



Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (*Herpesviridae: Lymphocryptovirus*, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности

Соломай Т.В.^{1,2}, Семенов Т.А.^{3,4}, Филатов Н.Н.^{2,4}, Ведунова С.Л.², Лавров В.Ф.^{2,5}, Смирнова Д.И.², Грачёва А.В.², Файзулов Е.Б.²

¹Межрегиональное управление № 1 Федерального медико-биологического агентства, 123182, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

Введение. Иммунодефициты, лежащие в основе развития тяжёлых форм новой коронавирусной инфекции, могут быть следствием сочетанного инфицирования SARS-CoV-2 и другими патогенами, в том числе вирусом Эпштейна–Барр (EBV).

Цель работы – изучение эпидемиологических особенностей активной EBV-инфекции на фоне COVID-19.

Материал и методы. С марта по май 2020 г. в Москве на маркёры EBV-инфекции обследованы пациенты (95 человек), находившиеся в стационаре для лечения COVID-19, и доноры крови (92 человек).

Результаты. При сходных показателях превалентности EBV-инфекции в исследуемых группах частота обнаружения индикаторов её активности у доноров (10,9%) была значительно ниже, чем среди пациентов (80%). Достоверные различия по данному параметру установлены также между подгруппами пациентов с интерстициальной пневмонией на фоне наличия (96,6%) либо отсутствия (97,2%) SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки и больных с лёгким течением COVID-19 (43,3%). Средние коэффициенты позитивности IgG к капсидному и ядерному антигенам вируса у доноров были больше, чем в группе пациентов ($p < 0,05$). У больных с маркёрами активной EBV-инфекции значительно чаще выявлялись пневмония, превышение референсных значений активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и относительного числа моноцитов (отношение шансов – 23,6; 3,5 и 9,7 соответственно).

Обсуждение. Настоящее исследование позволило изучить частоту распространения и проанализировать эпидемиологические особенности активной EBV-инфекции у пациентов с COVID-19.

Заключение. Значимо более высокая частота обнаружения индикаторов активной EBV-инфекции среди пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу COVID-19 (особенно со среднетяжёлым течением), указывает на сочетанное участие в развитии интерстициальной пневмонии SARS-CoV-2 и EBV. Наличие низких концентраций IgG к белкам последнего является предиктором реактивации вызываемого им инфекционного процесса. Превышение референсных значений активности АЛТ и относительного количества моноцитов у пациентов должно служить поводом к обследованию на маркёры EBV-инфекции.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр, SARS-CoV-2, COVID-19, сочетанная инфекция, интерстициальная пневмония, аланинаминотрансфераза, моноциты

Для цитирования: Соломай Т.В., Семенов Т.А., Филатов Н.Н., Ведунова С.Л., Лавров В.Ф., Смирнова Д.И., Грачёва А.В., Файзулов Е.Б. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (*Herpesviridae: Lymphocryptovirus*, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности. *Вопросы вирусологии*. 2021; 66(2): 152-161. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-40>

Для корреспонденции: Соломай Татьяна Валерьевна, канд. мед. наук, заместитель руководителя, Межрегиональное управление № 1 Федерального медико-биологического агентства, 123182, Москва, Россия. E-mail: solomay@rambler.ru

Участие авторов: Соломай Т.В. – концепция и дизайн исследования, обобщение и обработка материала, написание текста; Семенов Т.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; Филатов Н.Н. – редактирование статьи; Ведунова С.Л. – проведение лабораторных исследований; Лавров В.Ф. – проведение лабораторных исследований; Смирнова Д.И. – проведение лабораторных исследований; Грачёва А.В. – проведение лабораторных исследований; Файзулов Е.Б. – проведение лабораторных исследований.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.01.2021

Принята в печать 16.04.2021

Reactivation of Epstein–Barr virus (*Herpesviridae: Lymphocryptovirus*, HHV-4) infection during COVID-19: epidemiological features

Tatyana V. Solomay^{1,2}, Tatyana A. Semenenko^{3,4}, Nikolay N. Filatov^{2,4}, Svetlana L. Vedunova², Vyacheslav F. Lavrov^{2,3}, Daria I. Smirnova², Anastasiia V. Gracheva², Evgeny B. Faizuloev²

¹Interregional Department No. 1 of the Federal Medical and Biological Agency, 123182, Moscow, Russia;

²FSBSI «I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», 105064, Moscow, Russia;

³FSBI «National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya» of the Ministry of Health of Russia, 123098, Moscow, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russia;

⁵FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of Russia, 125993, Moscow, Russia

Introduction. Immunodeficiency underlying the development of severe forms of new coronavirus infection may be the result of mixed infection with SARS-CoV-2 and other pathogens, including Epstein–Barr virus (EBV).

The aim is to study the prevalence and epidemiological features of co-infection with SARS-CoV-2 and EBV.

Material and methods. A cross-sectional randomized study was conducted in Moscow region from March to May 2020. Two groups were examined for EBV-markers: hospital patients ($n = 95$) treated for SARS-CoV-2 infection and blood donors ($n = 92$).

Results. With equal EBV prevalence the detection of active infection markers in donors (10.9%) was noticeably lower than in SARS-CoV-2 patients (80%). Significant differences in this indicator were also found when patients from subgroups with interstitial pneumonia with the presence (96.6%) and absence (97.2%) of SARS-CoV-2 in the nasopharyngeal smear were compared with the subgroup of patients with mild COVID-19 (43.3%). The average IgG VCA and IgG EBNA positivity coefficients in donor group were higher than in patient group ($p < 0.05$). Patients with active EBV infection markers were significantly more likely to have pneumonia, exceeding the reference values of ALT and the relative number of monocytes (odds ratio – 23.6; 3.5; 9.7, respectively).

Discussion. The present study examined the incidence and analyzed epidemiological features of active EBV infection in patients with COVID-19.

Conclusion. A significantly higher rate of detection of active EBV infection markers in hospital patients indicates a combined participation SARS-CoV-2 and EBV in the development of interstitial pneumonia. Low levels of specific IgG EBV serve as predictors of EBV reactivation. Exceeding the reference values of ALT and the relative number of monocytes in patients should serve as a reason for examination for active EBV infection markers.

Keywords: Epstein–Barr virus, SARS-CoV-2, COVID-19, co-infection, interstitial pneumonia, alanine aminotransferase, monocytes

For citation: Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Vedunova S.L., Lavrov V.F., Smirnova D.I., Gracheva A.V., Faizuloev E.B. Reactivation of Epstein–Barr virus (*Herpesviridae: Lymphocryptovirus*, HHV-4) infection during COVID-19: epidemiological features. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2021; 66(2): 152-161 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-40>

For correspondence: Solomay Tatyana Valeryevna, Ph.D. (Med.), Deputy Head, Interregional Department No. 1 of the Federal Medical and Biological Agency, 123182, Moscow. E-mail: solomay@rambler.ru

Information about the authors:

Solomay T.V., <https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>

Semenenko T.A., <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

Filatov N.N., <https://orcid.org/0000-0003-4857-9624>

Vedunova S.L., <https://orcid.org/0000-0002-8992-9080>

Lavrov V.F., <https://orcid.org/0000-0001-7006-506X>

Smirnova D.I., <https://orcid.org/0000-0001-7325-0834>

Gracheva A.V., <https://orcid.org/0000-0001-8428-4482>

Faizuloev E.B., <https://orcid.org/0000-0001-7385-5083>

Contribution: Solomay T.V. – concept and design of the study, synthesis and processing of the material, writing of the text; Semenenko T.A. – concept and design of the study, editing of the article; Filatov N.N. – editing of the article; Vedunova S.L. – conducting of the laboratory studies; Lavrov V.F. – conducting of the laboratory studies; Smirnova D.I. – conducting of the laboratory studies; Gracheva A.V. – conducting of the laboratory studies; Faizuloev E.B. – conducting of the laboratory studies.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 19 January 2021

Accepted 16 April 2021

Введение

Эпидемиологическая ситуация, вызванная распространением нового коронавируса в 2020 г., поставила перед органами здравоохранения большинства стран мира множество вопросов, на ряд из которых ответы

до сих пор не найдены. До декабря 2019 г. возбудители острых респираторных вирусных инфекций вызывали в период сезонного подъема только локальные эпидемические вспышки, а в остальное время года регистрировалась спорадическая заболеваемость. По-

явление нового инфекционного агента, получившего название SARS-CoV-2, привело к его экспансии, принявшей характер пандемии. Человечество столкнулось с новой глобальной проблемой, потребовавшей для своего решения комплексного подхода.

В настоящее время учёными всего мира проводятся исследования по выявлению и оценке особенностей эпидемического распространения SARS-CoV-2, патогенетических механизмов взаимодействия его с организмом хозяина, изучению иммунного ответа на внедрение патогена, разработке средств специфической профилактики COVID-19. Установлено, что источниками инфекции являются больные и бессимптомные носители вируса, а заражение происходит преимущественно воздушно-капельным путём. Инкубационный период в среднем составляет 6 (от 2 до 14) сут [1]. В эпидемический процесс вовлекаются все возрастные группы населения с преобладанием в структуре лиц 40–59 (35,7%) и 19–39 лет (30,8%) [2].

По опубликованным данным заболевание в лёгкой форме переносят около 80% пациентов. Тяжесть определяется наличием пневмонии, которая развивается в 5–10% случаев и может сопровождаться дыхательной и полиорганной недостаточностью. Факторами риска осложнённого течения считаются возраст, наличие хронических сердечно-сосудистых (в том числе артериальной гипертензии) и лёгочных заболеваний, а также иммунодефицита [1, 3–6].

Нарушение иммунологической реактивности, лежащее в основе развития тяжёлых форм новой коронавирусной инфекции, может быть первичным (генетически обусловленным) либо вторичным – приобретённым вследствие воздействия на организм человека негативных факторов химической, физической и биологической природы. В перечень возбудителей, способствующих возникновению иммунодефицитных состояний вторичного характера, входят в первую очередь вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ), герпеса (human herpesvirus, HHV), вирусы гепатитов В (hepatitis B virus, HBV) и С (hepatitis C virus, HCV) и др. [7–10]. Длительная персистенция перечисленных микроорганизмов создаёт основу для наслоения на имеющийся инфекционный процесс вызванной SARS-CoV-2 новой коронавирусной инфекции. Это может привести к синергизму вследствие транскриптомно-протеомного сходства инфектов, определяющего единые патогенетические механизмы взаимодействия с организмом хозяина. Так, проведённые исследования выявили пептидное (иммуноэпитопное) родство протеинов нового коронавируса с белками других агентов – в частности, вирусов Эпштейна–Барр (Epstein–Barr virus, EBV) (*Herpesviridae: Lymphocryptovirus*, HHV-4), простого герпеса 1 типа (HSV-1, или HHV-1), гриппа А (H1N1), ВИЧ, а также *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Сделан вывод о том, что именно эти патогены на фоне сочетания с COVID-19 способны усугублять её течение за счёт общих патогенетических точек приложения [11–13].

В то же время в доступной литературе практически отсутствуют сведения об эпидемиологии коинфекций, вызванных SARS-CoV-2 совместно с другими патогенами. Особую актуальность в этой связи представляет микст-инфекция с EBV, который имеет убиквитарное распространение, а маркёры хронической EBV-инфекции выявляются более чем у 90% населения планеты [14]. Важно отметить, что экспансия нового коронавируса в Российской Федерации, включая столичный регион (г. Москва и Московская область), пришлась на максимально высокие за весь период наблюдения многолетние уровни заболеваемости инфекционным мононуклеозом и совпала по времени с её сезонным подъёмом [2, 15, 16].

Целью настоящего исследования стало изучение эпидемиологических особенностей активной EBV-инфекции на фоне COVID-19.

Материал и методы

В период с марта по май 2020 г. проведено поперечное рандомизированное исследование, в которое вошли лица обоего пола, постоянно проживающие на территории г. Москвы и Московской области, в возрасте от 18 до 60 лет, предоставившие письменное добровольное информированное согласие на выполнение соответствующих обследований. Сформированы 2 группы, сопоставимые между собой по полу и возрасту. В первую (пациенты) включены 95 человек, находившихся в стационаре с целью лечения новой коронавирусной инфекции, у которых ретроспективно были выявлены антитела (АТ) класса IgG к SARS-CoV-2. Вторую группу (доноры крови) составили 92 участника, допущенные до донации по результатам лабораторно-инструментального и клинического обследования в соответствии с требованиями действующих нормативных правовых актов.

Группа пациентов дополнительно разделена на три подгруппы:

1-я – 30 человек с лёгкой формой болезни (острый назофарингит), у которых в мазке из носоглотки обнаружена РНК SARS-CoV-2;

2-я – 29 больных со среднетяжёлым течением (интерстициальная пневмония без дыхательной недостаточности) и фоне детекции нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2;

3-я – 36 участников со среднетяжёлым течением (интерстициальная пневмония без дыхательной недостаточности) с отрицательными результатами определения генетического материала нового коронавируса в мазке из носоглотки.

Лицам из 1-й и 2-й групп выполнены стандартное клиническое и биохимическое исследование крови, результаты которого у пациентов оценивались на момент поступления в стационар (на 3-й–7-е сут от первых клинических проявлений), а также определение маркёров HBV-, HCV- и ВИЧ-инфекций. У всех включённых в протокол указанные маркёры не обнаружены.

Наличие пневмонии в группе пациентов устанавливали по результатам многослойной (мультиспиральной) компьютерной томографии, дыхательной недо-

статочности – по насыщению (сатурации) артериальной крови кислородом, которая у всех исследуемых превышала 95%.

Все участники обследованы на наличие:

- РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки;
- ДНК EBV в сыворотке крови;
- АТ класса IgM к капсидному (viral capsid antigen, VCA) антигену EBV (IgM VCA);
- АТ класса IgG к VCA, раннему (early antigen, EA) и ядерному (Epstein–Barr nuclear antigen, EBNA) антигенам EBV.

Кроме того, дополнительно проведено исследование avidности АТ IgG к VCA.

Каждый пациент обследован на наличие РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки не менее 2 раз: до начала стационарного лечения и спустя 10–14 сут. При выявлении РНК SARS-CoV-2 на фоне клинической симптоматики исследуемый рассматривался как больной с лабораторно подтверждённой новой коронавирусной инфекцией (код по МКБ-10 – U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован). В случае отсутствия генетического материала, но при наличии характерных для данной нозологии клинических проявлений устанавливался диагноз «коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован» (U07.2 по МКБ-10).

Обследование на маркёры активности инфекционного процесса, вызванного EBV, выполняли на 10–21-е сут от момента появления первых клинических симптомов. Присутствие анти-EBNA АТ класса IgG в сыворотке крови указывало на наличие паст-инфекции. При выявлении на фоне наличия АТ IgG к EBNA также и низкоавидных анти-VCA АТ IgG (индекс avidности <60%) состояние расценивалось как ранняя паст-инфекция. В случаях обнаружения ДНК EBV, АТ IgM к VCA, АТ IgG к EA либо их сочетания на фоне наличия/отсутствия анти-EBNA АТ IgG констатировалась активная EBV-инфекция (острая или реактивация).

Детекцию генетического материала вирусов методикой полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени осуществляли с помощью следующих комплектов реагентов в соответствии с протоколами производителей:

– набор для выявления РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени «РеалБест РНК SARS-CoV-2» («Вектор-Бест», Россия);

– набор для выявления и количественного определения ДНК EBV «АмплиСенс EBV-скрин/монитор-FL» (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия).

Для обнаружения специфических АТ классов IgM и IgG к EBV методом иммуноферментного анализа (ИФА) использовали соответствующие комплекты реагентов согласно инструкциям производителей («Вектор-Бест»).

Концентрацию АТ IgG к VCA и EBNA оценивали по коэффициенту позитивности (КП), представляющему собой отношение оптической плотности исследуемого образца к аналогичной критической величине.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием таблиц Microsoft Excel 2019. Рассчитывали частоту выявления маркёров реактивации инфекции, вызванной EBV, и ранней паст-инфекции, средние коэффициенты позитивности АТ IgG к VCA и EBNA, средние уровни активности аланин-аминотрансферазы (АЛТ) и содержания билирубина (мкмоль/л) в сыворотке крови (Ед/л), а также среднее значение относительного числа моноцитов в венозной крови (%). Для определения границ доверительных интервалов (ДИ) вычисляли ошибки указанных показателей. Различия считали достоверными при доверительной вероятности 95% и статистической значимости $p < 0,05$.

В целях количественного описания тесноты связи признаков проводили расчёт отношения шансов (ОШ) выявления повышенных значений активности АЛТ (>41 Ед/л), уровня билирубина (>17 мкмоль/л), относительного числа моноцитов (>10%) и развития пневмонии у пациентов с маркёрами реактивации EBV-инфекции и без них методом четырёхпольной таблицы:

$$\text{ОШ} = A \times D / B \times C \quad (1),$$

где А – наличие признака у пациентов с маркёрами реактивации; В – отсутствие признака у пациентов с маркёрами реактивации; С – наличие признака у пациентов без реактивации; D – отсутствие признака у пациентов без реактивации.

Значимость показателя ОШ оценивали путём определения границ 95% ДИ. Различия считали статистически значимыми ($p < 0,05$) в случае, если последний не включал в себя единицу.

Результаты

Частота детекции маркёров ранее перенесённой EBV-инфекции (АТ IgG к EBNA) в исследуемых группах не имела достоверных различий и составила 97,9% (95% ДИ: 95,0–100,8) у пациентов и 95,7% (95% ДИ: 91,5–99,9) среди доноров. Индикаторы ранней EBV-паст-инфекции (низкоавидные АТ IgG к VCA) не выявлены в группе доноров и в подгруппе больных с лёгким течением с наличием РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки. В целом у пациентов они обнаруживались в 6,3% (95% ДИ: 1,4–11,2) случаев, в том числе среди имевших среднетяжёлое течение с наличием РНК SARS-CoV-2 (3,4%; 95% ДИ: 0,0–10,1) либо её отсутствием (13,9%; 95% ДИ: 2,4–25,4).

Маркёры активной EBV-инфекции в группе доноров определялись в 10,9% случаев (95% ДИ: 4,5–17,3). Для пациентов эта величина была достоверно выше как в целом (80%; 95% ДИ: 71,9–88,1), так и в каждой из подгрупп (**табл. 1**). Среди пациентов со среднетяжёлыми формами COVID-19 на фоне наличия РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки и её отсутствия межгрупповые показатели частоты обнаружения индикаторов активности EBV-инфекции существенно не отличались, но при этом значимо превышали таковые для больных с лёгким течением. Во всех этих случаях в крови выявлялись также анти-EBNA АТ класса IgG.

Обращает на себя внимание тот факт, что из маркёров, указывающих на активную EBV-инфекцию, у доноров достоверно чаще обнаруживался генетический материал этого вируса (9,8%; 95% ДИ: 3,7–15,9) по сравнению с пациентами (1,1%; 95% ДИ: 0,0–3,2). У последних, в свою очередь, во много раз чаще выявлялись серологические маркёры – АТ IgM к VCA (70,5%; 95% ДИ: 61,3–79,7) и IgG к EA (56,8%; 95% ДИ: 46,8–66,8) по сравнению с донорами – 0,0 и 2,2% (95% ДИ: 0,0–5,2) соответственно.

Анализ средних КП анти-VCA и анти-EBNA АТ IgG продемонстрировал, что среди доноров оба этих показателя значимо выше, чем в группе пациентов в целом и во всех её подгруппах. Исключение составляет средний КП анти-EBNA АТ IgG у больных с лёгкими формами на фоне присутствия РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки, существенно не отличающийся от такового у доноров (табл. 2).

Не выявлено достоверных различий между средними КП анти-VCA и анти-EBNA АТ IgG в группе доноров и в подгруппах больных со среднетяжёлым

течением как с наличием, так и с отсутствием РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки. Напротив, у пациентов в целом и в подгруппе имеющих лёгкое течение при наличии генетического материала нового коронавируса средний КП анти-VCA АТ IgG оказался значимо ниже аналогичного показателя для EBNA.

Пневмония у пациентов с индикаторами активной EBV-инфекции выявлялась с частотой 81,6% (95% ДИ: 72,8–90,4), а среди не имеющих их – значимо реже (15,8%; 95% ДИ: 0,0–32,6). Значение ОИШ составило 23,6, что при 95% ДИ: 6,0–92,3 статистически достоверно.

Анализ средних уровней активности АЛТ в сыворотке крови показал превышение их над стандартными референсными значениями для взрослых (до 41 Ед/л) в группе пациентов – 66,3 Ед/л (95% ДИ: 38,5–94,1) за счёт подгрупп со среднетяжёлым течением при наличии нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки (43,7 Ед/л) (95% ДИ: 38,0–49,4) и её отсутствии (81,8 Ед/л) (95% ДИ: 44,4–119,2) (табл. 3).

Таблица 1. Частота выявления лиц с маркёрами активной EBV-инфекции

Table 1. Frequency of detection of persons with markers of active EBV infection

Группа/подгруппа Group/subgroup		Обнаружены на фоне наличия антител IgG к EBNA Detected in the presence of IgG antibodies to EBNA			Всего лиц с маркёрами активной EBV-инфекции Total, persons with markers of active EBV infection
		ДНК EBV EBV DNA	Антитела IgM к VCA IgM antibodies to VCA	Антитела IgG к EA IgG antibodies to EA	
Лёгкое течение с наличием РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки (n = 30) Mild course with the presence of SARS-CoV-2 RNA in a nasopharyngeal smear (n = 30)	Количество, n Number, n	0	11	6	13
	%	0,0	36,7	20,0	43,3
	95% ДИ 95% CI	–	19,2–54,2	5,4–34,6	25,3–61,3
Среднетяжёлое течение с наличием РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки (n = 29) Moderate course with the presence of SARS-CoV-2 RNA in a nasopharyngeal smear (n = 29)	Количество, n Number, n	1	26	19	28
	%	3,4	89,7	65,5	96,6
	95% ДИ 95% CI	0,0–10,1	78,4–101,0	47,9–83,1	89,9–103,3
Среднетяжёлое течение с отсутствием РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки (n = 36) Moderate course with no SARS-CoV-2 RNA in a nasopharyngeal smear (n = 36)	Количество, n Number, n	0	30	29	35
	%	0,0	83,3	80,6	97,2
	95% ДИ 95% CI	–	71,0–95,6	67,5–93,7	91,8–102,6
Всего, пациенты (n = 95) Total, patients (n = 95)	Количество, n Number, n	1	67	54	76
	%	1,1	70,5	56,8	80,0
	95% ДИ 95% CI	0,0–3,2	61,3–79,7	46,8–66,8	71,9–88,1
Всего, доноры крови (n = 92) Total, blood donors (n = 92)	Количество, n Number, n	9	0	2	10
	%	9,8	0,0	2,2	10,9
	95% ДИ 95% CI	3,7–15,9	–	0,0–5,2	4,5–17,3

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI is a confidence interval.

Таблица 2. Средние значения коэффициентов позитивности антител IgG к VCA и EBNA

Table 2. Average values of anti-VCA and anti-EBNA IgG antibodies positivity coefficients

Группа Group		Коэффициент позитивности Positivity coefficient	
		Антитела IgG к VCA IgG antibodies to VCA	Антитела IgG к EBNA IgG antibodies to EBNA
Лёгкое течение с наличием РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки ($n = 30$) Mild course with the presence of SARS-CoV-2 RNA in a nasopharyngeal smear ($n = 30$)	Среднее значение Average value	22,2	26,0
	95% ДИ 95% CI	20,8–23,6	24,4–27,6
Среднетяжёлое течение с наличием РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки ($n = 29$) Moderate course with the presence of SARS-CoV-2 RNA in a nasopharyngeal smear ($n = 29$)	Среднее значение Average value	18,7	20,4
	95% ДИ 95% CI	16,9–20,5	16,7–24,1
Среднетяжёлое течение с отсутствием РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки ($n = 36$) Moderate course with no SARS-CoV-2 RNA in a nasopharyngeal smear ($n = 36$)	Среднее значение Average value	18,7	21,9
	95% ДИ 95% CI	16,7–20,7	20,0–23,8
Всего, пациенты ($n = 95$) Total, patients ($n = 95$)	Среднее значение Average value	19,8	22,7
	95% ДИ 95% CI	18,8–20,8	21,1–24,3
Всего, доноры крови ($n = 92$) Total, blood donors ($n = 92$)	Среднее значение Average value	46,5	35,6
	95% ДИ 95% CI	34,6–58,4	27,4–43,8

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI is a confidence interval.

Таблица 3. Средние уровни активности аланинаминотрансферазы, содержания билирубина и относительного числа моноцитов

Table 3. Average levels of alanine aminotransferase, bilirubin and relative number of monocytes

Группа Group		Аланинамино- трансфераза (Ед/л) Alanine aminotransferase (IU/l)	Билирубин (мкмоль/л) Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	Относительное число моноцитов (%) Relative number of monocytes (%)
Лёгкое течение с наличием РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки ($n = 30$) Mild course with the presence of SARS-CoV-2 RNA in a nasopharyngeal smear ($n = 30$)	Средний уровень Average level	26,3	9,5	8,4
	95% ДИ 95% CI	21,6–31,0	7,7–11,3	7,0–9,8
Среднетяжёлое течение с наличием РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки ($n = 29$) Moderate course with the presence of SARS-CoV-2 RNA in a nasopharyngeal smear ($n = 29$)	Средний уровень Average level	43,7	12,2	12,3
	95% ДИ 95% CI	38,0–49,4	10,3–14,1	10,9–13,7
Среднетяжёлое течение с отсутствием РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки ($n = 36$) Moderate course with no SARS-CoV-2 RNA in a nasopharyngeal smear ($n = 36$)	Средний уровень Average level	81,8	11,6	12,5
	95% ДИ 95% CI	44,4–119,2	10,0–13,2	11,3–13,7
Всего, пациенты ($n = 95$) Total, patients ($n = 95$)	Средний уровень Average level	66,3	11,1	11,2
	95% ДИ 95% CI	38,5–94,1	10,1–12,1	10,4–12,0
Всего, доноры крови ($n = 92$) Total, blood donors ($n = 92$)	Средний уровень Average level	17,5	9,5	5,4
	95% ДИ 95% CI	16,1–18,9	8,9–10,1	3,0–7,8

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI is a confidence interval.

Самая низкая средняя величина активности АЛТ зафиксирована у доноров – 17,5 Ед/л (95% ДИ: 16,1–18,9), при этом различия с аналогичными показателями группы пациентов и каждой из её подгрупп досто-

верны ($p < 0,05$). Несмотря на то что среднее значение указанного параметра в подгруппе больных с лёгкими формами на фоне наличия РНК SARS-CoV-2 достоверно превышало таковое у доноров, оно оказалось

значимо ниже, чем для имеющих среднетяжёлое течение в случае наличия или отсутствия нуклеиновой кислоты данного вируса. Из 76 пациентов с маркерами активной EBV-инфекции превышение референсного значения активности этого фермента выявлено у 42, а из 19 больных без них – только у 5. ОШ составило 3,5, что при 95% ДИ: 1,13–10,6 является статистически значимым и свидетельствует о достоверно более высоком шансе превышения референсного значения у пациентов с индикаторами активности выделенной EBV инфекции.

Средний уровень билирубина сыворотки у пациентов (11,1 мкмоль/л) (95% ДИ: 10,1–12,1) в несколько раз превышал значение в группе доноров – 9,5 мкмоль/л (95% ДИ: 8,9–10,1), однако различия в этом случае недостоверны (табл. 3). Не выявлены также статистически значимые отличия между данными показателями в каждой из подгрупп пациентов. Однако в подгруппе со среднетяжёлым течением COVID-19 на фоне наличия РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки эта величина составила 12,2 мкмоль/л (95% ДИ: 10,3–14,1), что достоверно выше, нежели в группе доноров. Среди пациентов с маркерами активной EBV-инфекции повышенные уровни билирубина (>17 мкмоль/л) зарегистрированы у 9 человек, без них – у 2. Шансы обнаружения повышенных показателей содержания билирубина у лиц с индикаторами активной EBV-инфекции и без таковых оказались равными (ОШ = 1,1; 95% ДИ: 0,2–5,8 – ДИ включает единицу; различия недостоверны).

Среднее значение относительного числа моноцитов было наиболее низким среди доноров – 5,4% (95% ДИ: 3,0–7,8) и в подгруппе пациентов с лёгкими формами на фоне присутствия РНК возбудителя COVID-19 в мазке из носоглотки (8,4%) (95% ДИ: 7,0–9,8), при этом различия также недостоверны (табл. 3). Значимо более высокие показатели выявлены среди пациентов в целом (11,2%) (95% ДИ: 10,4–12,0) и у имеющих среднетяжёлое течение как с наличием РНК SARS-CoV-2 – 12,3% (95% ДИ: 10,9–13,7), так и с её отсутствием – 12,5% (95% ДИ: 11,3–13,7). Доля лиц с относительным моноцитозом (>10%) была достоверно выше среди пациентов с маркерами активной EBV-инфекции – 49 человек по сравнению с не имеющими их (3 участника; ОШ = 9,7 (95% ДИ: 2,6–36,2).

Обсуждение

Предшествующая массовому распространению SARS-CoV-2 эпидемиологическая ситуация по инфекции, вызываемой EBV, по всей видимости, способствовала созданию благоприятной основы для развития пандемии, что обусловлено в первую очередь снижением иммунологической реактивности в популяции [17]. Настоящее исследование позволило изучить частоту распространения и проанализировать эпидемиологические особенности активной EBV-инфекции у пациентов с COVID-19.

Так, несмотря на равнозначные уровни серопревалентности EBV по такому показателю, как АТ IgG к EBNA, в группе пациентов достоверно чаще, чем

среди условно здоровых лиц (доноры), выявлялись серологические маркеры активной EBV-инфекции. Более частое выявление генетического материала её возбудителя в крови доноров можно объяснить произвольным выбором момента обследования, не сопряжённым с какими-либо клиническими проявлениями болезни. У пациентов же с реактивацией EBV-инфекции имело место предшествовавшее инфицирование SARS-CoV-2, которое, наиболее вероятно, сыграло роль триггера. При этом периода времени от появления первых клинических симптомов заболевания до забора крови (10–21 сут) в группе пациентов было достаточно для исчезновения ДНК EBV и выработки анти-VCA АТ класса IgM и анти-EA АТ IgG. Однако данный срок оказался малым с точки зрения значимого увеличения концентрации АТ класса IgG к VCA и тем более – к EBNA. Именно поэтому средние КП указанных маркеров среди пациентов достоверно меньше, чем у доноров, а средний КП анти-VCA АТ IgG, определённый у пациентов, – значимо ниже аналогичного показателя для АТ IgG к EBNA (в группе доноров различия между указанными показателями недостоверны). Дополнительным подтверждением полученных результатов является выявление отсутствующих у доноров низкоавидных анти-VCA АТ IgG в группе пациентов.

Предположение о том, что наличие SARS-CoV-2 служит благоприятным фоном для EBV-инфекции, подтверждается результатами других исследований. Так, у 18 пациентов, находившихся в отделении интенсивной терапии по поводу тяжёлой COVID-19-ассоциированной пневмонии с дыхательной недостаточностью, на протяжении первых дней болезни в 78% случаев в крови детектирована ДНК EBV. В дальнейшем динамическое обследование не проводилось [18]. В другой работе установлено, что у пациента с EBV-обусловленной лимфомой, имевшего SARS-CoV-2-пневмонию, в разгар последней наблюдалось резкое транзитное снижение количества плазматических копий ДНК EBV с последующим нарастанием после разрешения пневмонии [19]. Приведённые факты подтверждают важность выбора временной точки для обнаружения генетического материала данного вируса в крови пациентов с COVID-19 в период непродолжительной вирусемии. Тем не менее ни в одном из ранее опубликованных исследований не приводятся сведения о частоте выявления серологических маркеров EBV у больных новой коронавирусной инфекцией.

Кроме того, настоящая работа показала, что более низкие уровни АТ IgG к VCA и EBNA в крови пациентов ассоциированы как с самим фактом SARS-CoV-2-инфекции, так и с развитием интерстициальной пневмонии. Существует достаточно доказательств возникновения её при моноинфицировании новым коронавирусом [17, 20] или EBV [21, 22]. Пептидное сходство данных возбудителей способно инициировать иммунную защиту против одного вируса при развитии острого инфекционного процесса, вызванного другим [11, 12]. По всей вероятности, частые

реактивации EBV-инфекции, поддерживающие высокие концентрации анти-VCA и анти-EBNA AT класса IgG, в определённой степени обеспечивают защиту от иных патогенов со сходными белковыми структурами. Напротив, низкие уровни специфических AT IgG к EBV (КП анти-VCA IgG <34,6 и анти-EBNA IgG <27,4) определяют реактивацию EBV-инфекции при инфицировании новым коронавирусом. Аналогичные взаимодействия были описаны между EBV и вирусом гриппа А: наличие активированных последним большого пула Т-клеток памяти определяло более тяжёлое клиническое течение процесса, вызванного EBV [23]. Ещё в одном исследовании продемонстрировано, что лица молодого возраста с предшествующей острой EBV-инфекцией в 2 раза реже по сравнению с серонегативными к вызывающему её возбудителю переносили острые респираторные заболевания [24].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у включённых в исследование новая коронавирусная инфекция без присутствия EBV протекала преимущественно в лёгкой форме с преобладанием поражения верхних дыхательных путей. Возникновению пневмонии в большинстве случаев способствовало наличие активной EBV-инфекции, подтверждавшейся обнаружением серологических и молекулярно-биологических маркёров. Другими авторами описаны единичные случаи вызванной SARS-CoV-2 и EBV микст-инфекции [18, 19, 25, 26], однако отсутствие надлежащей выборки не позволило проанализировать эпидемиологические особенности активной EBV-инфекции у пациентов с COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести, что было сделано нами впервые.

В последнее время в научных публикациях активно обсуждается факт поражения печёночных клеток SARS-CoV-2 [27–29]. Приводятся данные о том, что у пациентов с COVID-19 наличие биохимических признаков поражения гепатоцитов ассоциировано с большей тяжестью течения заболевания [30, 31]. Наряду с этим выдвигаются предположения, что картина повреждения печени при новой коронавирусной инфекции не связана с действием её возбудителя [30] и может быть обусловлена побочным эффектом используемых лекарственных препаратов [32, 33], либо микст-инфекцией, в частности с участием HBV [28]. Необходимо отметить, что EBV наряду с HBV и HCV также обладает тропностью к печёночной ткани и способен изменять показатели активности АЛТ и содержания билирубина в крови [7, 8]. В настоящем исследовании впервые продемонстрировано, что повышение активности этого фермента может быть использовано в качестве критерия, указывающего не только на более тяжёлое клиническое течение болезни, но прежде всего на сочетание наличия SARS-CoV-2 и активной EBV-инфекции. Гипербилирубинемия также указывает на поражение печени, однако этот параметр в данном случае оказался менее специфичным по сравнению с АЛТ. Кроме того, одним из наиболее характерных лабораторных признаков активной EBV-инфекции служит моноцитоз. Относительное увеличение количества моноци-

тов наряду с повышенным уровнем активности АЛТ должно стать поводом для обследования на маркёры активности EBV-инфекции с целью корректировки тактики ведения больного.

Заключение

Таким образом, достоверно более высокая частота выявления индикаторов активности EBV-инфекции у находившихся на стационарном лечении в связи с COVID-19, особенно у лиц со среднетяжёлым течением последней, указывает на сочетанную роль SARS-CoV-2 и EBV в развитии интерстициальной пневмонии.

Полученные в ходе исследования результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Маркёры активной EBV-инфекции выявляются у 80% (95% ДИ: 71,9–88,1) лиц, находящихся на стационарном лечении по поводу SARS-CoV-2, в том числе у 43,3% (95% ДИ: 25,3–61,3) имеющих лёгкое течение с наличием РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки, у 96,6% (95% ДИ: 89,9–103,3) пациентов со среднетяжёлыми формами на фоне наличия РНК SARS-CoV-2 и у 97,2% (95% ДИ: 91,8–102,6) – со среднетяжёлым течением в случае отсутствия вирусного генетического материала.

2. У участников исследования вызванная SARS-CoV-2 моноинфекция протекала преимущественно в лёгкой форме. Тяжесть клинических проявлений, выражавшуюся в развитии интерстициальной пневмонии, определяло наличие у пациентов с COVID-19 активной EBV-инфекции (ОШ возникновения интерстициальной пневмонии у пациентов с маркёрами активности EBV-инфекции и без них составляет 23,6 (95% ДИ: 6,0–92,3).

3. Инфицирование SARS-CoV-2 является триггером репродукции EBV в клетках хозяина. Наличие низких концентраций специфических AT класса IgG к белковым структурам EBV (КП анти-VCA AT IgG <34,6; КП анти-EBNA AT IgG <27,4) служит предиктором реактивации EBV-инфекции.

4. Превышение референсных значений активности АЛТ и относительного содержания моноцитов у пациентов, находящихся на лечении в стационаре по поводу COVID-19, может быть использовано в качестве критерия, указывающего не только на более тяжёлое клиническое течение заболевания, но в первую очередь на сочетание присутствия SARS-CoV-2 и активной EBV-инфекции и должно служить поводом к обследованию на маркёры последней с целью коррекции тактики ведения пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Salzberger B., Buder F., Lampl B., Ehrenstein B., Hitzentichler F., Hanses F. Epidemiology of SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Internist (Berl)*. 2020; 61(8): 782–8. <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00834-9> (in German).
2. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А., Плоскирева А.А., Дубоделов Д.В., Тиванова Е.В., и др. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; (3): 27–35. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-27-35>.
3. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А., Шипулина О.Ю., Яцышина С.Б., Тиванова Е.В., и др. Закономерности эпиде-

- мического распространения SARS-CoV-2 в условиях мегаполиса. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(4): 203–11. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211>.
4. Xiong Y., Sun D., Liu Y., Fan Y., Zhao L., Li X., et al. Clinical and high-resolution CT features of the COVID-19 infection: comparison of the initial and follow-up changes. *Invest. Radiol.* 2020; 55(6): 332–9. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000674>.
 5. Zhao D., Yao F., Wang L., Zheng L., Gao Y., Ye J., et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(15): 756–61. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa247>.
 6. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демура С.А., и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина*. 2020; 6(2): 8–30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>.
 7. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Иванова М.Ю. Роль Эпштейна–Барр вирусной инфекции и гепатитов В и С в патологии печени. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(5): 215–20. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-215-220>.
 8. Соломай Т.В., Семенов Т.А. Вирусные гепатиты В, С и инфекционный мононуклеоз: эпидемиологическое сходство и различия. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(1): 27–34. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-27-34>.
 9. Na I.K., Buckland M., Agostini C., Edgar J.D.M., Friman V., Michallet M., et al. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. *Eur. J. Haematol.* 2019; 102(6): 447–56. <https://doi.org/10.1111/ejh.13223>.
 10. Chinen J., Shearer W.T. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(2 Suppl. 2): 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.040>.
 11. Харченко Е.П. Коронавирус SARS-Cov-2: сложности патогенеза, поиски вакцин и будущие пандемии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19(3): 4–20. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-4-20>.
 12. Vavougiou G.D. Overlapping host pathways between SARS-CoV-2 and its potential copathogens: An in silico analysis. *Infect. Genet. Evol.* 2020; 86: 104602. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104602>.
 13. Nieto-Moro M., Ecclesia F.G., Tomé-Masa I., De Lama Caro-Patón G., Liez-Gordillo I., Cabrero-Hernández M., et al. SARS-CoV-2 and *Streptococcus pneumoniae* coinfection as a cause of severe pneumonia in an infant. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55(9): 2198–200. <https://doi.org/10.1002/ppul.24916>.
 14. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Н., Бошняк Р.Е., и др. Оценка риска инфицирования герпесвирусами при переливании донорской крови и её компонентов. *Анализ риска здоровью*. 2020; (2): 135–42. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.15.eng>.
 15. Соломай Т.В. Многолетняя динамика заболеваемости и территориальное распространение инфекционного мононуклеоза. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2019; 63(4): 186–92. <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192>.
 16. Соломай Т.В., Филатов Н.Н. Сезонность инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Журнал инфектологии*. 2020; 12(4): 93–100. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-4-93-100>.
 17. Taylor G.S., Long H.M., Brooks J.M., Rickinson A.B., Hislop A.D. The immunology of Epstein–Barr virus-induced disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2015; 33: 787–821. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112326>.
 18. Lehner G.F., Klein S.J., Zoller H., Peer A., Bellmann R., Joannidis M. Correlation of interleukin-6 with Epstein–Barr virus levels in COVID-19. *Crit. Care*. 2020; 24(1): 657. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03384-6>.
 19. Pasin F., Mascalchi Calveri M., Calabrese A., Pizzarelli G., Bongiovanni I., Andreoli M., et al. Oncolytic effect of SARS-CoV2 in a patient with NK lymphoma. *Acta Biomed.* 2020; 91(3): e2020047. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.10141>.
 20. Liya G., Yuguang W., Jian L., Huaiping Y., Xue H., Jianwei H., et al. Studies on viral pneumonia related to novel coronavirus SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a literature review. *APMIS*. 2020; 128(6): 423–32. <https://doi.org/10.1111/apm.13047>.
 21. Guenther J.F., Cameron J.E., Nguyen H.T., Wang Y., Sullivan D.E., Shan B., et al. Modulation of lung inflammation by the Epstein–Barr virus protein Zta. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 299(6): L771–84. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00408.2009>.
 22. 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. <https://doi.org/10.1159/000355200>.
 23. Aslan N., Watkin L.B., Gil A., Mishra R., Clark F.G., Welsh R.M., et al. Severity of acute infectious mononucleosis correlates with cross-reactive influenza CD8 T-cell receptor repertoires. *mBio*. 2017; 8(6): e01841-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01841-17>.
 24. He C.-S., Handzlik M., Muhamad A., Gleeson M. Influence of CMV/EBV serostatus on respiratory infection incidence during 4 months of winter training in a student cohort of endurance athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2013; 113(10): 2613–9. <https://doi.org/10.1007/s00421-013-2704-x>.
 25. Morand A., Roquelaure B., Colson P., Amrane S., Bosdure E., Raoult D., et al. Child with liver transplant recovers from COVID-19 infection. A case report. *Arch. Pediatr.* 2020; 27(5): 275–6. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.05.004>.
 26. Garcia-Martinez F.J., Moreno-Artero E., Jahnke S. SARS-CoV-2 and EBV coinfection. *Med. Clin. (Barc.)*. 2020; 155(7): 319–20. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2020.06.010>.
 27. Wang Y., Liu S., Liu H., Li W., Lin F., Jiang L., et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J. Hepatol.* 2020; 73(4): 807–16. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.002>.
 28. Zou X., Fang M., Li S., Wu L., Gao B., Gao H., et al. Characteristics of liver function in patients with SARS-CoV-2 and chronic HBV coinfection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 19(3): 597–603. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.017>.
 29. Ma Y.L., Xia S.Y., Wang M., Zhang S.M., Du W.H., Chen Q. Clinical features of children with SARS-CoV-2 infection: an analysis of 115 cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi [Chinese journal of contemporary pediatrics]*. 2020; 22(4): 290–3. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2003016> (in Chinese).
 30. Anastasiou O.E., Korth J., Herbstreit F., Witzke O., Lange C.M. Mild versus severe liver injury in SARS-CoV-2 infection. *Dig. Dis.* 2021; 39: 52–7. <https://doi.org/10.1159/000510758>.
 31. Ponziani F.R., Del Zompo F., Nesci A., Santopaolo F., Ianiro G., Pompili M., et al. “Gemelli against COVID-19” group. Liver involvement is not associated with mortality: results from a large cohort of SARS-CoV-2-positive patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020; 52(6): 1060–8. <https://doi.org/10.1111/apt.15996>.
 32. Gendrot M., Andreani J., Boxberger M., Jardt P., Fonta I., Le Bideau M., et al. Antimalarial drugs inhibit the replication of SARS-CoV-2: An in vitro evaluation. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020; 37: 101873. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101873>.
 33. Doyno C., Sobieraj D.M., Baker W.L. Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose. *Clin. Toxicol. (Phila.)*. 2020; 59(1): 12–23. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1817479>.

REFERENCES

1. Salzberger B., Buder F., Lampl B., Ehrenstein B., Hitzentbichler F., Hanses F. Epidemiology of SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Internist (Berl)*. 2020; 61(8): 782–8. <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00834-9> (in German).
2. Akimkin V.G., Kuzin S.N., Semenenko T.A., Ploskireva A.A., Dubodelov D.V., Tivanova E.V., et al. Gender-age distribution of patients with COVID-19 at different stages of epidemic in Moscow [Genderno-voznrastnaya kharakteristika patsientov s COVID-19 na raznykh etapakh epidemii v Moskve]. *Problemy osobno opasnykh infektsiy*. 2020; (3): 27–35. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-27-35> (in Russian).
3. Akimkin V.G., Kuzin S.N., Semenenko T.A., Shipulina O.Yu., Yatsyshina S.B., Tivanova E.V., et al. Patterns of the SARS-CoV-2 epidemic spread in a megacity [Zakonornosti epidemicheskogo rasprostraneniya SARS-CoV-2 v usloviyakh megapolisa]. *Voprosy virusologii*. 2020; 65(4): 203–11. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211> (in Russian).
4. Xiong Y., Sun D., Liu Y., Fan Y., Zhao L., Li X., et al. Clinical and high-resolution CT features of the COVID-19 infection: comparison of the initial and follow-up changes. *Invest. Radiol.* 2020; 55(6): 332–9. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000674>.

5. Zhao D., Yao F., Wang L., Zheng L., Gao Y., Ye J., et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(15): 756–61. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa247>.
6. Kogan E.A., Berezovskiy Yu.S., Protsenko D.D., Bagdasaryan T.R., Gretsov E.M., Demura S.A., et al. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2 [Patologicheskaya anatomiya infektsii, vyzvannoy SARS-CoV-2]. *Sudebnaya meditsina.* 2020; 6(2): 8–30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30> (in Russian).
7. Solomay T.V., Semenenko T.A., Ivanova M.Yu. The role of Epstein–Barr viral infection and hepatitis B and C in liver pathology [Rol' Epshteina–Barr virusnoy infektsii i gepatitov V i C v patologii pecheni]. *Voprosy virusologii.* 2019; 64(5): 215–20. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-215-220> (in Russian).
8. Solomay T.V., Semenenko T.A. Viral hepatitis B, C and infectious mononucleosis: epidemiological similarities and differences [Virusnye gepatity V, C i infektsionnyy mononukleoz: epidemiologicheskoe skhodstvo i razlichiya]. *Voprosy virusologii.* 2020; 65(1): 27–34. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-27-34> (in Russian).
9. Na I.K., Buckland M., Agostini C., Edgar J.D.M., Friman V., Michallet M., et al. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. *Eur. J. Haematol.* 2019; 102(6): 447–56. <https://doi.org/10.1111/ejh.13223>.
10. Chinen J., Shearer W.T. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(2 Suppl. 2): 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.040>.
11. Kharchenko E.P. The coronavirus SARS-CoV-2: the complexity of infection pathogenesis, the search of vaccines and possible future pandemics [Koronavirus SARS-Cov-2: slozhnosti patogeneza, poiski vaktzin i budushchie pandemii]. *Epidemiologiya i Vaksinoprofilaktika.* 2020; 19(3): 4–20. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-4-20> (in Russian).
12. Vavougiou G.D. Overlapping host pathways between SARS-CoV-2 and its potential copathogens: An in silico analysis. *Infect. Genet. Evol.* 2020; 86: 104602. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104602>.
13. Nieto-Moro M., Ecclesia F.G., Tomé-Masa I., De Lama Caro-Patón G., Leoz-Gordillo I., Cabrero-Hernández M., et al. SARS-CoV-2 and *Streptococcus pneumoniae* coinfection as a cause of severe pneumonia in an infant. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55(9): 2198–200. <https://doi.org/10.1002/ppul.24916>.
14. Solomay T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kornienko M.N., Bosh'yan R.E., et al. Assessing risks of infection with herpes viruses during transfusion of donor blood and its components. *Health Risk Analysis.* 2020; (2): 135–42. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.15.eng>.
15. Solomay T.V. Dynamics of morbidity and territorial spread of infectious mononucleosis [Mnogoletnyaya dinamika zabolevaemosti i territorial'noe rasprostranenie infektsionnogo mononukleoz]. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii.* 2019; 63(4): 186–92. <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192> (in Russian).
16. Solomay T.V., Filatov N.N. Seasonality of infection caused by the Epstein–Barr virus [Sezonnost' infektsii, vyzvannoy virusom Epshteina–Barr]. *Zhurnal infektologii.* 2020; 12(4): 93–100. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-4-93-100> (in Russian).
17. Taylor G.S., Long H.M., Brooks J.M., Rickinson A.B., Hislop A.D. The immunology of Epstein–Barr virus-induced disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2015; 33: 787–821. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112326>.
18. Lehner G.F., Klein S.J., Zoller H., Peer A., Bellmann R., Joannidis M. Correlation of interleukin-6 with Epstein–Barr virus levels in COVID-19. *Crit. Care.* 2020; 24(1): 657. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03384-6>.
19. Pasin F., Mascacchi Calveri M., Calabrese A., Pizzarelli G., Bongiovanni I., Andreoli M., et al. Oncolytic effect of SARS-CoV2 in a patient with NK lymphoma. *Acta Biomed.* 2020; 91(3): e2020047. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.10141>.
20. Liya G., Yuguang W., Jian L., Huaiping Y., Xue H., Jianwei H., et al. Studies on viral pneumonia related to novel coronavirus SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a literature review. *APMIS.* 2020; 128(6): 423–32. <https://doi.org/10.1111/apm.13047>.
21. Guenther J.F., Cameron J.E., Nguyen H.T., Wang Y., Sullivan D.E., Shan B., et al. Modulation of lung inflammation by the Epstein–Barr virus protein Zta. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 299(6): L771–84. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00408.2009>.
22. 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. <https://doi.org/10.1159/000355200>.
23. Aslan N., Watkin L.B., Gil A., Mishra R., Clark F.G., Welsh R.M., et al. Severity of acute infectious mononucleosis correlates with cross-reactive influenza CD8 T-cell receptor repertoires. *mBio.* 2017; 8(6): e01841-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01841-17>.
24. He C.-S., Handzlik M., Muhamad A., Gleeson M. Influence of CMV/EBV serostatus on respiratory infection incidence during 4 months of winter training in a student cohort of endurance athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2013; 113(10): 2613–9. <https://doi.org/10.1007/s00421-013-2704-x>.
25. Morand A., Roquelaure B., Colson P., Amrane S., Bosdure E., Raoult D., et al. Child with liver transplant recovers from COVID-19 infection. A case report. *Arch. Pediatr.* 2020; 27(5): 275–6. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.05.004>.
26. Garcia-Martinez F.J., Moreno-Artero E., Jahnke S. SARS-CoV-2 and EBV coinfection. *Med. Clin. (Barc.).* 2020; 155(7): 319–20. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2020.06.010>.
27. Wang Y., Liu S., Liu H., Li W., Lin F., Jiang L., et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J. Hepatol.* 2020; 73(4): 807–16. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.002>.
28. Zou X., Fang M., Li S., Wu L., Gao B., Gao H., et al. Characteristics of liver function in patients with SARS-CoV-2 and chronic HBV coinfection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 19(3): 597–603. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.017>.
29. Ma Y.L., Xia S.Y., Wang M., Zhang S.M., Du W.H., Chen Q. Clinical features of children with SARS-CoV-2 infection: an analysis of 115 cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi [Chinese journal of contemporary pediatrics].* 2020; 22(4): 290–3. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2003016> (in Chinese).
30. Anastasiou O.E., Korth J., Herbstreit F., Witzke O., Lange C.M. Mild versus severe liver injury in SARS-CoV-2 infection. *Dig. Dis.* 2021; 39: 52–7. <https://doi.org/10.1159/000510758>.
31. Ponziani F.R., Del Zompo F., Nesci A., Santopaolo F., Ianiro G., Pompili M., et al. “Gemelli against COVID-19” group. Liver involvement is not associated with mortality: results from a large cohort of SARS-CoV-2-positive patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020; 52(6): 1060–8. <https://doi.org/10.1111/apt.15996>.
32. Gendrot M., Andreani J., Boxberger M., Jardot P., Fonta I., Le Bideau M., et al. Antimalarial drugs inhibit the replication of SARS-CoV-2: An in vitro evaluation. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020; 37: 101873. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101873>.
33. Doyno C., Sobieraj D.M., Baker W.L. Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose. *Clin. Toxicol. (Phila).* 2020; 59(1): 12–23. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1817479>.