E., Goncharov A. Evaluation of in vitro immunomodulatory properties of biologically active substances and medicines. *Bulletin of the National Academy of Sciences of Belarus. Ser. biyal. navuk*. 2019;16(2):234–243. Available at: <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-2-234-243> (in Russian)
7. Kambachokova Z. State of cellular and humoral immunity in patients with recurrent genital herpes. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2012;7(1):46–49. (in Russian)
8. Mitkovskaya N., Karpov I., Arutyunov G., Grigorenko E., Ruzanov D., Statkevich T., Tarlovskaya E. Coronavirus infection COVID-19 (review of international scientific evidence). *Urgent Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2020;4(1):784–815. (in Russian)
9. Ryumin A., Sobchak D., Otmakhova I., Saburova O. Neurological manifestations of reactivation of the herpes zoster virus. *Journal of Infectology*. 2022;14(1):31–42. doi: 10.22625/2072-6732-2022-14-1-31-42. (in Russian)
10. Ahmed R., Newman A., O'Daly J. Inosine Acedoben Dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: A clinical trial supporting anti-viral indications. *International Immunopharmacology*. 2017;42:108–114. doi: 10.1016/j.intimp.2016.11.023.
11. Alsalman A., Al-Mterin M.A., Elkord E. Role of T Regulatory Cells and Myeloid-Derived Suppressor Cells in COVID-19. *J Immunol Res*. 2022;2022:5545319. doi: 10.1155/2022/5545319.
12. Antonevich N., Hancharou A., Rynda A., Dotsenko M., Dotsenko E., Halavach A., Timohina O., Minich Y., Babrukevich D., Dubuske L. Immune Predictors of Death versus Survival in COVID-19 ICU Pneumonia Patients on Mechanical Ventilators. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;147(2), AB38. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.172>
13. Ashrafi F., Nematollahi P., Salmasi M., Hedayat A., Amra B. Association of lymphocyte subsets with mortality in severe COVID-19 pneumonia patients. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(11):e24046. doi: 10.1002/jcla.24046. Epub 2021 Oct 9.
14. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75(7):1564–1581. doi: 10.1111/all.14364.
15. Beran J., Šalapová E., Špajdel M. on behalf of the Isoprinosine Study (EWO ISO-2014/1) Team BMC. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, doubleblind study. *Infectious Diseases*. 2016;16:648. doi: 10.1186/s12879-016-1965-5.
16. Bhavsar A., Lonnet G., Wang C., Chatzikonstantinidou K., Parikh R., Brabant Y., Servotte N., Shi M., Widenmaier R., Aris E. Increased Risk of Herpes Zoster in Adults ≥50 Years Old Diagnosed With COVID-19 in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(5):ofac118. doi: 10.1093/ofid/ofac118.

17. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24:530. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03252-3>
18. Cañas C.A. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypotheses*. 2020;145:110345. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110345.
19. Chen J, Song J, Dai L, Post S.R., Qin Z. SARS-CoV-2 infection and lytic reactivation of herpesviruses: A potential threat in the postpandemic era? *J Med Virol*. 2022;94(11):5103–5111. doi: 10.1002/jmv.27994. Epub 2022 Jul 22.
20. Christine E. de Guia, Ivy S. Cagulada, Jonella Jean F. Nicolas, Cecilia R. Rosete, Czarina P. Chavez. Herpes zoster after COVID-19 vaccination: A case series. *J Phil Dermatol Soc*. 2021;30; Issue 2:79–82.
21. Codd A.S., Hanna S.J., Compeer E.B., Richter F.C., Pring E.J., Gea-Mallorquí E, Borsa M., Moon O.R., Scourfield D.O.; Oxford-Cardiff COVID-19 Literature Consortium, Gallimore AM, Milicic A. Neutrophilia, lymphopenia and myeloid dysfunction: a living review of the quantitative changes to innate and adaptive immune cells which define COVID-19 pathology. *Oxf Open Immunol*. 2021;2(1):iqab016. doi: 10.1093/oxfimm/iqab016.
22. Dai X., Zhou Z.H. Structure of the herpes simplex virus 1 capsid with associated tegument protein complexes. *Science*. 2018;360:7298.
23. Desai H.D., Sharma K., Shah A., Patoliya J., Patil A., Hooshanginezhad Z., Grabbe S., Goldust M. Can SARS-CoV-2 vaccine increase the risk of reactivation of Varicella zoster? A systematic review. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(11):3350–3361. doi: 10.1111/jocd.14521.
24. Diez-Domingo J., Parikh R., Bhavsar A.B. Can COVID-19 Increase the Risk of Herpes Zoster? A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11:1119–1126. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00549-1>.
25. Elsaie M.L., Youssef E.A., Nada H.A. Herpes zoster might be an indicator for latent COVID 19 infection. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13666. doi: 10.1111/dth.13666. Epub 2020 Jun 11.
26. Fathy R.A., McMahon D.E., Lee C., Chamberlin G.C., Rosenbach M., Lipoff J.B., Tyagi A., Desai S.R., French L.E., Lim H.W., Thiers B.H., Hruza G.J., Fassett M., Fox L.P., Greenberg H.L., Blumenthal K., Freeman E.E. Varicella-zoster and herpes simplex virus reactivation post-COVID-19 vaccination: a review of 40 cases in an International Dermatology Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(1):e6–e9. doi: 10.1111/jdv.17646. Epub 2021 Oct 5.
27. Franceschini E., Cozzi-Lepri A., Santoro A., Bacca E., Lancellotti G., Menozzi M., Gennari W., Meschiari M., Bedini A., Orlando G., Puzzolante C., Digaetano M., Milic J., Codeluppi M., Pecorari M., Carli F., Cuomo G., Alfano G., Corradi L., Tonelli R., De Maria N., Busani S., Biagioni E., Coloretto L., Guaraldi G., Sarti M., Luppi M., Cini E., Girardis M., Gyssens I.C., Mussini C. Herpes Simplex Virus Re-Activation in Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia: A Prospective, Observational Study. *Microorganisms*. 2021;9(9):1896. doi: 10.3390/microorganisms9091896.
28. Guang Yang, Fan Feng, Xue Li, Tian Zhang, Xiang Li, Boan Li Changes of lymphocyte subsets in patients with COVID-19 and clinical significance: a case-control observational study. *Journal of Bio-X Research*. 2021;4:36–39. Available at: <http://dx.doi.org/10.1097/JBR.0000000000000089>
29. Hancharou A., Rynda A., Minich Y., Antonevich N., Timohina O., Halavach A., Babrukevich D., Dotsenko M., Dotsenko E., Dubuske L. Blood Dendritic Cells, Monocytes and Myeloid-derived Suppressor Cells in Patients with COVID-19 Associated Pneumonia. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;147(2), AB39. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.173>
30. Hasichaolu, Zhang X., Li X., Li X., Li D. Circulating Cytokines and Lymphocyte Subsets in Patients Who Have Recovered from COVID-19. *Biomed Res Int*. 2020;7570981. doi: 10.1155/2020/7570981.
31. Jyotsana N., King M.R. The Impact of COVID-19 on Cancer Risk and Treatment. *Cell Mol Bioeng*. 2020;13(4):285–291. doi: 10.1007/s12195-020-00630-3.
32. Heldwein E.E. Up close with herpesviruses. *Science*. 2018;360:34–35.
33. Hidayati A.N., Purnamasari I., Hartanto F., Thendria T., Iskandar S.I., Nurasrifah D., Widia Y., Alinda M.D. Herpes zoster in COVID-19 patient: A coexistence or coincidence? *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*. 2021;17:182–184.
34. Kalpakci Y., Hacibekiroglu T., Trak G., Karacaer C., Demirci T., Kocayigit H., Sunu C., Varim C., Falay M. Comparative evaluation of memory T cells in COVID-19 patients and the predictive role of CD4+CD8+ double positive T lymphocytes as a new marker. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66(12):1666–1672. doi: 10.1590/1806-9282.66.12.1666.
35. Katz J., Yue S., Xue W. Herpes simplex and herpes zoster viruses in COVID-19 patients. *Ir J Med Sci*. 2022;191(3):1093–1097. doi: 10.1007/s11845-021-02714-z. Epub 2021 Jul 11.
36. Krummenacher C., Carfi A., Eisenberg R.J. Entry of Herpesviruses into Cells: The Enigma Variations. *Madame Curie Bioscience Database* [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000–2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6257/>
37. Krupa O., Malolepsza A., Woźniacka A. Herpes zoster during the COVID-19 pandemic Pólspasiec w dobie pandemii COVID-19. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol*. 2021;108:385–393. doi: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.113156>.
38. Lagadinou M., Zareifopoulos N., Kentzi D., Sampsonas F., Kostopoulou E., Marangos M., Solomou E. Alterations in lymphocyte subsets and monocytes in patients diagnosed with SARS-CoV-2 pneumonia: a mini review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(15):5057–5062. doi: 10.26355/eurrev_202108_26463.
39. Lasek W., Janyst M., Wolny R. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes *Acta Pharm*. 2015;65:171–180. doi: 10.1515/acph-2015-0015.
40. Lazzaro D.R., Ramachandran R., Cohen E., Galetta S.L. Covid-19 vaccination and possible link to Herpes zoster. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022;25:101359. doi: 10.1016/j.jajoc.2022.101359. Epub 2022 Jan 26.
41. Maia C.M.F., Marques N.P., de Lucenac E.H.G., de Rezende L.F. Increased number of Herpes Zoster cases in Brazil related to the COVID-19 pandemic. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;104:732–733. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.033>
42. Maldonado M.D., Romero-Aibar J., Pérez-San-Gregorio M.A. COVID-19 pandemic as a risk factor for the reactivation of herpes viruses. *Epidemiology and Infection*. 2021;149:e145, 1–5. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0950268821001333>
43. Meyer A., Buetti N., Houhou-Fidouh N., Patier J., Abdel-Nabey M., Jaquet P., Presente S., Girard T., Sayagh F., Ruckly S., Wicky P.H., de Montmollin E., Bouadma L., Sonnevile R., Descamps D., Timsit J.F. HSV-1 reactivation is associated with an increased risk of mortality and pneumonia in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2021;25(1):417. doi: 10.1186/s13054-021-03843-8.
44. Milano S., Dieli M., Millott S. Effect of isoprenosine on IL-2, IFN-γ and IL-4 production in vivo and in vitro. *Int. J. Immunopharmac*. 1991;13(7):1013–1018. doi: 10.1016/0192-0561(91)90055-C.
45. Mitsuyma Yumi, Yamakawa Kazuma, Kayano Katsuhide, Maruyama Miho, Wada Takeshi, Satoshi Fujimi. Prolonged enhancement of cytotoxic T lymphocytes in the post-recovery state of severe COVID-19. *Journal of Intensive Care*. 2021;9(1):76. doi: 10.1186/s40560-021-00591-3.
46. Monastirli A., Pasmatz E., Badavanis G., Panagiotopoulou G., Apostolidou A., Tsambaos D. Herpes Zoster after mRNA COVID-19 Vaccination: A Case Series. *Skinmed*. 2022;20(4):284–288.
47. Morgan Birabharan, David C. Kaelber, MPH, Maile Y. Karris, Risk of herpes zoster reactivation after messenger RNA COVID-19 vaccination: A cohort study *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(3):649–651. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.11.025>



48. Pantry S.N., Medveczky P.G. Latency, Integration, and Reactivation of Human Herpesvirus-6. *Viruses*. 2017;9:194.
49. Patricia G. Spear Herpes simplex virus: receptors and ligands for cell entry. *Cellular Microbiology*. 2004;6(5):401–410. doi: 10.1111/j.1462-5822.2004.00389.x.
50. Petrova M., Jelev D., Ivanova A., Krastev Z. Isoprinostine Affects Serum Cytokine Levels in Healthy Adults. *Journal OF Interferon & Cytokine Research*. 2010;30(4):223–227. doi: 10.1089/jir.2009.0057.
51. Proal A.D., VanElzakker M.B. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol*. 2021;12:698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169.
52. Rakesh Ravishankar Rahangdale, Tenzin Tender, Sridevi Balireddy, Mukesh Pasupuleti, and Raghu Chandrashekar Hariharapura. Interplay between stress and immunity triggers herpes zoster infection in COVID-19 patients: a review. *Canadian Journal of Microbiology*. 68(5):303–314. Available at: <https://doi.org/10.1139/cjm-2021-0242>
53. Ramljak D., Vukoja M., Curlin M., Vukojevic K., Barbaric M., Glamoclija U., Purisevic B., Peric O., Soljic V. Early Response of CD8+ T Cells in COVID-19 Patients. *J. Pers. Med*. 2021;11:1291. Available at: <https://doi.org/10.3390/jpm11121291>
54. Richardson-May J., Rothwell A., Rashid M. *BMJ Case Rep*. 2021;14:e245792. doi: 10.1136/bcr-2021-245792.
55. Richter A.G., Shields A.M., Karim A. Establishing the prevalence of common tissue-specific autoantibodies following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Clin Exp Immunol*. 2021;205(2):99–105. doi: 10.1111/cei.13623. Epub 2021 Jun 13.
56. Rezaei M., Marjani M., Mahmoudi S., Mortaz E., Mansouri D. Dynamic Changes of Lymphocyte Subsets in the Course of COVID-19. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(3):254–262. doi: 10.1159/000514202. Epub 2021 Jan 26.
57. Ryan F.J., Hope C.M., Masavuli M.G., Lynn M.A., Mekonnen Z.A., Yeow A.E.L., Garcia-Valtanen P., Al-Delfi Z., Gummow J., Ferguson C., O'Connor S., Reddi B.A.J., Hissaria P., Shaw D., Kok-Lim C., Gleadle J.M., Beard M.R., Barry S.C., Grubor-Bauk B., Lynn D.J. Long-term perturbation of the peripheral immune system months after SARS-CoV-2 infection. *BMC Med*. 2022;20(1):26. doi: 10.1186/s12916-021-02228-6.
58. Rynda A., Hancharou A., Antonevich N., Timohina O., Minich Y., Halavach A., Babrukevich D., Dotsenko M., Dotsenko E., Dubuske L. Characterization of T cell, B cell and Natural Killer Cell Subsets in COVID-19 Patients. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;147(2), AB79. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.304>
59. Sacchi M.C., Tamiasso S., Stobbione P. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci*. 2021;14(3):898–907. doi: 10.1111/cts.12953. Epub 2021 Jan 21.
60. Saleh W., Ata F., Elashry M.M. Is COVID-19 infection triggering oral herpes zoster? A case report. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2021;9. doi: 10.1177/2050313X211065793.
61. Salim Ali Algaadi Herpes zoster and COVID-19 infection: a coincidence or a causal relationship? *Infection*. 2022;50:289–293. Available at: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01714-6>
62. Shanshal M., Ahmed H. COVID-19 and Herpes Simplex Virus Infection: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2021;13(9):e18022. doi: 10.7759/cureus.18022.
63. Singh V., Upadhyay P., Reddy J., Granger J., SARS-CoV-2 respiratory co-infections: Incidence of viral and bacterial co-pathogens. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;105:617–620. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.087>
64. Silva J., Pantzartzi C.N., Votava Martin. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases. *Advances in Therapy*. 2019;36(6). doi: 10.1007/s12325-019-00995-6.
65. Smirnov V., Totolian Areg A. Innate immunity in coronavirus infection. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2020;10(2):259–268. doi: 10.15789/2220-7619-III-1440.
66. Song C.Y., Xu J., He J.Q. Immune dysfunction following COVID-19, especially in severe patients. *Sci Rep*. 2020;10:15838. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72718-9>
67. Sun H.B., Zhang Y.M., Huang L.G., Lai Q.N., Mo Q., Ye X.Z., Wang T., Zhu Z.Z., Lv X.L., Luo Y.J., Gao S.D., Xu J.S., Zhu H.H., Li T., Wang Z.K. The changes of the peripheral CD4+ lymphocytes and inflammatory cytokines in Patients with COVID-19. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239532. doi: 10.1371/journal.pone.0239532.
68. Sweetman S.C. *Martindale: The complete drug reference*. London: Pharmaceutical Press. 2009.
69. Tejada Cifuentes F., Lloret Callejo Á., Tirado Peláez M.J. COVID-19 vaccines and herpes infection. *Med Clin (Engl Ed)*. 2021;157(12):e355–e356. doi: 10.1016/j.medcle.2021.05.005. Epub 2021 Nov 12.
70. Urra J.M., Cabrera C.M., Porras L., Ródenas I. Selective CD8 cell reduction by SARS-CoV-2 is associated with a worse prognosis and systemic inflammation in COVID-19 patients. *Clin Immunol*. 2020;217:108486. doi: 10.1016/j.clim.2020.108486. Epub 2020 May 29.
71. Velikova T., Kotsev S., Georgiev D., Batselova H. Immunological aspects of COVID-19: What do we know? *World J Biol Chem*. 2020;11(2):14–29. doi: 10.4331/wjbc.v11.i2.14.
72. Wang F., Nie J., Wang H. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221:1762–9.
73. Wei L., Zhao J., Wu W. Decreased absolute numbers of CD3+ T cells and CD8+ T cells during aging in herpes zoster patients. *Sci Rep*. 2017;7:1–8.
74. Yangli Liu, Weiping Tan, Haihong Chen, Ying Zhu, Li Wan, Ke Jiang, Yubiao Guo, Kejing Tang, Canmao Xie, Hui Yi, Yukun Kuang, Yifeng Luo. Dynamic changes in lymphocyte subsets and parallel cytokine levels in patients with severe and critical COVID-19. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21:79. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05792-7>
75. Zhifeng Deng, Minli Zhang, Ting Zhu, Zhili Niu, Zheming Liu, Rong Xiang, Wei Zhang, Yu Xu. Dynamic changes in peripheral blood lymphocyte subsets in adult patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;98:353–358. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.003>
76. Zubchenko S., Kril I., Nadizhko O., Matsyura O., Chopyak V. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int*. 2022;42(9):1523–1530. doi: 10.1007/s00296-022-05146-9. Epub 2022 Jun 1.