

ВИРУСЫ КАК ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ НА ПРИМЕРЕ COVID-19 И ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ПО ДАННЫМ МЕТААНАЛИЗА)**Н.Э.Малышева, Г.С.Архипов****VIRUSES AS AN ETIOLOGICAL AND PATHOGENETIC FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF NEUROLOGICAL AND MENTAL DISORDERS USING THE EXAMPLE OF COVID-19 AND HERPES VIRUS INFECTION (ACCORDING TO META-ANALYSIS)****N.E.Malysheva, G.S.Arkipov***Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, zcvbcz.xvbcz@gmail.com*

В настоящее время, несмотря на постепенный переход новой коронавирусной инфекции в состояние сезонных обострений, осложнения от COVID-19 все же остаются актуальной проблемой, особенно те, что затрагивают центральную нервную систему. В связи с этим все большую актуальность приобретают исследования, направленные на разграничение общих для группы острых респираторных вирусных инфекций и специфических характеристик COVID-19, в том числе развитие постковидных осложнений, включающих в себя психические и неврологические нарушения. Настоящее исследование имело своей целью определение роли вирусов (на примере герпесвирусов и вируса COVID-19) как этиологического и патогенетического фактора развития психических и неврологических расстройств в различные периоды заболевания. Нарушения психического и неврологического здоровья в ковидный период характеризуются клинически значимыми расстройствами когнитивной функции, эмоциональной регуляции поведения человека, сопровождающимися дистрессом, а также серьезными функциональными нарушениями.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, герпесвирусная инфекция, психические и неврологические расстройства

Для цитирования: Малышева Н.Э., Архипов Г.С. Вирусы как этиологический и патогенетический факторы развития неврологических и психических расстройств на примере COVID-19 и герпесвирусной инфекции (по данным метаанализа) // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №4(129). С.42–45. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4\(129\).42-45](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4(129).42-45)

Currently, despite the gradual transition of a new coronavirus infection to a state of seasonal exacerbations, complications from COVID-19 still remain an urgent problem, especially those that affect the central nervous system. In this regard, studies aimed at distinguishing common for a group of acute respiratory viral infections and specific characteristics of COVID-19, including the development of post-COVID complications, namely mental and neurological disorders, are becoming increasingly relevant. The aim of this study was to determine the role of viruses (by the example of herpes viruses and the COVID-19 virus) as an etiological and pathogenetic factor in the development of mental and neurological disorders in different periods of the disease. Mental and neurological health disorders during the Covid period are characterized by clinically significant impairments in cognitive function, emotional regulation, or human behavior, accompanied by distress, as well as serious functional impairment.

Keywords: new COVID infection, herpes virus infection, mental and neurological disorders

For citation: Malysheva N.E., Arkipov G.S. Viruses as an etiological and pathogenetic factor in the development of neurological and mental disorders using the example of Covid-19 and herpes virus infection (according to meta-analysis). Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. Vol.4(129). Pp.42–45. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4\(129\).42-45](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4(129).42-45)

Введение

Несмотря на улучшение тактики современного лечения, выявленные осложнения от коронавирусной инфекции стали встречаться реже, но не исчезли полностью. У многих пациентов после перенесенной вирусной инфекции (в том числе COVID-19) появляются неврологические проблемы, такие как потеря обоняния, вкуса, а также нарушения со стороны эмоциональной сферы (депрессивные, тревожные расстройства и др.). Фактором расстройства эмоционального спектра также является дополнительная мера профи-

лактики при COVID-19 (самоизоляция), которая неблагоприятно сказывается на психическом состоянии людей. Информация о неблагоприятных исходах и осложнениях при коронавирусной инфекции также влияет на настрой и психику населения в целом. Все больше исследователей обращают внимание на то, как часто происходят повреждения головного мозга в результате перенесенной вирусной инфекции, и какими клиническими проявлениями они сопровождаются. Вирус может напрямую атаковать определенные клетки мозга, уменьшать приток крови к ткани мозга, так как иммунная система занята вирусом и происходит пере-

клонирование иммунного ответа на данный вирус. Это ослабляет защиту от других микроорганизмов, в результате наблюдается их активация, что может приводить к развитию пневмонии.

На данный момент влияние различных известных типов вирусов на неврологическое и психическое состояние уже доказано, однако действие новой коронавирусной инфекции на данные системы организма еще недостаточно изучено.

При этом выделяют группы населения, которые более уязвимы в отношении психологического стресса, развития патологических психологических защитных реакций; резко возросло число случаев гетерогенных психических расстройств (депрессивных, тревожных, посттравматического стрессового расстройства и др.) у населения.

Цель работы: проанализировать литературные данные о вирусных инфекциях (в том числе о герпес-вирусах и COVID-19), влияющих на развитие неврологических и психических расстройств.

В задачи исследования входило:

1) анализ литературных данных по изучению герпесвирусов, влияющих на развитие неврологических и психических отклонений;

2) анализ литературных данных о влиянии коронавирусной инфекции на психические и неврологические нарушения;

3) определение закономерности влияния вирусов (COVID-19 и герпесвирусов) на развитие неврологических и психических расстройств.

Материалы и методы

Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме «инфекционные болезни», «психиатрия, неврология», а также открытых данных Министерства здравоохранения РФ и Роспотребнадзора. Проанализированы данные информационных сообщений, размещенных на сайтах ВОЗ, ЮНЕСКО, учреждений здравоохранения, осуществляющих санитарно-эпидемиологический контроль, информационных интернет-ресурсов, современных отечественных и зарубежных публикаций.

Результаты и обсуждение

На данный момент прямая взаимосвязь между известными типами вирусов и неврологическими и психическими расстройствами уже доказана.

Исследования, проводимые учеными-психиатрами, доказывают, что хронические, рецидивирующие вирусные инфекции играют не последнюю роль в формировании хронических психических заболеваний.

Примерами могут являться разновидности шизофрении и биполярного аффективного расстройства (БАР), развивающиеся в результате персистенции вирусов семейства герпесвирусов.

Вирус простого герпеса (ВПГ) является одним из наиболее распространенных патогенов человека во всем мире [1]. ВПГ имеет деление на 2 типа: ВПГ-1, передаваемый при оральном контакте и вызывающий оральный и генитальный герпес, и ВПГ-2, передаваемый половым путем и вызывающий генитальный герпес [2].

Инфекция ВПГ-1 имеет большее распространение среди подростков и взрослых и сопряжена с риском передачи инфекции от матери к плоду у беременных женщин [3].

Проведенные исследования доказывают, что инфицирование плода ВПГ-1 во время беременности тесно связано с патологическим развитием нервной системы, что приводит к долгосрочным неврологическим последствиям, которые включают в себя когнитивную дисфункцию, трудности обучения и деменцию у людей пожилого возраста [4]. Подобные патологии развиваются из-за ВПГ-1, который нарушает процессы дифференцировки стволовых нервных клеток и формирования коры головного мозга. В ходе исследования данные результаты выявили с помощью трехмерной органоидной модели головного мозга человека. Также выяснилось, что вирус способствует аномальной активации микроглии, которая сопровождается выработкой воспалительных медиаторов, что может нарушать процесс развития нервной ткани [5].

Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) относится к бета-герпесвирусам, который также, по предположению ученых, исследовавших взаимосвязь расстройств настроения и инфицирования ВГЧ-6, влияет на развитие большого депрессивного (БДР) и биполярного аффективного расстройства (БАР). В качестве исследуемого материала были взяты посмертные образцы ткани мозга пациентов, страдавших от шизофрении, БАР или БДР, а также психически здоровых людей. Исследование показало, что клетки Пуркинье в мозжечке пациентов с БАР и БДР в большинстве случаев оказываются зараженными ВГЧ-6. Чаще всего встречались клетки с высокой вирусной нагрузкой (числом вирусных частиц в зараженной клетке) [6].

Для обнаружения ВГЧ-6 в нервной ткани была использована количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР), которая позволила оценить вирусную нагрузку в клетках. Также во время исследования применили иммунофлуоресцентный анализ и флуоресцентную гибридизацию *in situ*, с помощью которых в зараженных клетках удалось выявить компоненты вирусных частиц [6].

Семейство коронавирусов — это положительные одноцепочные крупные оболочечные РНК-содержащие вирусы, которые способны инфицировать животных и людей. У человека коронавирусы вызывают как легкие формы острой респираторной вирусной инфекции, так и тяжелый острый респираторный синдром [7,8].

В настоящее время коронавирусная инфекция включена в особый перечень заболеваний, которые представляют опасность для окружающих [9].

Механизмы передачи вируса — аэрогенный и контактный. К аэрогенному механизму относится воздушно-пылевой и воздушно-капельный путь передачи [9,10].

Различают альфа-, бета-, гамма- и дельта-коронавирусы. SARS-CoV-2 является бета-коронавирусом, вызывающим заболевание COVID-19. Данный вирус имеет тенденцию к поражению лиц преимущественно пожилого возраста, а также мужского пола. SARS-CoV-2, проникая в периферическую кровь через верхние (слизистая оболочка носа) и нижние ды-

хательные пути (гортань и бронхиальное дерево), поражает органы-мишени (легкие, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую систему и почки). Именно органы-мишени выделяют ангиотензин превращающий фермент 2 (ACE2), являющийся протеином и располагающийся на мембране микроорганизмов, с которым вирус SARS-CoV-2 связывается шипами и в дальнейшем происходит интернализация, репликация вируса и высвобождение варионов, поражающих выбранные органы и способствующих развитию местного и системного иммунного ответа [8].

С появлением вируса COVID-19 недостаточно наработана доказательная база по взаимосвязи данного вируса с психическими и неврологическими отклонениями, хотя установлен факт развития нейропсихиатрических нарушений при коронавирусной инфекции [11,12].

Наиболее убедительные результаты по доказательной базе представил Жонас Жардин Де Пауло в исследовании, в котором оценивался клинический статус, психическое здоровье и история неврологических симптомов с помощью онлайн-опросников и шкал с использованием платформы REDCap. В проведенном исследовании участвовали люди, имеющие положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 и легкое течение COVID-19. Диагностика заболевания проводилась методом тестирования и специальными инструментальными, а также лабораторными исследованиями, которые разделялись на два этапа. Первый этап включал в себя нейропсихологическую оценку, неврологическое обследование и структурную магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Второй этап — сбор крови и выполнение позитронно-эмиссионной томографии головного мозга [11].

В результате тестирования было выявлено, что чуть менее половины участников сообщили о субъективных ежедневных проблемах с мышлением или памятью, 39% — о сложностях с суждением и 34% — с запоминанием времени встреч. Также около четверти участников демонстрировали низкие результаты при прохождении теста комплексной фигуры Рея — Остеррица. Данный тест является нейропсихологической методикой: испытуемый сначала срисовывает изображение, а затем воспроизводит его из своей памяти. Такой низкий результат характерен для группы лиц пожилого возраста, когда как средний возраст тестирувавшихся составлял около 38 лет. В группе людей, не болевших COVID-19, низкие результаты показывали около 6% испытуемых [11].

Также в плазме крови у людей с когнитивными нарушениями наблюдался повышенный уровень 11 биомаркеров, и чем более выражены были нарушения теста Рея — Остеррица, тем выше был уровень биомаркеров [11]. Данное исследование подтверждает, что COVID-19 может влиять на психику, способствуя ухудшению когнитивных функций у человека.

Учеными Оксфордского университета также были проанализированы медицинские карты 236 379 американцев, у которых был подтвержден COVID-19. Среди пациентов были как амбулаторные, так и госпитализированные больные с SARS-CoV-2. Динамика пациентов, болевших COVID-19, сравнивалась с теми,

у кого в течение 2020 г. диагностировали грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции [12].

В исследовании учитывались следующие факторы: возрастная группа, пол, раса, сопутствующие физические и психические заболевания, а также уровень дохода и доступ к медицинским услугам. Результаты анализа данных показали, что около 33,6% пациентов имели психические или неврологические расстройства в течение шести месяцев после перенесенного COVID-19. Основными патологиями являлись различные виды депрессии, тревожное расстройство личности, инсульт, внутричерепное кровоизлияние и симптомы деменции. У 13% переболевших данные состояния были диагностированы впервые. Авторы исследования также выявили, что риск развития этих заболеваний после других респираторных инфекций был значительно ниже [12].

Выводы

В результате анализа литературных данных было установлено влияние вирусов COVID-19 и герпесвирусов на психическое и неврологическое состояние с развитием таких заболеваний, как биполярное аффективное расстройство, большое депрессивное расстройство, тревожное расстройство личности, инсульт и деменция.

Установлено влияние вирусов COVID-19 и герпесвирусов на психическое состояние человека и развитие неврологических нарушений, однако исследования не выявили биологических основ нарушения когнитивных функций со стороны психиатрии или неврологии, а лишь подтвердили существующую связь с COVID-19.

Также было установлено, что когнитивные нарушения при инфицировании COVID-19 сохраняются даже после выздоровления.

Для установления биологической взаимосвязи коронавирусной инфекции и нарушений неврологического и психиатрического характера необходимо проведение дальнейших исследований.

1. Doll J.R., Thompson R.L., Sawtell N.M. Infectious herpes simplex virus in the brain stem is correlated with reactivation in the trigeminal ganglia // *J Virol*. 2019. Vol.93(8). Article number: e02209-18. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02209-18>
2. Hasan M., Islam S., Chakraborty S. et al. Contriving a chimeric polyvalent vaccine to prevent infections caused by Herpes Simplex Virus (Type-1 and Type-2): an exploratory immunoinformatic approach // *J Biomol Struct Dyn*. 2020. Vol.38(10). P.2898–2915. DOI: <https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1647286>
3. Сайт Всемирной организации здравоохранения [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru> (дата обращения: 21.09.2022).
4. Mahic M., Mjaaland S., Bovelstad H.M. et al. Maternal immunoreactivity to herpes simplex virus 2 and risk of autism spectrum disorder in male offspring // *mSphere*. 2017. Vol.2(1). Article number: e00016-17. DOI: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00016-17>
5. Qiao H., Guo M., Shang J. et al. Herpes simplex virus type 1 infection leads to neurodevelopmental disorder-associated neuropathological changes // *PLoS Pathog*. 2020. Vol.16(10). Article number: e1008899. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008899>

6. Prusty B.K., Gulve N., Govind S. et al. Active HHV-6 infection of cerebellar purkinje cells in mood disorders // *Front Microbiol.* 2018. Vol.9. Article number: 1955. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01955>
7. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 14 от 27.12.2021 [Электронный ресурс]. URL: <http://nasci.ru/?id=68813&download=1> (дата обращения: 05.09.2022).
8. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19 // *Здоровье ребенка.* 2020. Т.15(2). С.133–144. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598>
9. Постановление правительства РФ от 31.01.2020 г. №66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих».
10. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А. и др. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // *Клиническая практика.* 2020. Т.11(1). С.7–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract26339>
11. de Paula J.J., Paiva R.E.R.P., Souza-Silva N.G. et al. Selective visuoconstructional impairment following mild COVID-19 with inflammatory and neuroimaging correlation findings // *Mol Psychiatry.* 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01632-5>
12. Taquet M., Geddes J.R., Husain M.S. et al. Six-month neurological and psychiatric outcomes in 236,379 survivors of COVID-19 // *medRxiv* 2021.01.16.21249950. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.01.16.21249950>
- Male Offspring. *MSphere*, 2017, vol.2(1), article no. e00016-17. doi: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00016-17>
5. Qiao H., Guo M., Shang J., et al. Herpes simplex virus type 1 infection leads to neurodevelopmental disorder-associated neuropathological changes. *PLoS Pathog.* 2020, vol.16(10), article no. e1008899. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008899>
6. Bhupesh K. Prusty, Nitish Gulve, Sheila Govind, Gerhard R. F. Krueger, Julia Feichtinger, et al. Active HHV-6 Infection of Cerebellar Purkinje Cells in Mood Disorders. *Front Microbiol.*, 2018, vol.9, article no. 1955. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01955>
7. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii «Profilak-tika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)» [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)"]. Version 14 of 27.12.2021. Available at: <http://nasci.ru/?id=68813&download=1> (accessed: 05.09.2022). (in Russian).
8. Abatur A.E., Agafonova E.A., Krivusha E.L., Nikulina A.A. Patogenez COVID-19 [Pathogenesis of COVID-19]. *Zdorov'ye rebenka — Child's Health*, 2020, vol.15, no.2, pp.133–134. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598>
9. Postanovleniye pravitel'stva RF ot 31.01.2020 g. №66 «O vnesenii izmeneniya v perechen' zabolevaniy, predstavlyayushchikh opasnost' dlya okruzhayushchikh» [Decree of the Government of the Russian Federation of January 31, 2020, No.66 "On Amendments to the List of Diseases that Constitute a Danger to Others"]. (in Russian).
10. Baklaushev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., Lesnyak V.N., Yusubalieva G.M., Sotnikova A.G. COVID-19. Etiologiya, patogenez, diagnostika i lecheniye [COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment]. *Klinicheskaya praktika — Good Clinical Practice*, 2020, vol.11(1), pp.7–20. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract26339>
11. de Paula J.J., Paiva R.E.R.P., Souza-Silva N.G., et al. Selective visuoconstructional impairment following mild COVID-19 with inflammatory and neuroimaging correlation findings. *Mol Psychiatry*, 2022. doi: <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01632-5>
12. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. S., et al. Six-month neurological and psychiatric outcomes in 236,379 survivors of COVID-19. *MedRxiv*, 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.16.21249950>

References

1. Doll J.R., Thompson R.L., Sawtell N.M. Infectious herpes simplex virus in the brain stem is correlated with reactivation in the trigeminal ganglia. *J. Virol.* 2019, vol.93(8), article no. e02209-18. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.02209-18>
2. Hasan M., Islam S., Chakraborty S., et al. Contriving a chimeric polyvalent vaccine to prevent infections caused by Herpes Simplex Virus (Type-1 and Type-2): an exploratory immunoinformatic approach. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2020, vol.38(10), pp.2898–2915. doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1647286>
3. World Health Organization Website. Available at: <https://www.who.int/ru> (accessed: 21.09.2022).
4. Mahic M., Mjaaland S., Bovelstad H.M., Gunnes N., Susser E., Bresnahan M., et al. Maternal Immunoreactivity to Herpes Simplex Virus 2 and Risk of Autism Spectrum Disorder in