

Т.Е. Попова, Е.Д. Охлопкова, А.А. Таппахов,
С.Д. Ефремова, М.А. Варламова, А.Н. Романова

ВЛИЯНИЕ ВИРУСОВ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕС НА ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.20

УДК 616–018. 1–095: 578.245–078–834

Проведен анализ влияния герпесвирусной инфекции на течение новой коронавирусной инфекции (НКВИ). Инфицированность обследованного контингента вирусами семейства герпес достигала 95,3–100 %. Обнаружена связь НКВИ с вирусами простого герпеса 1-го, 2-го типов (ВПГ-1, -2), но не выявлено корреляции между коэффициентом позитивности ВПГ 1, -2 и степенью тяжести НКВИ. Это можно объяснить тем, что забор анализов производился в отдаленном периоде после перенесенной НКВИ. Учитывая, что и вирусы герпеса, и вирус SARS-CoV-2 вызывают полиорганное поражение и могут утяжелять течение друг друга, изучение коинфицирования представляется весьма актуальным.

Ключевые слова: вирусы семейства герпес, вирус простого герпеса 1-го, 2-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Бара, новая коронавирусная инфекция.

We have analyzed the impact of herpes virus infection on the course of a new coronavirus infection (NCVI). Infection of the examined contingent with herpes family viruses reached 95.3–100%. An association of NCVI with herpes simplex viruses 1, 2 types (HSV 1, 2 types) was found, but no correlation was found between the positivity coefficient (CP) of HSV 1, type 2 and the severity of NCVI. This can be explained by the fact that the sampling was carried out in the remote period after the transferred NKVI. Considering that both herpes viruses and the SARS-CoV-2 virus cause multiple organ damage and can aggravate each other, the study of co-infection seems to be very relevant.

Keywords: viruses of the herpes family (Herpes viridae), herpes simplex virus 1, 2 types (HSV types 1,2), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), new coronavirus infection (NCVI).

Введение. Среди вирусов семейства герпес (*Herpes viridae*) выделяют 8 наиболее распространенных: вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2); вирус опоясывающего лишая, или вирус герпеса человека 3-го типа (ВГЧ-3); вирус герпеса человека 4-го типа, или вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ); вирус герпеса человека 5-го типа, или цитомегаловирус (ЦМВ); вирусы герпеса человека 6-го и 7-го типов (ВГЧ-6 и ВГЧ-7) и вирус герпеса 8-го типа, или вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (ВГЧ-8). Наличие герпесвирусной инфекции является маркером иммунодефицитного состояния [1].

ВПГ-1 и ВПГ-2 являются широко распространенными патогенами человека с уровнями распространенности во всем мире около 67% и 13% соответственно [20]. Заболевания, вызванные ВПГ-1, -2, включают лабиальный/

назальный герпес, генитальный герпес, герпетический стромальный кератит, герпетическую экзему, диссеминированное заболевание у новорожденных, менингит и энцефалит простого герпеса. Есть сведения, что имеется прямая связь между инфекцией ВПГ 1-го, 2-го типов и нейродегенеративными заболеваниями [8, 23, 29, 32, 33].

Цитомегаловирус человека широко распространен и поражает от 40 до 100% населения во всем мире [5]. У большинства инфицированного населения течение заболевания остается бессимптомным благодаря эффективному иммунному ответу [18]. Первичная инфекция или реактивация вируса могут стать причиной тяжелого полиорганного поражения при наличии иммунодефицита [15].

Более 90% взрослого населения латентно инфицированы онкогенным ВЭБ [17, 26]. Хроническая или рецидивирующая ВЭБ-инфекция эпителиальных клеток связана с системной красной волчанкой и синдромом Шегрена, тогда как хроническая/рецидивирующая инфекция В-клеток связана с ревматоидным артритом, рассеянным склерозом и другими заболеваниями [22].

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) представляет собой высокозаразный и вирулентный вирус, вызывает респираторное заболевание, называемое новой коронавирусной

инфекцией (НКВИ, COVID-19), которое оказало глобальное влияние на всемирную систему общественного здравоохранения [30]. Согласно данным ВОЗ, в мире по состоянию на 7 октября 2022 г. было зарегистрировано 617 597 680 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 6 532 705 случаев смерти [34]. Описаны следующие SARS-CoV-2-ассоциированные неврологические заболевания: синдром Гийена-Барре [13], энцефаломиелит [27], миалгия и поражения нервно-мышечного синапса [27]. Пандемия COVID-19 стала причиной многочисленных неблагоприятных последствий для людей с неврологическими расстройствами и нейродегенеративными заболеваниями [25], такими как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз [2, 3, 6, 10, 12, 28].

Так как у пациентов с COVID-19 уже сообщалось о реактивации вируса ветряной оспы, ВЭБ и ЦМВ [7, 14, 16, 19, 21], особый интерес вызывает изучение взаимодействия вирусов семейства герпес и SARS-CoV-2 в плане изучения возможного взаимоусиливающего патогенного влияния.

Цель работы - оценка связи носительства вирусов семейства герпеса и новой коронавирусной инфекции.

Задачи:

1. Проанализировать носительство герпесвирусной инфекцией у обследуемого контингента

ЯНЦ комплексных медицинских проблем:

ПОПОВА Татьяна Егоровна – д.м.н., зам. директора, tata.2504@yandex.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1062-1540>, **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., с.н.с., **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – м.н.с., **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с., ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9904-1555>, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, **ТАППАХОВ Алексей Алексеевич** – к.м.н., с.н.с.; доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4159-500X>

2. Оценить степень взаимного влияния возбудителей герпесвирусной инфекции и новой коронавирусной инфекции у пациентов с подтвержденным COVID-19

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлись 175 чел., работающих и проживающих в городах Алдан и Томмот Алданского района, из них 66 (37,7%) мужчин и 109 (62,3%) женщин. Средний возраст составил у мужчин $43,4 \pm 1,1$, у женщин $44,7 \pm 1,4$ года. Программа исследования взрослого населения включала в себя следующие разделы: информированное согласие респондента на проведение исследований; опрос по анкете для оценки объективного состояния; забор крови из локтевой вены в утренние часы натощак после 12-часового воздержания от пищи на иммунологическое исследование.

Исследование одобрено на заседании локального комитета по биомедицинской этике ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (протокол № 56 от 10 марта 2022, решение N 3).

Обследуемые были разделены на две группы: 1-я (основная) - 132 чел. (132/175, 75,5%), которые перенесли НКВИ различной степени тяжести (степень тяжести оценивалась по специально разработанной шкале; форма заболевания учитывалась по стационарным выпискам и амбулаторным картам); 2-я (контрольная) - 43 чел. (43/175, 24,5%) без перенесенной НКВИ в анамнезе. В 1-й группе было 49/132 мужчин, 83/132 женщины; по расовому признаку распределение было следующим: 118/132 чел. – европеоиды, 14/132 чел. – азиаты; средний возраст составил $43,4 \pm 11,3$ года. Во 2-й группе 17/43 чел. – мужчины, 26/43 чел. – женщины, по расовому признаку 40/43 – европеоиды, 3/43 – азиаты, средний возраст обследуемых в группе контроля составил $45,3 \pm 11,6$ года. Обе группы были сопоставимы по половозрастным признакам и среднему возрасту.

Анализ уровня иммуноглобулинов IgM и IgG (в анализе учитывался КП – коэффициент позитивности) к ВПГ 1-го, 2-го типов, ЦМВ, ВЭБ, SARS-CoV-19 проводился в сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом (ТИФА) на фотометре «Униплан» с использованием стандартных наборов «Вектор бест» (Россия), согласно инструкции фирмы-производителя. Кроме этого определяли уровень avidности антител к антигенам вирусов ВПГ 1-го, 2-го типов, ЦМВ, ВЭБ.

Полученные данные были проанализированы с помощью программы SPSS 22 («IBM», США). Описательная статистика для количественных данных приведена в виде медианы и 25-го и 75-го квантилей (Me [Q25; Q75]). Для сравнения двух независимых групп анализ проведен с использованием U-критерия Манна-Уитни, для трех независимых групп – с использованием критерия Краскелла-Уоллиса. При сравнении качественных данных применяли χ^2 и точный критерий Фишера. Критический уровень статистической значимости для двух групп определен при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. У 120/175 (68,6 $\pm$ 7,9%) обследованных выявлялись клинические проявления хронической герпесвирусной инфекции в анамнезе, такие как: лабиальный, генитальный, назолабиальный герпес.

В результате проведенного исследования установлено, что IgG к ВПГ

1-го, 2-го типов обнаружены у 95,4% (125/132) в 1-й группе и у 100 % (43/43) обследованных – во 2-й группе без статистически значимых различий. Коэффициент позитивности (КП) в 1-й группе составил 16,12 [15,91; 16,29], во 2-й – 16,06 [15,84; 16,23] у.е., без статистически значимых различий между группами. ВПГ-IgM обнаружены у 2/132 (1,5%) обследованных в 1-й и у 1/43 (2,3%) во 2-й группах (табл. 1). Медиана avidности антител к антигенам ВПГ-1, -2 типов составила 100,0 [97,0; 100,0] и 100,0 [96,5; 100,0] в первой и второй группах соответственно ($U = 2120$, $p=0,839$).

ЦМВ-IgG обнаружены в 100% обеих обследованных групп (132/132 в 1-й и 43/43 во 2-й). ЦМВ-IgM в 1-й группе положительны у 5 (3,8%), во 2-й – у 4 (9,3%) чел. (табл. 1). Медиана avidности антител к антигенам ЦМВ составила 95,0 [82,0; 99,0] и 94,5 [77,5; 99,0] в 1-й и 2-й группах соответственно ($U = 1139,5$; $p=0,997$).

Таблица 1

Уровень антител к вирусам семейства Герпес в двух обследуемых группах, абс.число (%)

	Основная группа, N = 132	Группа контроля, N = 43	p-уровень
ВПГ-IgM			
Отрицательно	123 (93,9)	40 (93,1)	p=0,933; χ
Положительно	2 (1,5)	1 (2,3)	
Сомнительно	6 (4,6)	2 (4,6)	
ВПГ-IgM, КП у.е.	0,32 [0,25; 0,43]	0,3 [0,23; 0,41]	p=0,47; $U = 2528,5$
ВПГ-1,-2-IgG			
Отрицательно	6 (4,6)	0	p=0,16; χ
Положительно	125 (95,4)	43 (100)	
ВПГ-1,-2-IgG, КП у.е.	16,12 [15,91; 16,29]	16,06 [15,84; 16,23]	p=0,47; $U = 2528,5$
Авидность ВПГ-1,-2	100,0 [97,0; 100,0]	100,0 [96,5; 100,0]	p=0,839; $U = 2120$
ЦМВ-IgM			
Отрицательно	126 (96,2)	39 (90,7)	p=0,15; χ
Положительно	5 (3,8)	4 (9,3)	
ЦМВ-IgM КП у.е.	0,29 [0,21; 0,37]	0,33 [0,21; 0,66]	p=0,97; $U = 2743,5$
ЦМВ-IgG			
Положительно	131 (100)	43 (100)	-
ЦМВ-IgG, КП у.е.	10,82 [8,97; 11,0]	10,75 [9,6; 11,0]	p=0,28; $U = 2446$
Авидность ЦМВ	95,0 [82,0; 99,0]	94,5 [77,5; 99,0]	$U = 1139,5$; p=0,997
ВЭБ-IgG			
Отрицательно	2 (1,5)	2 (4,7)	p=0,23; χ
Положительно	129 (98,5)	41 (95,3)	
ВЭБ-IgG к ядерному, КП у.е.	12,78 [11,93; 13,03]	12,76 [9,5; 13,0]	p=0,153; $U = 2348$
ВЭБ-IgM			
Отрицательно	114 (93,5)	41 (95,3)	p=0,86; χ
Положительно	7 (5,7)	2 (4,7)	
Сомнительно	1 (0,8)	0	
ВЭБ-IgM VCA, КП у.е.	0,21 [0,16; 0,29]	0,18 [0,13; 0,26]	p=0,11; $U = 1807,5$
Авидность ВЭБ	99,67 [98,21; 100]	99,32 [98,32; 100,0]	$U = 960$; p=0,888

ВЭБ-IgM был положительным у 7/132 чел. (5,7%) в 1-й группе и у 2/43 чел. (4,7%) во 2-й. ВЭБ-IgG был положительным у 129/132 чел. (98,5%) в 1-й и у 41/43 чел. (95,3%) во 2-й группе, без статистически значимой разницы. Коэффициент позитивности (КП) ВЭБ-IgG к ядерному антигену в 1-й группе составил 12,78 [11,93; 13,03], во 2-й – 12,76 [9,5; 13,0] у.е., без статистически значимых различий между группами (табл. 1). Медиана avidности антител к антигенам ВЭБ составила 99,67 [98,21; 100] и 99,32 [98,32; 100,0] в 1-й и 2-й группах соответственно ($U = 960$; $p=0,888$).

Из 132 переболевших НКВИ в легкой степени заболевание перенесли 63/132 (47,7%), в средней степени тяжести – 53/132 (40,2%), в тяжелой степени – 12/132 (9,1%), неизвестна степень тяжести НКВИ у 4/132 чел. (3,0%). В среднем срок с момента перенесенной НКВИ составил $6,97 \pm 6,5$ мес. Постковидный синдром имели 35/132 чел. (26,5%). Из основных жалоб у лиц с постковидным синдромом отмечались: общая слабость и повышенная утомляемость – 15/35 чел. (42,9 %), нарушение обоняния, вкуса, зрения – у 10/35 чел. (28,6 %), снижение памяти у 5/35 чел. (14,3%), миалгии – у 4/35 чел. (11,4%).

Мы проанализировали связь между титрами антител класса М и G и степенью тяжести НКВИ (табл. 2). КП антител к SARS-CoV-2 при легком течении инфекции был на уровне 11,64 [11,31; 11,82] у.е., при среднетяжелом течении – 11,66 [11,57; 11,83] у.е., при тяжелой – 11,66 [11,13; 11,78] ($p = 0,487$, $N = 1,44$).

Титры IgM к ЦМВ не отличались при разных степенях тяжести НКВИ: 0,29 [0,21; 0,38] – при легкой степени, 0,29

[0,21; 0,46] – при средней, 0,24 [0,16; 0,29] – при тяжелом течении заболевания ($p=0,187$; $N = 4,81$). Уровень IgG к ЦМВ также не различался в зависимости от степени тяжести НКВИ: 10,93 [9,91; 11,03] при легком течении, 10,78 [9,63; 10,96] при среднетяжелом и 10,86 [8,7; 11,1] при тяжелом течении инфекции ($p=0,472$; $N = 2,52$). IgM к ВЭБ к капсидному антигену (VCA) при легкой НКВИ составил 0,18 [0,16; 0,26], при среднетяжелой – 0,24 [0,16; 0,32], при тяжелом течении НКВИ – 0,21 [0,16; 0,29] ($p=0,379$; $N = 3,08$). IgG к ядерному антигену ВЭБ при легкой НКВИ был на уровне 12,91 [12,27; 13,03], при средней степени тяжести – 12,74 [9,19; 13,03], при тяжелой степени – 12,86 [12,44; 13,24] ($p=0,477$; $N = 2,49$).

IgM к ВПГ-1, -2 составил при легком течении НКВИ 0,3 [0,24; 0,42], при среднем – 0,35 [0,28; 0,47], при тяжелом течении – 0,3 [0,28; 0,43] ($p=0,382$; $N = 3,06$).

Статистически значимой оказалась связь между титрами антител класса G к вирусам ВПГ 1-го, 2-го типов и степенью тяжести НКВИ. Так, при легком течении НКВИ уровень IgG составил 16,18 [15,96; 16,42] у.е., при средней степени тяжести – 16,07 [15,83; 16,23] у.е., при тяжелом течении – 16,29 [16,12; 16,5] ($p=0,025$; $N = 9,34$). При этом обращает внимание, что уровень титров не оказывал заметного влияния на тяжесть течения НКВИ, но указывает на активность герпесвирусной инфекции.

Проведена оценка влияния вирусов герпеса на развитие постковидного синдрома. Статистически значимых различий между пациентами с постковидным и без постковидного синдрома нами не выявлено.

Обсуждение. Таким образом, инфицированность обследованного контингента вирусами семейства герпес достигала 100%: ВПГ-1,-2-IgG положительно в 95,4% в 1-й группе и в 100% случаев во 2-й группе; ЦМВ-IgG выявлялись в 100 % случаев в обеих группах; ВЭБ-IgG обнаружены в 98,5% случаев в первой группе и в 95,3% – во второй группе. Высокий уровень avidности антител к антигенам вирусов герпеса свидетельствует о давнем процессе инфицирования в основной и контрольной группах. Полученные данные по вирусной нагрузке могут указывать на возможные риски по вторичным иммунодефицитным состояниям среди обследованного населения.

При оценке уровня антител к вирусам герпеса при разных степенях тяжести НКВИ установлена связь с ВПГ 1-го, 2-го типов, однако нами не выявлено корреляции между уровнем КП ВПГ 1-го и 2-го типов и степенью тяжести НКВИ. Это можно связать с тем, что забор анализов производился в отдаленном периоде после перенесенной НКВИ. В целом полученные нами результаты перекликаются с ранее опубликованными сведениями о связи НКВИ и герпесвирусными поражениями.

Так, в исследовании Weber S. с соавт. [9] было выявлено, что у пациентов младше 60 лет с тяжелой формой COVID-19 очень высокая распространенность ЦМВ-серопозитивности, в то время как распределение ЦМВ-статуса у лиц с легкой формой заболевания было сходно с распространенностью в немецкой популяции. Модели прогнозирования подтверждают гипотезу о том, что серостатус ЦМВ, в отличие от ВПГ, может быть сильным биомар-

Таблица 2

Связь вирусов семейства герпеса и НКВИ

	Легкая степень НКВИ	Средняя степень тяжести НКВИ	Тяжелая степень НКВИ	p-уровень
ВПГ-1,-2- IgM	0,3 [0,24; 0,42]	0,35 [0,28; 0,47]	0,3 [0,28; 0,43]	$p=0,382$; $N = 3,06$
ВПГ-1,-2- IgG	16,18 [15,96; 16,42]	16,07 [15,83; 16,23]	16,29 [16,12; 16,5]	$p=0,025$; $N = 9,34$ $p_{1,2}=0,021$ $U = 1296$ $p_{1,3}=0,228$ $U = 276$ $p_{2,3}=0,008$ $U = 142,5$
ЦМВ-IgM	0,29 [0,21; 0,38]	0,29 [0,21; 0,46]	0,24 [0,16; 0,29]	$p=0,187$; $N = 4,81$
ЦМВ-IgG	10,93 [9,91; 11,03]	10,78 [9,63; 10,96]	10,86 [8,7; 11,1]	$p=0,472$; $N = 2,52$
ВЭБ к ядерному- IgG	12,91 [12,27; 13,03]	12,74 [9,19; 13,03]	12,86 [12,44; 13,24]	$p=0,477$; $N = 2,49$
ВЭБ VCA-IgM	0,18 [0,16; 0,26]	0,24 [0,16; 0,32]	0,21 [0,16; 0,29]	$p=0,379$; $N = 3,08$

кером для выявления более молодых людей с более высоким риском развития тяжелой формы COVID-19, в частности, при отсутствии других сопутствующих заболеваний.

Katz J. и соавт. [24] выявили, что распространенность ВПГ-1 в группе пациентов с COVID-19 составила 2,81% по сравнению с 0,77% в общей популяции с отношением шансов 5,27 (с поправкой на пол, расу и возраст шансы составили 5,18; 4,48 и 4,61 соответственно); распространенность вируса ветряной оспы у пациентов с COVID-19 составила 1,8% по сравнению с 0,43% среди стационарных пациентов, отношение шансов 5,26 до корректировки и 5,2; 5,47 и 4,76 после корректировки по полу, возрасту и расе соответственно.

В некоторых исследованиях сообщалось о кожных проявлениях COVID-19, таких как высыпания, петехии и крапивница, которые неспецифичны и могут быть связаны с вирусами герпеса, а не со штаммом SARS-CoV-2 [4, 19]. Вирус опоясывающего лишая может даже быть индикатором латентной инфекции COVID-19 [19]. Реактивация вирусов герпеса из-за иммуносупрессивного состояния, связанного с COVID-19, может быть потенциально опасной для жизни [11]. Поэтому ряд авторов рекомендует изучать распространенность этих случаев и учитывать их при дифференциальной диагностике вирусов герпеса человека даже при подтверждении COVID-19 [24]. Распространенность как ВПГ-1, так и вируса опоясывающего герпеса была значительно выше в группе COVID-19 [31]. Можно предположить, что COVID-19 снижает порог реактивации вирусов герпеса, что требует проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Заключение. Таким образом, наложение герпесвирусной инфекции на НКВИ, вероятно, может вносить вклад в утяжеление течения COVID-19. Следует помнить, что и вирусы герпеса, и SARS-CoV-2 приводят к полиорганному поражению, а также к развитию нейродегенерации. Учитывая, что тяжелые формы герпетического поражения схожи с клиникой COVID-19, важно в таких случаях включать в дифференциальную диагностику исследования на вирусную нагрузку герпесом. Особый интерес представляет изучение коинфицирования вирусами герпеса и SARS-CoV-2 в отдаленном периоде, поскольку есть предположение, что вирусы герпеса ведут к развитию латентности возбудителя НКВИ. В частности,

это имеет значение при оценке рисков развития нейродегенеративных заболеваний.

Работа выполнена в рамках НИР «Радиозкологические исследования состояния природной среды и медицинские исследования эколого-зависимых заболеваний на территории Алданского района Республики Саха (Якутия)» по теме: «Оценка уровней облучения населения Алданского района за счет природных источников излучения и рекомендации по проведению защитных мероприятий по их снижению» по общественному заказу.

Литература

1. Самсыгина Г.А. Герпес-вирусные инфекции у детей / Г.А. Самсыгина // Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). – 2016. – 2. – С. 18–23.
2. Samsyгина G.A. Herpes virus infections in children / G.A. Samsyгина // Consilium Medicum. Pediatrics (App.). – 2016. – 2. – P. 18–23.
3. Abate G., Memo M., Uberti D. Impact of COVID-19 on Alzheimer's Disease Risk: Viewpoint for Research Action. / G. Abate, M. Memo, D. Uberti // Healthcare (Basel, Switzerland). 2020; 8(3):286. doi: 10.3390/healthcare8030286.
4. A Review on SARS-CoV-2-Induced Neuroinflammation, Neurodevelopmental Complications, and Recent Updates on the Vaccine Development. Medha K, Beeraka NM., Uthaiiah CA, et al. // Mol Neurobiol. 2021. 58(9). P. 4535–4563. doi: 10.1007/s12035-021-02399-6
5. Big data and cutaneous manifestations of COVID-19. Grant-Kels JM, Sloan B, Kantor J, Elston DM. // J Am Acad Dermatol. 2020. 83(2). P. 365–366. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.050.
6. Cannon MJ, Grosse SD, Fowler KB. Cytomegaloviruses from Molecular Pathogenesis to Intervention. // The Epidemiology and Public Health Impact of Congenital Cytomegalovirus Infection. – Caister Academic Press. London, UK: 2013. – pp. 26–43.
7. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. // Rev Neurol. 2020. 70(9). P. 311–322. doi: 10.33588/rn.7009.2020179.
8. CaseReport: Cytomegalovirus Reactivation and Pericarditis Following ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination Against SARS-CoV-2. Plüß M, Mese K, Kowallick JT, Schuster A. // Front Immunol. 2021. 12. P. 784145. doi: 10.3389/fimmu.2021.784145
9. Christensen MH, Paludan SR. Viral evasion of DNA-stimulated innate immune responses. // Cell Mol Immunol. 2017. 14(1). P. 4–13. doi: 10.1038/cmi.2016.06
10. CMV seropositivity is a potential novel risk factor for severe COVID-19 in non-geriatric patients. Weber S, Kehl V. // PLoS One. 2022. 17(5). e0268530. doi: 10.1371/journal.pone.0268530
11. Cognitive stress reduces the effect of levodopa on Parkinson's resting tremor. Zach H, Dirks MF, Pasman JW, et al. // CNS Neurosci Ther. 2017. 23(3). P. 209–215. doi: 10.1111/cns.12670
12. Co-reactivation of human herpesvirus alpha subfamily (HSV I and VZV) in critically ill patient with COVID-19. Xu R, Zhou Y, Cai L, et al. // Br J Dermatol. 2020. 183(6). P.1145–1147. doi: 10.1111/bjd.19484.
13. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). Parsons T, Banks S, Bae C, et al. // J Neurol. 2020. 267. P. 2799–2802. doi: 10.1007/s00415-020-09951-9
14. COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations. Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, et al. // Brain. 2021. 144(2). P. 357–360. doi: 10.1093/brain/awaa444.
15. Cytomegalovirus Enterocolitis Secondary to Experimental COVID-19. Geisen WR, Berger J, Schwartz C, et al. // Therapy. IDCases. 2020. 22. e00962. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00962
16. Cytomegalovirus Infection and Inflammation in Developing Brain. Krstanović F, Britt WJ., Jonjić S, Brizić I. // Viruses. 2021. 13(6). P. 1078. doi: 10.3390/v13061078
17. EBV DNA Increase in COVID-19 Patients With Impaired Lymphocyte Subpopulation Count. Paolucci S, Cassaniti I, Novazzi F, et al. // Int J Infect Dis. 2021. 104. P. 315–319. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.051
18. EBV renders B cells susceptible to HIV-1 in humanized mice. McHugh D, Myburgh R, Caduff N, et al. // Life Sci Alliance. 2020. 3(8). e202000640. doi: 10.26508/lsa.202000640
19. Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. // J. Pathol. 2015. 235. P. 288–297. doi: 10.1002/path.4437
20. Herpes Simplex Virus and Cytomegalovirus Reactivations Among Severe COVID-19 Patients. Le Balch P, Pinceaux K, Pronier C, et al. // Crit Care. 2020. 24(1). P. 530. doi: 10.1186/s13054-020-03252-3
21. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. James C, Harfouche M, Welton NJ, et al. // Bull World Health Organ. 2020. 98(5). P. 315–329. doi: 10.2471/BLT.19.237149
22. Herpes Zoster Co-Infection in an Immunocompetent Patient With COVID-19. Saati A, Al-Husayni F, Malibari AA, et al. // Cureus. 2020. 12(7). e8998. doi: 10.7759/cureus.8998
23. Hoenen G, Hartwig NT. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. // Front Immunol. 2020. 11.587380. doi: 10.3389/fimmu.2020.587380
24. Itzhaki Ruth F. Overwhelming Evidence for a Major Role for Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV1) in Alzheimer's Disease (AD); Underwhelming Evidence against. // Vaccines (Basel). 2021. 9(6). P. 679. doi: 10.3390/vaccines9060679
25. Katz J, Yue S, Xue W. Herpes simplex and herpes zoster viruses in COVID-19 patients. // Ir J Med Sci. 2022. 191(3). P. 1093–1097. doi: 10.1007/s11845-021-02714-z
26. Liu Y-Z, Wang Y-X, Jiang C-L. Inflammation: the common pathway of stress-related diseases. // Front Hum Neurosci. 2017. 11. P. 316. doi: 10.3389/fnhum.2017.00316.
27. Luzuriaga J, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. // New Engl J Med. 2010. 362. 1993–2000. doi: 10.1056/NEJMcp1001116.
28. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. Mao L, Jin H, Wang M, et al. // JAMA Neurol. 2020. 77(6). P. 683–690. doi: 10.1001/jamaneuro.2020.1127
29. Pyne J D., Brickman AM. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Dementia Risk: Potential Pathways to Cognitive Decline. // Neurodegener Dis. 2021. 1. P. 23. doi: 10.1159/000518581
30. Schulz KS, Mossman KL. Viral evasion strategies in type I IFN signaling – a summary of recent developments. // Front Immunol. 2016. 7. P. 498. doi: 10.3389/fimmu.2016.00498
31. Two Years into the COVID-19 Pandemic:

Lessons Learned. Ribeiro da Silva SJ, Frutuoso do Nascimento JC, Germano Mendes RP, et al. // ACS Infect Dis. 2022. 8(9). P. 1758–1814. doi: 10.1021/acsinfectdis.2c00204

31. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. // Brain Behav

Immun. 2020. 88. P. 945–946. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.017

32. Zhang SY. Herpes simplex virus encephalitis of childhood: inborn errors of central nervous system cell-intrinsic immunity. // Hum Genet. 2020. 139(6–7). P.

911–918. doi: 10.1007/s00439-020-02127-5

33. Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. // Virulence. 2021. 12(1). P. 2670–2702. doi: 10.1080/21505594.2021.1982373

34. <https://covid19.who.int/>

А.И. Яковлева, Л.Д. Олесова, Е.Д. Охлопкова

ДИСБАЛАНС ЛИПИДОВ У ЖИТЕЛЕЙ Г. ЯКУТСКА ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ВИРУСОМ SARS-COV-2 И В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.21

УДК 578.1.577.125.616.99

Проведено исследование липидного обмена у жителей г. Якутска в возрасте от 20 до 72 лет, перенесших заболевание новой корона-вирусной инфекцией SARS-CoV-2 сроком от 3 до 12 месяцев назад. Целью работы явилось изучение изменения показателей фракций липидов у пациентов, перенесших COVID-19, в зависимости от срока и тяжести заболевания.

По результатам исследования при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 происходит нарушение метаболизма липидов: уровень общего холестерина снижается в остром и значимо повышается в постковидном периоде. Наиболее выраженный сдвиг липидного профиля в сторону атерогенности происходит у переболевших COVID-19 три месяца назад за счет снижения антиатерогенной фракции липидов. Дислипидемия наиболее выражена у пациентов, перенесших инфекцию с тяжелым поражением легких (50–75%), вследствие повышения атерогенных фракций липидов, что повышает риск развития кардиоваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, липиды, дислипидемия.

A study of lipid metabolism was carried out in 161 residents of Yakutsk aged 20 to 72 years who had a new coronavirus infection SARS-CoV-2 for a period of 3 to 12 months. The aim of the work was to assess the lipid profile after recovery from COVID-19, depending on the post-COVID period and severity of the disease, as well as the level of total cholesterol in inpatients at admission, discharge and in the post-COVID period.

According to the results of the study, when infected with the SARS-CoV-2 virus, lipid metabolism is disturbed: in the acute period of infection, the level of total cholesterol decreases, in the post-COVID period, its level significantly increases. The most pronounced shift in the lipid profile towards atherogenicity occurs in patients who recovered from COVID-19 three months ago due to a decrease in the antiatherogenic fraction of lipids. Dyslipidemia is most pronounced in patients who have had an infection with severe lung damage (50–75%) due to an increase in atherogenic lipid fractions that create a risk of atherosclerosis.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, lipids, dyslipidemia.

Введение. Инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, не у всех инфицированных проявляется как тяжелый острый респираторный синдром. В большинстве случаев COVID-19 протекает бессимптомно либо приводит к легкой форме заболевания. Часть больных нуждается в интенсивном стационарном лечении и респираторной поддержке, особенно пожилые, пациенты с ожирением, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и гипертонией, так как для них существует риск тяжелого течения инфекции, нередко с летальным исходом.

Научные исследования показали, что вирус SARS-CoV-2 вызывает нарушение метаболических процессов в организме, в том числе липидного обмена. Липиды составляют не только

основную структуру мембран, но также играют важную роль в качестве межклеточных сигнальных агентов и источников энергии [3]. Но следует отметить, что липиды также способствуют проникновению вирусов через мембрану клетки-хозяина. Вирусы используют и модифицируют метаболизм липидов в пользу репликации вируса [10].

В острой фазе инфицирования SARS-CoV-2 выявлено изменение метаболизма холестерина (ХС), что является причиной снижения циркулирующего холестерина в сыворотке крови [10]. Анализ данных 1411 госпитализированных пациентов с COVID-19 показал, что низкий уровень антиатерогенной фракции (ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности), высокий уровень триглицеридов (ТГ) до заражения и при поступлении являются значимыми предикторами тяжести заболевания [2]. Корреляционные связи данных показателей с более высоким уровнем D-димера и ферритина свидетельствуют о роли острого воспаления в нарушении липидного обмена. Другое крупное исследование

обнаружило снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) по мере прогрессирования заболевания [5].

Поскольку вызванные COVID-19 нарушения метаболизма липидов могут сохраняться и в постковидном периоде, став причиной развития кардиоваскулярных осложнений, изучение липидного профиля при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 и после выздоровления является актуальным.

Цель исследования: изучение изменения показателей фракций липидов у пациентов, перенесших COVID-19, в зависимости от срока и тяжести заболевания.

Материал и методы. В исследование, проведенное на базе Клиники Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП), был включен 161 чел., перенесший лабораторно подтвержденную инфекцию COVID-19 с разной степенью поражения легких. Возраст обследованных варьировал от 20 до 72 лет. Средний возраст составил М ± 53,0 [41,5; 61,7] года, мужчин – 50,5 [40,0; 61,7], женщин