



¹ Российский университет дружбы народов

² Научно-консультативный центр токсикологии им. С.Н. Голикова

Иммуномодулирующая терапия в лечении пациентов с реактивацией герпесвирусной инфекции на фоне COVID-19

Н.С. Татаурщикова, д.м.н.¹, О.И. Летяева, д.м.н.¹, Т.Г. Федоскова, д.м.н.¹, А.С. Русанова¹, А.Л. Коваленко, д.б.н.²

Адрес для переписки: Наталья Станиславовна Татаурщикова, tataurshchikova_ns@rudn.ru

Для цитирования: Татаурщикова Н.С., Летяева О.И., Т.Г. и др. Иммуномодулирующая терапия в лечении пациентов с реактивацией герпесвирусной инфекции на фоне COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 64–67.

Многообразие фенотипов COVID-19 определяется спектром коморбидной патологии. Одним из важных спутников и прогностических маркеров тяжести течения этой острой респираторной инфекции является наличие хронической герпесвирусной инфекции у пациента.

В статье обсуждаются значение реактивации Herpes zoster в качестве маркера латентного течения COVID-19 и клинико-иммунологические особенности данного варианта сочетанной инфекции.

Вирусы H. zoster и SARS-CoV-19 обладают выраженным нейротропным действием. При микст-инфекции, где основным маркером COVID-19 является реактивация опоясывающего герпеса, имеет место синергизм воздействия обоих вирусов, вызывающий нарушения иммунного статуса пациентов. Это в свою очередь способствует длительному сохранению болевого синдрома и формированию когнитивных постковидных нарушений. Включение в схемы терапии пациентов с сочетанной COVID-19 и H. zoster-инфекцией Циклоферона позволяет сформировать эффективную лечебную стратегию, сократить сроки заболевания и предупреждает развитие осложнений.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, опоясывающий герпес, H. zoster, COVID-19, Циклоферон

Введение

COVID-19 проявляется в первую очередь как заболевание, вызывающее респираторную дисфункцию. Однако оно может иметь и внелегочные проявления, такие как нарушения свертываемости крови, дисфункция миокарда и аритмии, острый коронарный синдром, острая почечная недостаточность, желудочно-кишечные расстройства, гепатоцеллюлярные повреждения, гипергликемия и кетоз, неврологические и дерматологические осложнения. Это связано с тем, что ангиотензинпревращающие ферменты (АСЕ2), являющиеся «воротными» рецепторами для проникновения возбудителя, экспрессируются во многих тканях организма человека и вероятным механизмом возникновения внелегочных патологий может быть прямое повреждение клеток вирусом. Свою роль играют иммунные нарушения и повреждения эндотелия, связанные с дисфункцией сигнальных путей от АСЕ2 [1, 2].

В связи с этим особого внимания заслуживают пациенты с обострениями хронических персистирующих инфекций, в частности хронической герпесвирусной (ХГВИ). Отмечено, что наличие кожных проявлений, характерных для поражения *Herpes simplex virus* первого типа, на начальном этапе способствует более легкому течению болезни. В то же

время кожные проявления *Herpes zoster*, особенно в остром периоде COVID-19, могут расцениваться как отягощающий фактор инфекции [3].

Предполагается, что иммунопатогенез кожных проявлений связан с дисфункцией Т-клеточного звена, а именно нарушениями функции CD4+ и Treg одновременно с гиперреактивацией и последующим истощением CD8+ Т-клеток на фоне коронавирусной инфекции. Выявлено существенное снижение CD3+, CD4+ и CD8+ Т-клеток у пациентов с реактивацией *H. zoster* на фоне COVID-19 [4].

Таким образом, неадекватность иммунного ответа на SARS-CoV-2 способствует как запуску аутовоспалительных и аутоиммунных процессов, так и реактивации хронических персистирующих инфекций, в частности опоясывающего герпеса [5]. Изучение клинико-иммунологических особенностей микст-инфекции позволяет повысить эффективность терапии данных пациентов.

Клинические особенности COVID-19 у пациентов с ХГВИ и опыт применения иммуномодуляторов

Реактивация опоясывающего герпеса на фоне респираторной симптоматики любой выраженности должна вызывать настороженность у врача как возможный признак субкли-



нической формы COVID-19 [5]. *H. zoster* способен поражать кожу, ногти и слизистые оболочки, вызывая разнообразные дерматологические проявления: от полиморфной сыпи (макулопапулезных элементов, уртикарных высыпаний, эритематозного поражения кожи) до болезненных волдырей на поверхности туловища и конечностей (преимущественно в подвздошной области), сопровождающихся изъязвлением первичных элементов и их некрозом [6, 7].

Отмечено, что у иммунокомпрометированных пациентов возможно развитие осложнений, таких как паралич лицевого нерва, паралич Белла, невралгии, васкулиты и энцефалит. У больных COVID-19 реактивация *H. zoster*-инфекции может ассоциироваться с более тяжелым течением специфической пневмонии [2, 8, 9].

В связи с развивающимися при ХГВИ иммунными нарушениями ее патогенетическая терапия требует индивидуального диагностического алгоритма. Выявлено, что механизмы формирования вторичного иммунодефицита на фоне ХГВИ разнородны и разнообразны: дисбаланс цитокинового профиля, нарушения в системе интерферона (ИФН), снижение активности цитотоксических НК-клеток и др. Все это подтверждает необходимость тактики ведения пациента и выбора препаратов после предварительной диагностики иммунного статуса пациента.

В ряде исследований подтверждена большая эффективность схем совместного назначения противовирусной терапии с иммуномодуляторами [10].

Проблема реактивации хронических вирусных инфекций на фоне COVID-19 требует дальнейшего изучения с целью формирования эффективного клинико-диагностического алгоритма ведения этих пациентов.

Результаты собственных наблюдений

В пилотном исследовании проведен анализ клинико-лабораторных данных девяти пациентов в возрасте от 34 лет до 61 года, направленных дерматовенерологами на консультацию к иммунологу по поводу реактивации *H. zoster*-инфекции на фоне COVID-19. При сборе анамнеза было выявлено, что у всех пациентов был отягощен аллергоанамнез: верифицированный аллергический ринит наблюдался у трех пациентов, бронхиальная астма – у двух, хроническая крапивница – у двух, хронический риносинусит – у трех, хронический тонзиллит – у одного пациента. ХГВИ диагностирована у одного больного, сахарный диабет – у одного пациента. Частыми (7–10 раз в год) простудными заболеваниями страдали все обследованные больные.

Реактивация *H. zoster*-инфекции отмечалась в течение первой недели от постановки диагноза COVID-19 у трех человек. У семи пациентов клинические проявления опоясывающего герпеса проявились на фоне субфебрилитета (до 37,4 °С) и без респираторных нарушений. COVID-19 был подтвержден с помощью ПЦР- и ИФА-диагностики. В клиническом анализе крови у всех пациентов присутствовала лимфопения разной степени выраженности, уровень С-реактивного белка (СРБ) колебался от 36 до 84 мг/л. В интерфероновом статусе отмечено снижение титров биологической активности ИФН- γ от 4 до 16 ТБА (референсные значения у взрослых – более 64 ТБА), ИФН- α – от 80 до 160 ТБА (референсные значения у взрослых – более 640 ТБА).

С учетом анамнеза заболевания, клинической картины, результатов лабораторного исследования, возможности тяжелого течения патологии и предпосылок для развития осложнений, в том числе возможности развития цитокинового шторма, всем пациентам в комплексной терапии наряду с валацикловиром был рекомендован индуктор интерферона Циклоферон (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) 600 мг внутрь в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-е сутки вместе с наружной терапией – Циклоферон линимент на пораженные участки кожи два раза в день до уменьшения клинических проявлений.

Результаты применения терапии по схеме, рекомендованной иммунологом, могут быть расценены как отличные и хорошие, поскольку период выздоровления у всех пациентов протекал без осложнений, не было отмечено ни одного случая внебольничной пневмонии, пациентам не потребовалась госпитализация, эпизоды COVID-19 протекали в легкой форме.

В качестве иллюстрации приведены следующие клинические случаи.

Клинический случай 1

Пациент, 34 года. В январе 2021 г. обратился амбулаторно к дерматовенерологу с жалобами на ощущения жжения и легкого зуда, а также покраснение кожи в области левого надплечья.

Anamnesis morbi: болен три дня со времени, когда без видимых причин отметил появление незначительных болевых ощущений. Пациент самостоятельно использовал «обезболивающую мазь из рекламы по телевизору», связав боль с переохлаждением, после чего через час на месте применения мази развилось покраснение кожи и усилился зуд. Нарастание симптоматики большой трактовал как аллергическую реакцию и нанес на пораженный участок гормональную мазь. Так как самолечение не принесло положительных результатов, пациент обратился к врачам.

Anamnesis vitae: наследственный и аллергологический анамнез не отягощен. Не курит, алкоголь употребляет не чаще одного раза в месяц. Живет в комфортных условиях. В детстве перенес ветряную оспу, паротит, пневмонию. Хронических заболеваний не имеет, лекарственных препаратов не принимает.

При сборе анамнеза выяснилось, что в декабре 2021 г. пациент перенес COVID-19 с поражением легких 5%. Лечился амбулаторно с использованием антикоагулянтов и противовирусных препаратов (назвать не смог).

При осмотре: состояние и самочувствие пациента удовлетворительные, правильного телосложения, вес – 70 кг, рост – 173 см, температура тела – 36,7 °С. Периферические лимфоузлы не увеличены. Кожные покровы физиологической окраски, нормального тургора. В области левого надплечья на фоне отека гиперемизированной кожи едва заметные сгруппированные микровезикулы. Такие же элементы, но в значительно меньшем количестве выявлены в области левого локтевого сустава. В области гипотенара ограниченный очаг гиперемии. Движения в области левого плечевого сустава причиняют пациенту боль.

С учетом жалоб, клинической картины и данных анамнеза (одностороннее поражение, скорость распространения про-



цесса, возможная связь с перенесенным COVID-19) был сформулирован диагноз: В02 Опоясывающий лишай (*Herpes zoster*). В соответствии с действующими клиническими рекомендациями [11], была назначена терапия: валацикловир 1000 мг три раза в день, курс – 10 дней, наружно Неотанин лосьон три раза в день до разрешения процесса. К четвертому дню терапии (седьмому дню заболевания) отмечена незначительная положительная динамика клинических проявлений: некоторое уменьшение болевых ощущений, прекращение высыпаний. К концу курса противовирусной терапии на коже сохранялась умеренная гиперемия, везикулы редуцировались, однако сохранялся болевой синдром. В дальнейшем, через месяц после окончания лечения, пациент отмечал сохранение гиперчувствительности кожи в месте поражения, общую слабость, снижение памяти и настроения.

Клинический случай 2

Пациент, 54 года, в январе 2021 г. проконсультирован аллергологом-иммунологом по рекомендации дерматовенеролога. Диагноз: В02 Опоясывающий лишай (*Herpes zoster*). Предъявляет жалобы на появление три дня назад и нарастание высыпаний в области лба, на границе с волосистой частью головы, сопровождающихся жжением и зудом. Дерматологом было назначено лечение: ацикловир 200 мг пять раз в день в течение семи дней, наружная терапия. В связи с отсутствием положительной динамики, нарастанием высыпаний и интенсивности болевого синдрома была рекомендована консультация аллерголога-иммунолога.

Anamnesis morbi: за 10 дней до обращения в семье пациента у 14-летнего сына диагностирован COVID-19. Ребенок получает амбулаторное лечение, диагноз подтвержден результатом ПЦР-исследования.

Anamnesis vitae: наследственный и аллергологический анамнез не отягощен, вредные привычки отрицает. Коморбидной патологии, требующей базисной терапии, нет.

При осмотре: состояние и самочувствие удовлетворительные, правильного телосложения, вес – 96 кг, рост – 175 см, температура тела – 36,7 °С. Периферические лимфоузлы не увеличены. Кожные покровы физиологической окраски, тургор в норме. В области лба слева на фоне отечной гиперемии пораженной кожи – сгруппированные микровезикулы.

По совокупности клинико-анамнестических данных было проведено обследование: ПЦР на SARS-CoV-2 и ИФА на наличие IgM-АТ к SARS-CoV-2 (качественно). Были получены положительные результаты, что позволило расценить данный случай как субклиническую (бессимптомную) форму COVID-19.

По результатам обследования иммунологом была скорректирована схема лечения: в качестве базовой терапии назначен валацикловир 1000 мг три раза в день, курс – 10 дней. С учетом клинико-лабораторных признаков микст-инфекции (COVID-19 и *H. zoster*), вызвавшей нарушения иммунного статуса пациента, был назначен индуктор интерферона Циклоферон 600 мг внутрь в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-е сутки, наружно Циклоферон линимент на пораженные участки кожи два раза в день до уменьшения клинических проявлений.

На фоне проводимого лечения к концу противовирусной терапии отмечена выраженная положительная динамика

клинической картины: незначительная гиперемия, полная редукция высыпаний, отсутствие болевых ощущений. В дальнейшем пациент жалоб на изменения кожных покровов, чувствительность и боль не предъявлял, через 14 дней сохранялись незначительные слабость и снижение внимания, полное восстановление когнитивных функций и работоспособности отмечено через шесть месяцев после заболевания. Таким образом, на основании приведенных данных можно предположить, что реактивация *H. zoster*-инфекции у пациентов с COVID-19 является маркером выраженных иммунологических нарушений. В связи с этим включение в схемы терапии таких пациентов препаратов с иммуномодулирующим действием способствует усилению неспецифической резистентности организма и получению стойкого терапевтического эффекта.

Заключение

Известно, что *H. zoster* и SARS-CoV-2 обладают выраженным нейротропным действием. Возможно, при сочетанной патологии, где маркером COVID-19 является реактивация ХГВИ, имеет место синергизм воздействия обоих вирусов, что способствует затяжному течению болевого синдрома, формированию длительных постковидных нарушений. По данным литературы, *H. zoster* также индуцирует системную выработку цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ) 6 [12, 13]. Такая же тенденция выявлена и при поражении вирусом SARS-CoV-2. Маркеры воспаления, такие как ФНО-α, ИЛ-6 и СРБ, не только влияют непосредственно на течение инфекционно-воспалительного процесса, но и повышают риск когнитивных дисфункций и деменции всех типов в отдаленной перспективе [8]. Назначение адекватной терапии больным с опоясывающим герпесом позволяет уменьшить тяжесть симптомов в острой фазе, а также снизить риск постгерпетического нейрокогнитивного дефицита [9]. Таким образом, на основе литературных данных и клинического опыта авторов возможно предположить, что включение иммуномодулирующих препаратов в схемы терапии пациентов с опоясывающим герпесом на фоне COVID-19 повышает эффективность лечения, снижает риск развития осложнений и, как следствие, способствует более быстрому восстановлению качества жизни больных.

Ряд авторов указывают на более легкое течение COVID-19 у большинства пациентов с астмой, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, хроническим риносинуситом, пищевой и лекарственной аллергией, у которых наблюдается гиперэкспрессия иммунных и воспалительных путей второго типа с участием эпителиальных клеток, врожденных лимфоидных клеток, дендритных клеток, Т-клеток, эозинофилов и тучных клеток, базофилов и цитокинов второго типа (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 и IL-31) [14, 15]. Циклоферон (меглумина акридонат) обладает иммунорегуляторными свойствами через активацию ИФН-γ, при повышении выработки которого препарат способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляции CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺, CD8⁺ и CD72⁺. Препарат индуцирует выработку цитокинов, активирует клеточный и гуморальный ответ (Th1/Th2), усиливает функциональную активность ней-



трофильных гранулоцитов. Противовоспалительный эффект Циклоферона связан с его способностью ингибировать синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО- α). Кроме того, препарат способствует восстановлению клеточной чувствительности к иммунокорректорам (интерферонам, индукторам интерферона и иммуномодуляторам) [16].

Таким образом, в настоящее время актуально составление диагностических стратегий выявления возможных факторов риска сочетанного воздействия вирусных агентов, поскольку это приводит к утяжелению инфекционного процесса и развитию осложнений. Разработка алгоритмов персонализированной иммуномодулирующей терапии повышает эффективность проводимого лечения. 🌱

Литература

1. Pona A., Jiwani R.A., Afriyie F., et al. Herpes zoster as a potential complication of coronavirus disease 2019. *Dermatol. Ther.* 2020; 33 (6): e13930.
2. Puri P., Parnami P., Athwal P.S.S., et al. COVID-19 rekindling Herpes zoster in an immunocompetent patient. *Cureus.* 2021; 13 (9): e18049.
3. Ghosh B., Gajjar R.A., Modi V.K., Jadeja D.M. A rare case of Herpes zoster in an adult patient recovered from symptomatic reinfection of COVID-19. *Cureus.* 2021; 13 (7): e16274.
4. Diez-Domingo J., Parikh R., Bhavsar A.B., et al. Can COVID-19 increase the risk of Herpes zoster? A narrative review. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)*. 2021; 11 (4): 1119–1126.
5. 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.
6. Desai H.D., Sharma K., Patoliya J.V., et al. A rare case of varicella-zoster virus reactivation following recovery from COVID-19. *Cureus.* 2021; 13 (1): e12423.
7. Mohaghegh F., Hatami P., Aryanian Z. Case of atypical disseminated herpes zoster in a patient with COVID-19: a diagnostic challenge in COVID era. *Clin. Case Rep.* 2022; 10 (2): e05342.
8. Chen V.C., Wu S.I., Huang K.Y., et al. Herpes zoster and dementia: a nationwide population-based cohort study. *J. Clin. Psychiatry.* 2018; 79 (1): 16m11312.
9. Nagel M.A., Gilden D. Developments in varicella zoster virus vasculopathy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2016; 16 (2): 12.
10. Халдин А.А., Насырова Э.И. Иммуномодуляторы при герпесвирусных заболеваниях: возможности применения с позиции иммунопатогенеза инфекционных процессов. *Клиническая дерматология и венерология.* 2018; 17 (5): 134–140.
11. Опоясывающий герпес: клинические рекомендации. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», 2020.
12. Elsaie M.L., Youssef E.A., Nada H.A. Herpes zoster might be an indicator for latent COVID-19 infection. 2020; 33 (4): e13666.
13. Maldonado M.D., Romero-Aibar J., Pérez-San-Gregorio M.A. COVID-19 pandemic as a risk factor for the reactivation of herpes viruses. *Epidemiol. Infect.* 2021; 149: e145.
14. Gao Y.D., Agache I., Miibeccel A., et al. The effect of allergy and asthma as a comorbidity on the susceptibility and outcomes of COVID-19. *Int. Immunol.* 2022; 34 (4): 177–188.
15. Gonzalez-Diaza S.N., Martinb B., Villarreal-Gonzalez R.V., et al. Psychological impact of the COVID-19 pandemic on patients with allergic diseases. *World Allergy Organization Journal.* 2021; 14 (3): 100510.
16. Коваленко А.Л., Шафранская Е.Г., Мухаярова Е.Н., Валеев В.В. Циклоферон: лечение и профилактика гриппа и других ОРВИ. Сборник науч. работ. СПб.: Тактик-Студио, 2015.

Immunomodulatory Therapy in the Treatment of Patients with Reactivation of Herpes-Viral Infection on the Background of COVID-19

N.S. Tataurshchikova, PhD¹, O.I. Letyayeva, PhD¹, T.G. Fedoskova, PhD¹, A.S. Rusanova¹, A.L. Kovalenko, PhD²

¹ People's Friendship University of Russia

² Golikov Research Clinical Center of Toxicology

Contact person: Natalya S. Tataurshchikova, tataurshchikova_ns@rudn.ru

The variety of COVID-19 phenotypes is determined by the spectrum of comorbid pathology. One of the important companions and prognostic markers of the severity of the course is the presence of chronic herpes virus infection in a patient. The article discusses the significance of H. zoster reactivation as a marker of the latent course of COVID-19 and the clinical and immunological features of this variant of co-infection.

H. zoster and SARS-CoV-19 viruses have a pronounced neurotropic effect. With mixed infection, where the main marker of COVID-19 is the reactivation of herpes zoster, there is a synergism between the effects of both viruses, which causes disturbances in the immune status of patients. This, in turn, contributes to the long-term preservation of the pain syndrome and the formation of cognitive post-covid disorders.

The inclusion of Cycloferon in patients with co-COVID-19 and H. zoster-infection in the treatment regimens allows to form an effective treatment strategy, reduce the duration of the disease and prevent the development of complications.

Key words: herpes virus infection, herpes zoster, H. zoster, COVID-19, Cycloferon