

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.4.70>

Реактивация цитомегаловируса при тяжелых инфекционных поражениях дыхательных путей различной этиологии

В.В. Горбачёв, Т.И. Дмитраченко, В.М. Семёнов, С.К. Егоров

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №4. – С. 70-78.

Cytomegalovirus reactivation in severe respiratory infections of different etiology

V.U. Harbachou, T.I. Dmitrachenko, V.M. Semenov, S.K. Yahorau

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(4):70-78.

Резюме.

Целью настоящего исследования явилось установление частоты реактивации латентной цитомегаловирусной инфекции у пациентов с тяжелым инфекционным поражением дыхательных путей и определение характерных особенностей реактивации в зависимости от этиологии возбудителя. В исследование были включены 72 пациента с тяжелыми бактериальными и вирусными поражениями дыхательных путей. Реактивация цитомегаловируса (ЦМВ) определялась обнаружением ДНК в мокроте вместе с наличием IgG в плазме крови. В исследовании выявлены различия в частоте обнаружения ДНК ЦМВ в мокроте при пневмониях бактериальной, бактериально-вирусной и вирусной этиологий (36,1%, 50,0% и 20,0% соответственно), что указывает на возможность нозокомиальной бактериальной флоры являться фактором риска реактивации ЦМВ. Установлены статистически достоверные различия в сроках реактивации ЦМВ в мокроте в зависимости от этиологии поражения дыхательной системы. В группе моноинфекции COVID-19 положительные образцы мокроты обнаруживались в 1-7 дни (Me – 3,0 дня), в группе вирусно-бактериальных пневмоний – в 1-20 дни (Me – 10,0 дня) и в группе бактериальных пневмоний – в 1-52 дни (Me – 20,0 дня). Отмечены характерные особенности динамики вирусной нагрузки ЦМВ в мокроте пациентов с вирусными и бактериальными поражениями дыхательных путей, отражающие иной механизм реактивации ЦМВ при COVID-19.

Ключевые слова: цитомегаловирус, реактивация, COVID-19, пневмония, сепсис, иммуносупрессия, мокрота.

Abstract.

The present study is aimed at determining the frequency and the characteristic features of reactivation of latent cytomegalovirus infection in patients with severe respiratory infections depending on the etiology of the pathogen. The study included 72 patients with severe bacterial and viral respiratory tract lesions. Cytomegalovirus (CMV) reactivation was determined by the detection of DNA in sputum together with the presence of IgG in blood plasma. The study found differences in the frequency of CMV reactivation in sputum of bacterial, bacterial-viral, and viral pneumonia (36.1%, 50.0%, and 20.0%, respectively). These results indicate that nosocomial bacterial flora may be a risk factor for CMV reactivation. Statistically significant differences were also found in the period of CMV reactivation depending on the etiology of the respiratory tract lesion. In the COVID-19 patients CMV was found in their sputum on days 1-7 (Me 3.0 days), in the bacterial-viral group – on days 1-20 (Me 10.0 days), and in the bacterial pneumonia group – on days 1-52 (Me – 20.0 days). Characteristic features in the dynamics of CMV viral load in the sputum of patients with different etiology of respiratory infections are described. The results indicate a different mechanism of CMV reactivation in case of COVID-19.

Keywords: cytomegalovirus, reactivation, COVID-19, pneumonia, sepsis, immunosuppression, sputum.

Введение

На сегодняшний день хорошо известно о широком распространении цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в человеческой популяции. Доля взрослого населения с наличием антител против цитомегаловируса (ЦМВ) варьирует от 40 до 100 процентов [1]. Факторы, оказывающие иммуносупрессивное влияние, у пациентов в критическом состоянии могут приводить к реактивации ЦМВ, сопровождающейся репликацией вируса, что способствует переходу от латенции к манифестации заболевания и появлению вируса в крови и других средах и тканях организма.

Несмотря на вовлечение в патологический процесс при клинической манифестации ЦМВИ целого ряда органов и систем, данные о частоте поражений легких, обусловленных ЦМВ, у иммунокомпетентных больных в критическом состоянии немногочисленны и часто противоречивы. Это объясняется сложностью клинической диагностики, особенно в случаях интубации трахеи, вызванной другими причинами. В некоторых исследованиях показано, что этиологическая роль ЦМВ в развитии вентилятор-ассоциированной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у иммунокомпетентных пациентов в критическом состоянии может достигать 50% [2]. Как было установлено, реактивация ЦМВИ может привести к высвобождению легочного IL-11, секреции цитокинов с фиброгенетическими свойствами, что способствует развитию ОРДС. Это позволяет объяснить более длительную продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также более высокую заболеваемость нозокомиальной пневмонией у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3]. Недавно проведенные исследования позволили установить реактивацию ЦМВИ у 27% иммунокомпетентных пациентов с ОРДС, что сопровождалось значительным увеличением летальности в ОРИТ [4, 5].

Решение вопроса о влиянии ЦМВИ на течение COVID-19 имеет важнейшее значение. Сегодня имеются лишь фрагментарные данные о возможности и частоте реактивации ЦМВ у пациентов с COVID-19 [6, 7]. В то же время известно, что возраст при COVID-19 является самостоятельным фактором риска тяжелого течения заболевания при одинаковых иных факторах риска и сопутствующих патологиях (ожирение, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь

сердца, сахарный диабет и т.д.). Увеличивающаяся с возрастом инфицированность ЦМВ и тяжесть заболевания при COVID-19, по мнению некоторых ученых, могут указывать на способность ЦМВ оказывать отягощающий эффект на течение коронавирусной инфекции [8]. Кроме того, известно, что ЦМВИ может приводить к развитию пневмоний интерстициального характера и ОРДС, что в случае COVID-19 может оставаться незамеченным ввиду схожести клинических проявлений [9, 10, 11]. Также остается нерешенным вопрос, ограничивается ли реактивация ЦМВ только легкими или носит генерализованный характер.

В связи с вышеперечисленным, целью настоящего исследования явилось установление реактивации латентной цитомегаловирусной инфекции у пациентов с тяжелым инфекционным поражением дыхательных путей и определение характерных особенностей реактивации в зависимости от этиологии возбудителя.

Материал и методы

В исследование были включены 72 пациента обоих полов с тяжелыми бактериальными и вирусно-бактериальными инфекциями дыхательных путей, сопровождающимися тяжелым течением и длительностью госпитализации более 5 дней. Латентность ЦМВ подтверждалась обнаружением IgG к ЦМВ при отсутствии клинических проявлений активной инфекции ЦМВ, что исключало возможность первичной инфекции. Все пациенты, включенные в исследование, имели антитела (IgG) к ЦМВ. Критерием реактивации ЦМВ в нашем исследовании было обнаружение ДНК ЦМВ в мокроте в сочетании с ранее определенным присутствием специфических IgG в плазме крови. Критериями исключения являлись наличие ВИЧ-инфекции, прием иммуносупрессивных агентов, высоких доз кортикостероидов в режиме пульс-терапии, также исключались реципиенты органов или стволовых клеток, онкологические пациенты, проходившие курсы гормональной и/или лучевой терапии в предыдущие 12 месяцев.

Набор пациентов в исследование и забор биологических материалов выполнялись на базах отделений реанимации и интенсивной терапии УЗ «Витебская областная клиническая инфекционная больница», УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»,

УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр»; отделении торакальной хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница».

Лабораторная часть работы выполнялась на базах молекулярно-генетической лаборатории кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет», молекулярно-генетической лаборатории научно-производственного предприятия «Сивитал» (г. Витебск, Беларусь).

Выделение ДНК из биологического материала осуществляли колоночным методом, реакция амплификации проводилась разработанной и зарегистрированной в Республике Беларусь тест-системой для обнаружения и количественного определения ДНК ЦМВ в биологических субстратах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени («Сивитал», Витебск, Республика Беларусь) согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью электронных таблиц Excel 2013 («Microsoft», Редмонд, США), пакета прикладных программ Statistica 10.0 («StatSoft», Раунд-Рок, США), GraphPad Prism 8.0.1 («GraphPad Software Inc.», Калифорния, США).

В анализе применялись методы дескриптивной, непараметрической статистики. В качестве показателей центральной тенденции значений изучаемых признаков использовали медиану (Me) и межквартильный размах (MP). Для оценки вероятности наступления событий проводился анализ выживаемости Kaplan-Meier с последующей статистической обработкой методами Mantel-Cox

test и Gehan-Breslow-Wilcoxon test. Для моделирования экспериментальных данных использовался метод линейного регрессионного анализа. За статистически значимое принималось р-значение, номинально меньшее 0,05.

Все процедуры, проводимые в исследованиях с участием людей, соответствовали этическим нормам институционального и/или национального исследовательского комитета и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим поправкам или сопоставимым этическим стандартам. Исследование получило одобрение независимого комитета по этике клинических исследований УО «ВГМУ».

Результаты и обсуждение

При количественном определении ДНК ЦМВ в мокроте при бактериальных и вирусных поражениях дыхательных путей был проведен анализ обследования 72 пациентов в критическом состоянии с тяжелыми инфекционными поражениями дыхательных путей. Анализ ставил целью определить частоту, сроки обнаружения и величину вирусной нагрузки ЦМВ в мокроте в зависимости от этиологического фактора поражения легких. Для этого пациенты были распределены на 3 группы согласно этиологии пневмонии: бактериальной, вирусной (COVID-19) и вирусно-бактериальной. В группы были включены 36, 20 и 16 пациентов соответственно (рис. 1).

Анализ показал, что ДНК ЦМВ в мокроте была обнаружена у 13 из 36 пациентов (36,1%) с бактериальными пневмониями (рис. 2А) и у 12 из 36 (33,3%) при COVID-19, причем в группе па-

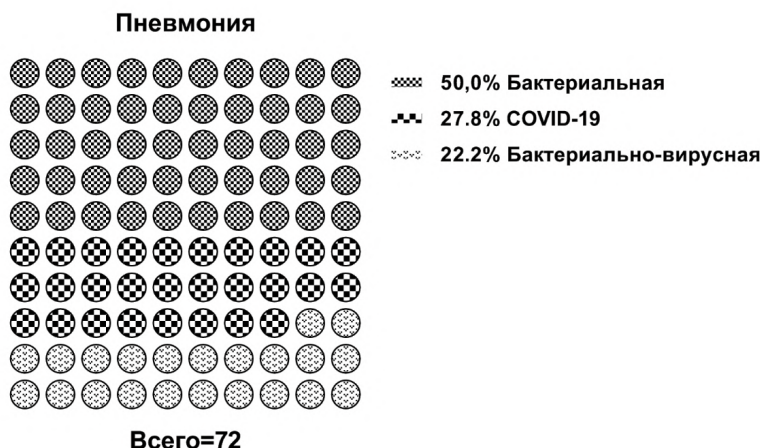
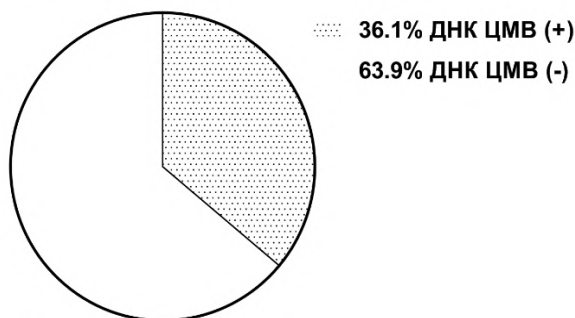


Рисунок 1 – Этиологическая структура пневмоний

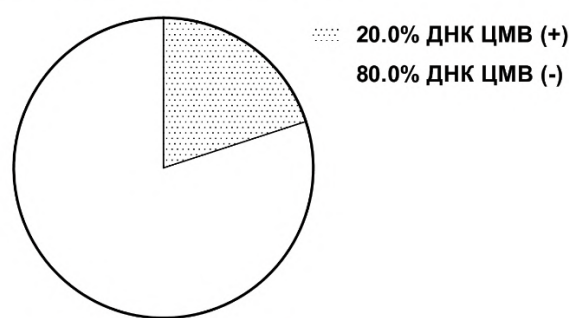
Пневмонии бактериальной этиологии



Образцы мокроты, n=36

А

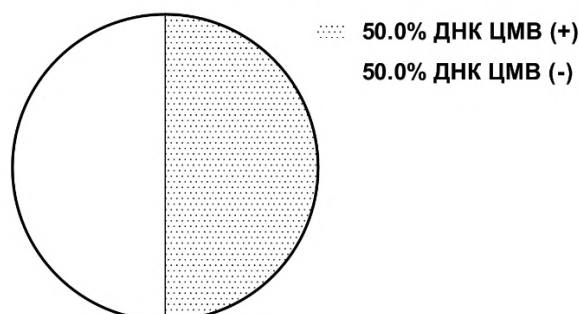
Пневмонии вирусной этиологии



Образцы мокроты, n=20

Б

Пневмонии бактериально-вирусной этиологии



Образцы мокроты, n=16

В

Рисунок 2 – Реактивация цитомегаловируса в мокроте пациентов с пневмониями различной этиологии

циентов с моноинфекцией COVID-19 ДНК ЦМВ была обнаружена только у 4 из 20 (20%) пациентов (рис. 2Б), а в группе вирусно-бактериальных пневмоний – у 8 из 16 (50,0%) (рис. 2В).

Полученные данные указывают на то, что, во-первых, при пневмониях бактериальной этиологии частота обнаружения ДНК ЦМВ оказалась более высокой, чем при вирусной, а, во-вторых, присоединение нозокомиальной бактериальной флоры может расцениваться как фактор риска более частого обнаружения ДНК ЦМВ в мокроте, являющегося вероятным признаком реактивации ЦМВ у пациентов с вирусным поражением легких.

Распределение значений уровня ДНК ЦМВ представлено ниже (рис. 3).

Как показал анализ, при бактериальных пневмониях ДНК ЦМВ обнаруживалась не только более часто, но и вирусная нагрузка ЦМВ принимала наибольшие значения. Ме вирусной нагрузки ЦМВ в группе бактериальных пневмоний

составила 1180,2 МЕ/мл с МР 91,2-6970,0 МЕ/мл, в группе COVID-19 Ме составила 112,7 МЕ/мл с МР 27,2-208,4 МЕ/мл, в группе вирусно-бактериальных пневмоний – 71,2 МЕ/мл с МР 25,1-753,9 МЕ/мл.

Сроки обнаружения ДНК ЦМВ в мокроте различались в зависимости от этиологии инфекционного процесса в легких. Четко определить сроки вовлечения легких в патологический процесс при COVID-19 не представлялось возможным, поскольку КТ-исследование зачастую проводилось уже при поступлении в стационар. В связи с этим, более корректным, на наш взгляд, за начало отсчета было принимать день, когда у пациентов с уже развившейся пневмонией возникало ухудшение состояния до критического. Результаты анализа представлены ниже (рис. 4).

При анализе была обнаружена тенденция к сокращению сроков обнаружения ДНК ЦМВ в мокроте при пневмонии вирусного характера.

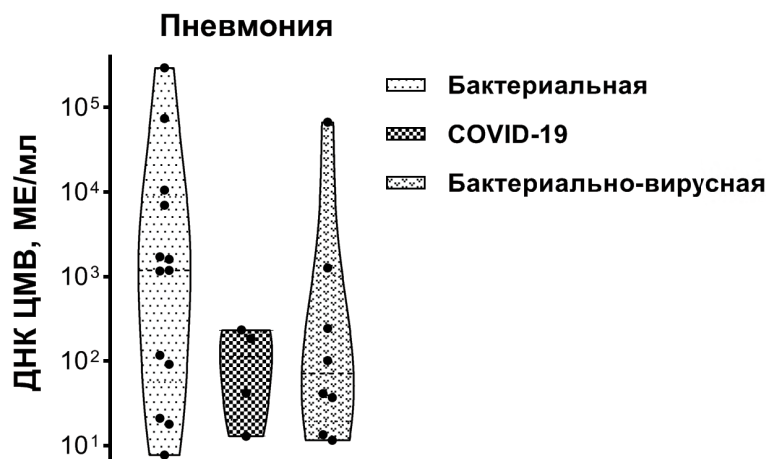


Рисунок 3 – Распределение значений ДНК ЦМВ (МЕ/мл) в мокроте пациентов с пневмониями различных этиологий

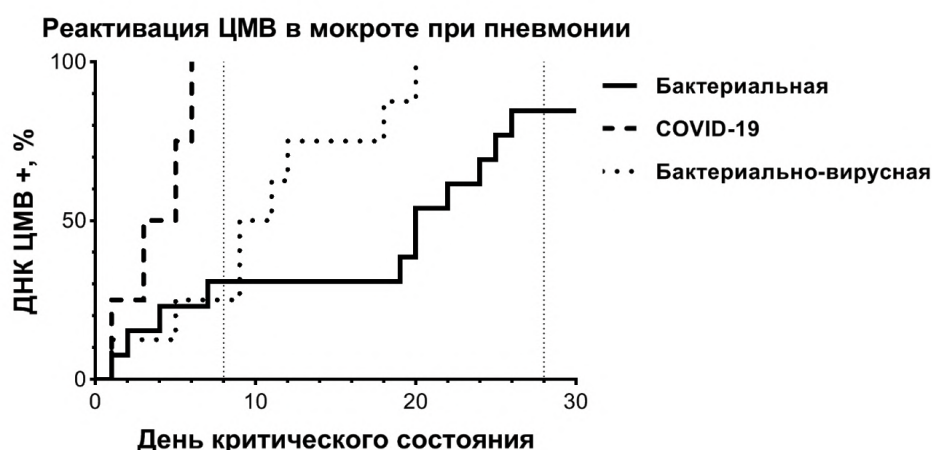


Рисунок 4 – Сроки обнаружения ДНК цитомегаловируса в мокроте пациентов с пневмониями различной этиологии

Так, в группе моноинфекции COVID-19 положительные образцы мокроты обнаруживались в сроки с 1 по 7 день критического состояния (МР 1,5-5,5 дня, Ме – 3,0 дня), в группе вирусно-бактериальных пневмоний – с 1 по 20 день (МР 7,0-15,0 дни, Ме – 10,0 дня) и в группе бактериальных пневмоний – с 1 по 52 день с МР 7,0-25,0 и Ме – 20,0 дня. Методы Mantel-Cox и Gehan-Breslow-Wilcoxon выявили статистически значимые различия между тремя группами ($p=0,002$ и $p=0,01$ соответственно).

При анализе зависимости вирусной нагрузки ЦМВ в мокроте от времени после наступления критического состояния были также обнаружены некоторые различия у пациентов ковидного (рис. 5А) и нековидного (рис. 5Б) профилей.

Как следует из построенных регрессионных моделей (использовался метод линейного регрессионного анализа), ДНК ЦМВ в мокроте у пациентов с COVID-19 свои наиболее высокие значения принимает в ранние сроки (первые 10 дней после наступления критического состояния), медленно и постепенно снижаясь с увеличением сроков критического состояния ($\text{slope}=-0,029$) (рис. 5А). У пациентов с бактериальной инфекцией (сепсис, несептические критические пациенты с инфекционным поражением дыхательных путей) ДНК ЦМВ в мокроте, напротив, имеет тенденцию к росту со временем ($\text{slope}=0,023$, рис. 5Б).

Полученные результаты указывают на иной механизм реактивации ЦМВ в мокроте при

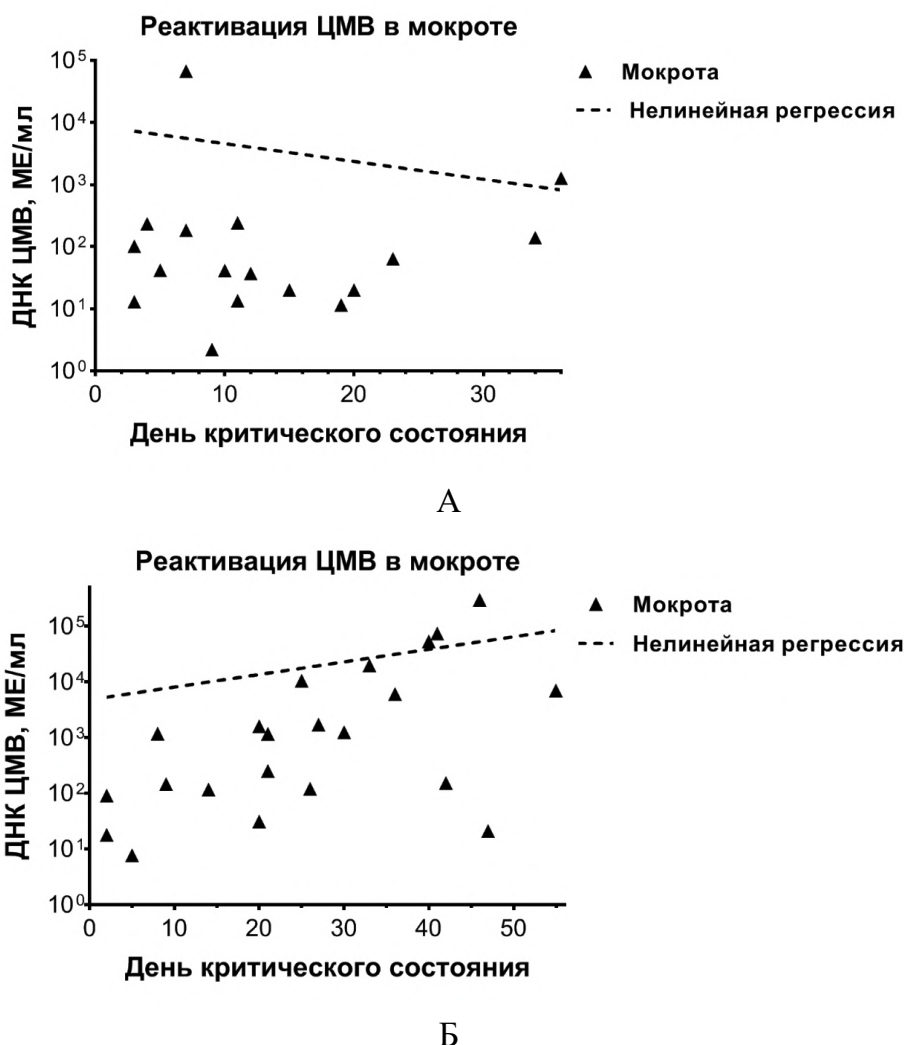


Рисунок 5 – Вирусная нагрузка цитомегаловируса в мокроте в зависимости от сроков обнаружения ДНК цитомегаловируса у пациентов с (А) и без (Б) COVID-19

COVID-19, который может объясняться патогенетическими особенностями, происходящими при COVID-19 и описанными в некоторых других исследованиях. Например, в исследовании пациентов с пневмониями коронавирусной и некоронавирусной этиологии изучался состав транскриптомов и факторов хемоаттракции иммунных клеток в образцах бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [12]. В результате в образцах пациентов с COVID-19 были обнаружены характерные особенности. Во-первых, при COVID-19 преобладающими клетками в БАЛ были моноциты и Т-лимфоциты (CD4+ и CD8+), в то время как у пациентов с нековидной патологией доминировали нейтрофилы. Во-вторых, в альвеолярных макрофагах, инфицированных SARS-CoV-2, активно экспрессировались гены белков, привлекающих

моноциты и Т-клетки в очаг; в 67% альвеолярных макрофагов была обнаружена РНК SARS-CoV-2, а в 38% из них была обнаружена как (+), так и (-) цепь РНК, что подтверждало репликативную активность вируса. Из этого следует вывод, что инфицирование альвеолярных макрофагов SARS-CoV-2 является триггером к выработке ими хемокинов. В-третьих, РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в том числе в тканевых резидентных альвеолярных макрофагах 2 подтипа (TRAM2) и альвеолярных макрофагах моноцитарного происхождения 2 подтипа (MoAM2). Зараженные вирусом альвеолярные макрофаги в большей степени экспрессировали хемокины и цитокины, которые привлекали моноциты и Т-лимфоциты. В настоящее время патогенез поражения альвеол при COVID-19 представляется в следующем

виде. На начальных этапах заболевания SARS-CoV-2 реплицируется в клетках верхних дыхательных путей, в последующем опускаясь в нижние дыхательные пути и альвеолы. В альвеолах SARS-CoV-2 проникает в пневмоциты 2 рода и резидентные альвеолярные макрофаги. Инфицированные альвеолярные макрофаги экспрессируют хемокины, которые привлекают в альвеолы Т-лимфоциты, направленные на противовирусный ответ. Рекрутированные Т-лимфоциты выделяют ИФН- γ , который замыкает патологический круг и активирует инфицированные резидентные альвеолярные макрофаги, приводя к выделению дополнительных порций хемокинов.

В последующем в результате инфицирования резидентные альвеолярные макрофаги погибают, и в альвеолы привлекаются макрофаги моноцитарного происхождения, которые также инфицируются SARS-CoV-2, увеличивая площадь поражения легочной паренхимы и утяжеляя течение заболевания [13, 12]. Полученные нами данные показывают, что именно привлекаемые макрофаги моноцитарного происхождения, несущие в себе латентный ЦМВ, могут быть реактивированы в результате воспалительной реакции в легочной ткани. При COVID-19 наиболее значимыми цитокинами, опосредующими каскад реакций, являются ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α . Промотор гена ЦМВ IE содержит элементы, которые активируются ФНО- α [14]. Таким образом, ФНО- α , выделяющийся локально при COVID-19, может напрямую стимулировать активацию промотора гена IE и запускать реактивацию ЦМВ.

Заключение

В проведенном исследовании было выявлено, что частота обнаружения ДНК ЦМВ в мокроте при пневмониях бактериальной и бактериально-вирусной этиологиях оказалась существенно выше (36,1% и 50,0% соответственно), чем при поражениях легких, вызванных SARS-CoV-2 (20%), что указывает на возможность нозокомиальной бактериальной флоры являться фактором риска реактивации ЦМВ. При анализе сроков развития реактивации было выявлено, что ДНК ЦМВ у пациентов с вирусными и вирусно-бактериальными пневмониями обнаруживается на более ранних сроках и в более высоких значениях после наступления критического состояния, чем при бактериальных пневмониях. Динамика вирусной нагрузки ЦМВ в мокроте у пациентов

с бактериальными пневмониями, напротив, показывает постепенное увеличение с течением времени. Статистический анализ сроков реактивации указал на достоверность различий (методы Mantel-Cox и Gehan-Breslow-Wilcoxon составили $p=0,002$ и $p=0,01$ соответственно).

Обнаруженные особенности указывают на иной механизм реактивации ЦМВ в мокроте при COVID-19, который может объясняться патогенетическими особенностями, происходящими при COVID-19: многократным усилением рекрутирования моноцитов, инфицированных ЦМВ, в альвеолы, и созданием условий, благоприятных для реактивации ЦМВИ, находящимися в месте привлечения хемокинами. Дальнейшие исследования должны быть направлены на количественное определение вирусной нагрузки ЦМВ у этой группы пациентов и поиск клинико-лабораторных различий в зависимости от уровня вирусной нагрузки ЦМВ в мокроте с целью выявления групп наибольшего риска и своевременного назначения ЦМВ-противовирусной терапии.

Литература

1. Krech, U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world / U. Krech // Bull. World Health Organ. 1973. Vol. 49, N 1. P. 103–106.
2. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients / L. Papazian [et al.] // Crit. Care Med. 2007 Mar. Vol. 35, N 3. P. 755–762. doi: 10.1097/01.CCM.0000257325.88144.30
3. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences / S. Jaber [et al.] // Chest. 2005 Jan. Vol. 127, N 1. P. 233–241. doi: 10.1378/chest.127.1.233
4. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome / D. S. Y. Ong [et al.] // Intensive Care Med. 2016 Mar. Vol. 42, N 3. P. 333–341. doi: 10.1007/s00134-015-4071-z
5. Реактивация цитомегаловирусной инфекции у пациентов в критическом состоянии / Т. И. Дмитраченко [и др.] // Вестн. ВГМУ. 2018. Т. 17, № 3. С. 25–37. doi: 10.22263/2312-4156.2018.3.25
6. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients / P. Le Balc'h [et al.] // Crit. Care. 2020 Aug. Vol. 24, N 1. P. 530. doi: 10.1186/s13054-020-03252-3
7. SARS-CoV-2 infection as a risk factor for herpesviridae reactivation: consider the potential influence of corticosteroid therapy / P. M. Honore [et al.] // Crit. Care. 2020. Vol. 24, N 1. P. 623. doi: 10.1186/s13054-020-03349-9
8. Moss, P. "The ancient and the new": is there an interaction between cytomegalovirus and SARS-CoV-2 infection? / P. Moss // Immun. Ageing. – 2020 May. Vol. 17. P. 14. doi: 10.1186/s12979-020-00185-x
9. Imlay, H. Current Understanding of Cytomegalovirus Reactivation in Critical Illness / H. Imlay, A. P. Limaye //

- J. Infect. Dis. 2020 Mar. Vol. 221, suppl. 1. P. S94–S102. doi: 10.1093/infdis/jiz638
10. Detection of herpes viruses by multiplex and real-time polymerase chain reaction in bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome / R. Tachikawa [et al.] // Respiration. 2014. Vol. 87, N 4. P. 279–286. doi: 10.1159/000355200
 11. Virus-induced acute respiratory distress syndrome: epidemiology, management and outcome / C.-É. Luyt [et al.] // Presse Med. 2011 Dec. Vol. 40, N 12, pt. 2. P. E561–E568. doi: 10.1016/j.lpm.2011.05.027
 12. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia / R. A. Grant [et al.] // Nature. 2021 Feb. Vol. 590, N 7847. P. 635–641. doi: 10.1038/s41586-020-03148-w
 13. COVID-19: Immunology, Immunopathogenesis and Potential Therapies / A. Bhardwaj [et al.] // Int. Rev. Immunol. 2022. Vol. 41, N 2. P. 171–206. doi: 10.1080/08830185.2021.1883600
 14. Tumor Necrosis Factor Alpha Induces Reactivation of Human Cytomegalovirus Independently of Myeloid Cell Differentiation following Posttranscriptional Establishment of Latency / E. Forte [et al.] // mBio. 2018 Sep. Vol. 9, N 5. e01560-18. doi: 10.1128/mBio.01560-18

Поступила 15.06.2022 г.

Принята в печать 10.08.2022 г.

References

1. Krech U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. Bull World Health Organ. 1973;49(1):103-6.
2. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. Crit Care Med. 2007 Mar;35(3):755-62. doi: 10.1097/01.CCM.0000257325.88144.30
3. Jaber S, Chanques G, Borry J, Souche B, Verdier R, Perrigault P-F, et al. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. Chest. 2005 Jan;127(1):233-41. doi: 10.1378/chest.127.1.233
4. Ong DSY, Spitoni C, Klouwenberg PMCK, Lunel FMV, Frencken JF, Schultz MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 2016 Mar;42(3):333-341. doi: 10.1007/s00134-015-4071-z
5. Dmitrachenko TI, Gorbachev VV, Semenov VM, Zenkova SK, Shpigun NV. Reactivation of cytomegalovirus infection in critically ill patients. Vestn VGMU. 2018;17(3):25-37. (In Russ.) doi: 10.22263/2312-4156.2018.3.25
6. Le Balch 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 Aug;24(1):530. doi: 10.1186/s13054-020-03252-3
7. Honore PM, Gutierrez LB, Kugener L, Redant S, Attou R, Gallerani A, et al. SARS-CoV-2 infection as a risk factor for herpesviridae reactivation: consider the potential influence of corticosteroid therapy. Crit Care. 2020 Oct 22;24(1):623. doi: 10.1186/s13054-020-03349-9
8. Moss P. “The ancient and the new”: is there an interaction between cytomegalovirus and SARS-CoV-2 infection? Immun Ageing. 2020 May;17:14. doi: 10.1186/s12979-020-00185-x
9. Imlay H, Limaye AP. Current Understanding of Cytomegalovirus Reactivation in Critical Illness. J Infect Dis. 2020 Mar;221(suppl 1):S94-102. doi: 10.1093/infdis/jiz638
10. Tachikawa R, Tomii K, Seo R, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, et al. Detection of herpes viruses by multiplex and real-time polymerase chain reaction in bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. Respiration. 2014;87(4):279-86. doi: 10.1159/000355200
11. Luyt C-É, Combes A, Trouillet J-L, Nieszkowska A, Chastre J. Virus-induced acute respiratory distress syndrome: epidemiology, management and outcome. Presse Med. 2011 Dec;40(12 Pt 2):e561-8. doi: 10.1016/j.lpm.2011.05.027
12. Grant RA, Morales-Nebreda L, Markov NS, Swaminathan S, Querrey M, Guzman ER, et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. Nature. 2021 Feb;590(7847):635-641. doi: 10.1038/s41586-020-03148-w
13. Bhardwaj A, Sapra L, Saini C, Azam Z, Mishra PK, Verma B, et al. COVID-19: Immunology, Immunopathogenesis and Potential Therapies. Int Rev Immunol. 2022;41(2):171-206. doi: 10.1080/08830185.2021.1883600
14. Forte E, Swaminathan S, Schroeder MW, Kim JY, Terhune SS, Hummel M. Tumor Necrosis Factor Alpha Induces Reactivation of Human Cytomegalovirus Independently of Myeloid Cell Differentiation following Posttranscriptional Establishment of Latency. mBio. 2018 Sep;9(5):e01560-18. doi: 10.1128/mBio.01560-18

Submitted 15.06.2022

Accepted 10.08.2022

Сведения об авторах:

В.В. Горбачёв – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-5050-0386>

E-mail: gorvik_1994@mail.ru – Горбачёв Виктор Владимирович;

Т.И. Дмитраченко – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет;

В.М. Семёнов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

С.К. Егоров – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

V.U. Harbachou – lecturer of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-5050-0386>

E-mail: gorvik_1994@mail.ru – Viktor U. Harbachou;

T.I. Dmitrachenko – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

V.M. Semenov – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

S.K. Yahorau – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.