

Д. В. Исаков, В. А. Исаков

**ПРОСТОЙ
И ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ГЕРПЕС
(клиника, лечение и профилактика)**

Руководство для врачей

Под редакцией В. А. Исакова

Санкт-Петербург
СпецЛит
2021

УДК 616-018.1-095:578.245-078

И85

Рецензенты:

Н. М. Беляева — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, заслуженный врач РФ;

Е. С. Белозеров — заслуженный деятель науки Республики Казахстан, доктор медицинских наук, профессор научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

Исаков Д. В., Исаков В. А.

И85 Простой и опоясывающий герпес (клиника, лечение и профилактика) : руководство для врачей / под ред. В. А. Исакова. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2021. — 539 с. : ил.
ISBN 978-5-299-01051-0

D. V. Isakov, V. A. Isakov

Herpes simplex and herpes zoster (clinical features, treatment and prevention) : A Guidelines for Medical Doctors / Edited by V. A. Isakov. — St. Petersburg : SpecLit, 2021. — 539 p.

В книге освещены вопросы классификации, молекулярные аспекты патогенеза, клиническая картина, диагностика, терапия и профилактики герпеса (простого, в том числе генитального, а также опоясывающего). Представлена информация о новых противовирусных, иммуотропных средствах (интерфероны и иммуномодуляторы) и вакцинах.

Руководство предназначено для акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, инфекционистов, педиатров, терапевтов, врачей общей практики, клинических иммунологов и вирусологов, научных сотрудников, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

УДК 616-018.1-095:578.245-078

The Guidelines covers classification issues, molecular aspects of pathogenesis, clinical picture, diagnostics, therapy as well as prevention of herpesvirus infections (herpes simplex, including that one causing genital herpes, and herpes zoster). Information on new antiviral, immunotropic agents (interferons and immunomodulators) and vaccines is also outlined.

The Guidelines is intended to provide a professional aid primarily to obstetricians-gynecologists, dermatovenerologists, infectious disease specialists, pediatricians, therapists, general practitioners, clinical immunologists and virologists, PhD students, graduate students, clinical residents and medical students.

Коллектив авторов, 2021

ISBN 978-5-299-01051-0

ООО «Издательство "СпецЛит"», 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	7
Предисловие (академик РАН <i>Ф. И. Ершов</i>)	14
Preface	16
Введение	18
Глава 1. Характеристика герпесвирусов (<i>Исаков Д. В., Исаков В. А.</i>)	21
1.1. Классификация и структура вирусов герпеса	21
1.2. Межвидовые рекомбинации между ВПГ-1 и ВПГ-2 штаммами: значение для терапии и создания вакцин	27
<i>Литература</i>	38
Глава 2. Иммунология и патогенез герпеса. Молекулярные аспекты (<i>Исаков Д. В.</i>)	39
2.1. Механизмы репродукции и латентности вирусов простого герпеса	39
2.2. Вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса: имму- нопатогенез. Реактивация из стадии латентности	44
2.3. Распознавание вирусов простого и опоясывающего герпеса ...	58
2.4. Уклонение распознавания вирусами простого и опоясываю- щего герпеса	65
2.5. Интерфероны и противовирусный статус	72
2.5.1. Эволюция системы интерферонов	72
2.5.2. Проведение сигналов от ИФН I типа	72
2.5.3. Тоническая и индуцированная продукция ИФН I типа ...	79
2.5.4. Ассоциация ISGs с вирусными рибонуклеокомплексами через клеточные факторы	81
2.5.5. Интерферогенный синапс	86
2.5.6. Влияние ИФН I типа на метаболизм	90
<i>Литература</i>	103
Глава 3. Лабораторная диагностика герпеса (<i>Исаков Д. В., Исаков В. А., Архипов Г. С., Волгек И. В.</i>) ...	112
3.1. Современные методы диагностики герпесвирусных инфекций	112
3.2. Технологии лабораторной диагностики вирусных и бактери- альных инфекций	131
3.2.1. Тест-системы ЗАО «ЭКОлаб» для диагностики простого герпеса и цитомегаловирусной инфекции	131

3.2.2. Новая медицинская технология диагностики TORCH-инфекций (<i>Дробзгенко С. Н., Савицзева А. М., Шипицына Е. В., Шалено К. В., Ткаченко С. Б.</i>)	143
3.2.3. Персонализированная терапия урогенитальных инфекций (<i>Волтек И. В., Петров А. С., Исаков В. А., Архипов Г. С.</i>)	146
3.2.4. Лабораторная диагностика ЦМВ-инфекции у реципиентов почечного трансплантата (<i>Гаранжа Т. А., Суворова П. А., Мосешвили Э. Г., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А.</i>) ...	152
3.2.5. Клинико-этиологические особенности моно- и смешанных микоплазменных инфекций урогенитального тракта (<i>Егоров А. А., Стуколкина Н. Е., Федюра И. Ф., Волков А. В., Чеботкевич В. Н.</i>)	153
3.3. Рекомендации по забору и транспортировке образцов клинического материала	159
3.4. Основные коммерческие тест-системы для диагностики герпесвирусных инфекций	162
<i>Литература</i>	164
Глава 4. Клиника герпеса (<i>Исаков В. А., Исаков Д. В., Архипова Е. И., Калинина Ю. С., Каспина А. И., Скрипченко Е. Ю., Сурдина Э. Д., Абрамова Н. Е.</i>)	169
4.1. Инфекции, обусловленные вирусами простого герпеса	170
4.1.1. Поражение нервной системы	186
4.1.1.1. Новые механизмы поражения нервной системы вирусами герпеса	191
4.1.1.2. Металлопротеиды и цитокины в патогенезе менингитов (<i>Исаков В. А., Симбирцев А. С., Туркин В. А., Исаков Д. В., Евграфов В. Д., Бисага Г. Н., Макаров В. И.</i>)	194
4.1.1.3. Болезнь Альцгеймера	205
4.1.2. Герпетическая инфекция глаз (<i>Мошетьова Л. К., Чернакова Г. М.</i>)	216
4.1.3. Клинико-лабораторная характеристика герпесвирусных инфекций в Великом Новгороде (<i>Архипова Е. И., Архипов Г. С., Азовцева О. В.</i>)	221
4.1.4. Герпес у ВИЧ-инфицированных пациентов (<i>Исаков В. А., Степанова Е. В.</i>)	230
4.1.5. Мезенхимальная дисплазия, остеохондроз позвоночника и герпетическая инфекция. Взгляд на этиопатогенез клапанных пороков сердца (<i>Митрофанова Л. Б., Митрофанов Н. А.</i>)	243
4.2. Урогенитальный герпес	246

4.2.1. Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующего генитального герпеса	246
4.2.2. Инаппарантные (бессимптомные) формы генитального герпеса	251
4.2.2.1. Клинико-эпидемиологические особенности вирусоразделения, обусловленные ВПГ-2	259
4.2.2.2. Частота встречаемости герпесвирусов в эякуляте . . .	263
4.2.2.3. Синдром Огилви (острая толстокишечная псевдообструкция)	265
4.2.3. Клинико-иммунологическая характеристика атипично протекающей герпетической инфекции при невынашивании в первом триместре беременности (Ярославский В. К., Исаков В. А., Семенов А. Е.)	269
4.2.4. Клинико-иммунологическая характеристика больных с вирусно-бактериальными инфекциями урогенитального тракта	276
4.3. Ветряная оспа у детей и взрослых	281
4.3.1. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей (Скрипченко Е. Ю.)	281
4.3.2. Клинико-иммунологические особенности течения ветряной оспы у взрослых (Калинина Ю. С.)	284
4.4. Опоясывающий герпес. Синдром постгерпетической невралгии	294
4.4.1. Показатели системы нейропептидов в острый период опоясывающего герпеса (Кныш С. В., Маркелова Е. В., Симакова А. И., Караулов А. В.)	297
4.4.2. Васкулопатии	301
4.4.3. Заболевания, вызванные ВВЗ, у пациентов стоматологической клиники (Каспина А. И., Сурдина Э. Д., Абрамова Н. Е.)	302
<i>Литература</i>	308

Глава 5. Терапия герпеса (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Исаков Д. В., Архипова Е. И.)

5.1. Общие принципы терапии вирусных инфекций	317
5.2. Этапное лечение и диспансеризация больных рецидивирующим герпесом	321
5.3. Эффективность комплексной терапии тяжелых форм генитального герпеса с монотонным типом рецидивирования . . .	341
5.4. Терапия генитального герпеса у беременных	348
5.5. Лечение герпеса у лиц со сниженным иммунным статусом	358
5.6. Терапия опоясывающего герпеса и синдрома ПГН	373

5.7. Пробиотики как средство профилактики дисбиоза кишечника при длительной антибиотикотерапии (Ермоленко Д. К., Ермоленко Е. И., Исаков В. А.)	390
5.8. Иммунные препараты в клинической практике	396
5.8.1. Обоснование использования иммуномодуляторов для терапии вирусных инфекций	396
5.8.2. Аллокин-альфа	399
5.8.3. Виферон	403
5.8.4. Галавит	408
5.8.5. Герпферон, гриппферон, офтальмоферон, аллергоферон и вагиферон	410
5.8.6. Девирс	416
5.8.7. Ингарон, альфарона	417
5.8.8. Кагоцел	422
5.8.9. Неовир	427
5.8.10. Ликопид	432
5.8.11. Полиоксидоний	437
5.8.12. Циклоферон	444
5.9. Гроприносин в терапии и профилактике герпеса	453
<i>Литература</i>	475
Глава 6. Вакцинопрофилактика герпеса (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Исаков Д. В., Архипов Г. С., Мордвинцева Э. Ю., Симбирцев А. С.)	488
6.1. Опыт использования герпетической вакцины «Герповакс» (Шитикова Г. С., Турова Е. П.)	495
6.2. Эффективность вакцины «Витагерпавак» для профилактики рецидивов простого герпеса (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Исаков Д. В., Мордвинцева Э. Ю.)	499
6.3. Вакцины против ветряной оспы	508
<i>Литература</i>	510
Глава 7. Перспективы терапии и профилактики герпеса (Исаков Д. В., Исаков В. А.)	514
7.1. Лекарственная устойчивость и новые стратегии терапии герпеса	514
7.2. Новые перспективы терапии герпесвирусных инфекций	521
7.3. Перспективы появления новых ХП за рубежом	526
7.4. Перспективы профилактики герпеса	528
7.5. Новые направления работ	532
<i>Литература</i>	534
Заключение	536

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ААВ	— аденоассоциированный вирус
АГ (Ag)	— антиген
АЗКЦ	— антителозависимая клеточная цитотоксичность
АЗЦЛ	— антителозависимая цитотоксичность лимфоцитов
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АМФ	— аденозинмонофосфат
АНБ	— антитела к неструктурным белкам
АО	— антиоксидант(ы)
АОА	— антиоксидантная активность
АОЗ	— антиоксидантная защита
АРВТ	— антиретровирусная терапия
АСТ	— аспаратаминотрансфераза
АТ	— аутоиммунный тиреоидит
Ат (Ab)	— антитело
АТП	— аллогенная трансплантация почки
АТФ	— аденозинтрифосфат
АФК	— активные формы кислорода
АЦ	— ацикловир
АЦ-ТФ	— ацикловир-трифосфат
БА	— болезнь Альцгеймера
БКД	— белково-клеточная диссоциация
БКМ	— быстрый культуральный метод
БМ	— бактериальный менингит
БПН	— бициклические пиримидиновые нуклеотиды
БТ	— базисная терапия
в/к	— воздушно-капельный
ВААРТ	— высокоактивная антиретровирусная терапия
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала
ВАЦ	— валацикловир
ВВО — ОГ (ВВЗ, VZV)	— вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса (вирус варицелла-зостер)
ВГВ	— вирус гепатита В
ВГЧ-6 (HHV-6)	— вирус герпеса человека 6-го типа
ВГЧ-7 (HHV-7)	— вирус герпеса человека 7-го типа
ВГЧ-8 (HHV-8)	— вирус герпеса человека 8-го типа
вДНК	— вирусная ДНК
ВЗК	— воспалительные заболевания кишечника
ВИД	— вторичный иммунодефицит
ВИН	— вторичная иммунологическая недостаточность
ВИЧ (HIV)	— вирус иммунодефицита человека
ВИЭФ	— встречный иммуноэлектрофорез

ВН	— вирусная нагрузка
ВО	— ветряная оспа
ВОГ	— вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса
ВПГ-1 (HSV-1)	— вирус простого герпеса 1-го типа
ВПГ-2 (HSV-2)	— вирус простого герпеса 2-го типа
ВПГ-р	— резистентные штаммы ВПГ
ВПЧ (HPV)	— вирус папилломы человека
ВЭ	— внезапная экзантема
ВЭБ (EBV)	— вирус Эпштейна — Барр (Эпштейна — Барр)
ГБО	— гипербарическая оксигенация
ГВ	— герпесвирусы
ГВИ	— герпесвирусные инфекции
ГВЦ	— герпетическая вакцина
ГГ	— генитальный герпес
ГЗН	— гематологические злокачественные новообразования
ГИ	— герпетическая инфекция
ГК	— герпетический кератит
ГКС	— глюкокортикостероиды
ГМ	— головной мозг
ГМДП	— глюкозаминилмурамилдипептид
ГС	— герпетический стоматит
ГТН	— ганглии тройничного нерва
ГЦВ	— ганцикловир
ГЭ	— герпетический энцефалит
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДА	— дифференцировочные антигены
ДИ	— доверительный интервал
ДИ-частицы	— дефект-интерферирующие частицы
ДК	— дендритная клетка
ДКВ	— дендритно-клеточные вакцины
ДКГ	— дорсальные корешковые ганглии
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
дсДНК	— двуспиральная ДНК
ДФМО	— дифторметилорнитин
ЕК	— естественные киллеры
ДЭМ	— диссеминированные энцефаломиелиты
ЖНВЛП	— жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
ЗН	— зрительный нерв
ЗНО	— злокачественные новообразования органов
ИА	— индекс авидности
ИБ	— иммуноблот
ИБС	— ишемическая болезнь сердца

ИВЦ	— инактивированные вакцины
ИГВ	— инактивированная герпетическая вакцина
ИГП	— иммуноглобулиновые препараты
ИГПВВ	— иммуноглобулиновые препараты внутривенные
ИГХИ	— иммуногистохимическое исследование
ИД	— иммунодефицит
ИДС	— иммунодефицитные состояния
ИИ	— индукторы интерферона
ИКК	— иммунокомпетентные клетки
ИЛ (IL)	— интерлейкин
ИМ	— инфекционный мононуклеоз
ИМД	— иммуномодуляторы
ИМФДГ	— инозин монофосфатдегидрогеназа
ИП	— инозин пранобекс
ИППП	— инфекции, передающиеся половым путем
ИРИ	— иммунорегуляторный индекс
ИФА	— иммуноферментный анализ
ИФН (IFN)	— интерферон
ИФТС	— иммуноферментная тест-система
КИП	— комплексный иммуноглобулиновый препарат
КМ	— костный мозг
Кона	— конканавалин
КС	— кортикостероиды
КСФ	— колониестимулирующий фактор
КТ	— компьютерная томография
КФС	— креатинфосфокиназа
КЭ	— клещевой энцефалит
ЛГ	— лабиальный герпес
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛИИ	— лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛМТ	— лазеромагнитотерапия
ЛПС	— липополисахариды
ЛС	— лекарственные средства
ЛУ	— лимфоузлы
ЛФ	— лактоферрин
ЛЦР	— лигазная цепная реакция
ЛЭЧ	— легкие эмбриона человека
МГ	— молекулярная гибридизация
МД	— мезенхимальная дисплазия
МДП	— мурамилдипептид
МКА	— моноклональные антитела
ММ	— множественная миелома
МП	— металлопротеиды

МПД	— межпозвоночный диск
МПК	— моноклеары периферической крови
мРНК	— матричная РНК
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МС	— менингеальный синдром
МФА	— метод флуоресцирующих антител
МЭКМ	— микрососудистые эндотелиальные клетки мозга
НБ	— нейропатическая боль
НИ	— нейроинфекция
НК (НК)	— натуральные киллеры
НКМ	— недостаточность костного мозга
НП	— нуклеотидные последовательности
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ОГ	— опоясывающий герпес
ОГГС	— острый герпетический гингивостоматит
ОЖК	— окисление жирных кислот
ОКФОС	— митохондриальное окислительное фосфорилирование
ОЛ	— опоясывающий лишай
ОН	— оптический неврит
ОНГМ	— отек-набухание головного мозга
ОП	— оптическая плотность
ОР	— относительный риск
ОРВИ	— острые респираторные вирусные инфекции
ОРЗ	— острые респираторные заболевания
ОРИ	— острая респираторная инфекция
ОсГ	— основная группа
ОфГ	— офтальмогерпес
ПВП	— противовирусные препараты
ПГ	— простой герпес
ПГН (ПЗН)	— постгерпетическая невралгия (постзостерная невралгия)
пДК	— плазмочитоидные дендритные клетки
ПИД	— первичные иммунодефициты
ПИДС	— прочие иммунодефицитные состояния
ПИСТ	— прочие иммуносупрессивные виды терапии
ПИФ	— прямая иммунофлуоресценция
ПИЭФ	— прямой иммуноэлектрофорез
ПК	— периферическая кровь
ПМ	— персонализированная медицина
ПМНК	— периферические моноклеарные клетки
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ППД	— препараты прямого действия
ПРГ	— простой рецидивирующий герпес
ПС	— псориаз

ПСТ	— псевдотуберкулез
ПЦВ	— пенцикловир
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПЦР-РВ	— ПЦР в реальном времени
ПЭУ	— передние эндогенные увеиты
ПЭЧ	— почки эмбриона человека
РА	— ревматоидный артрит
РБТЛ	— реакция бласттрансформации лейкоцитов
РГА	— реакция гемагглютинации
РГГ	— рецидивирующий генитальный герпес
РИА	— реакция иммунной агглютинации
РИФ	— реакция иммунофлюоресценции
РЛГ	— рецидивирующий лабиальный герпес
РН	— реакция нейтрализации
РНГА	— реакция непрямой гемагглютинации
РНИФ	— реакции непрямой иммунофлюоресценции
РНК	— рибонуклеиновая кислота
РНК Пол III	— РНК полимеразы III
РПМ	— ревматическая полимиалгия
РС	— рассеянный склероз
РСК	— реакция связывания комплемента
РТМЛ	— реакция торможения миграции лейкоцитов
РТПХ	— реакция «трансплантат против хозяина»
СГВ	— стрептококки серогруппы В
СГК	— сателлитные глиальные клетки
СЖК	— синтез жирных кислот
СИОЗСН	— селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
СИФН	— сывороточный ИФН
СКВ	— системная красная волчанка
СЛ	— симптоматическое лечение
СЛЦ	— свободные легкие цепи
СМ	— серозный менингит
СМЖ	— спинномозговая жидкость
СМТ	— синусоидально-модулированные токи
СМФ	— система моноцитарных фагоцитов
СН	— синтетические нуклеозиды
СОД	— супероксиддисмутаза
СОР	— слизистая оболочка рта
СПИД (AIDS)	— синдром приобретенного иммунодефицита
ССК	— СПИД-связанный комплекс
СХУ	— синдром хронической усталости
СЭТ	— системная энзимотерапия

ТГСК	— трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТДС	— тиол-дисульфидное соотношение
ТК	— тимидинкиназа
ТМБ	— тетраметилбензидин
ТПО	— трансплантация паренхиматозных органов
ТТО (SOT)	— трансплантация твердого органа
ТТС	— трансдермальная терапевтическая система
ТФ	— трансферрин
ТХПН	— терминальная стадия хронической почечной недостаточности
ТЦД	— тканевая цитопатогенная доза
УГТ	— урогенитальный тракт
УГХ	— урогенитальный хламидиоз
УП	— урологическая патология
УФО	— ультрафиолетовое облучение
ФГА	— фитогемагглютинин
ФГА	— фосфоглицериновый альдегид
ФИ	— фагоцитарный индекс
ФИТЦ	— флюоресцеинизотиоцианат
ФНО (TNF)	— фактор некроза опухоли
ФЦВ	— фамцикловир
ФЧ	— фагоцитарное число
ХИ	— хламидийная инфекция
хиВГЧ-6	— хромосомно-интегрированный ВГЧ-6
Хл	— холестерин
ХП	— химиопрепараты
ХТ	— химиотерапия
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЦМВИ	— цитомегаловирусная инфекция
ЦМВМ	— цитомегаловирус мыши
ЦМВЧ	— цитомегаловирус человека
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ	— циклооксигеназа
ЦП	— церулоплазмин
ЦСЖ	— цереброспинальная жидкость
ЦТЛ (CTL)	— цитотоксические лимфоциты
ЦФ	— циклоферон
ЦФЛ	— цитофлавин
ЧБД	— часто болеющие дети
чНСК	— человеческие индуцированные нервные стволовые клетки
ЧЭНС	— чрескожная электронейростимуляция

ЭГДС	— эзофагогастроуденоскопия
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЭПР	— эндоплазматический ретикулум
ЭЭГ	— электроэнцефалография
ЯМРИ	— ядерная магнитная резонансная интроскопия
ACC1	— ацетил-коэнзим А-карбоксилаза 1
AMPK	— АМФ-активированная киназа
CD4	— Т-лимфоциты хелперы/индукторы
CD8	— Т-лимфоциты цитотоксические/супрессоры
CH25H	— холестерин-25-гидроксилаза
EA	— ранний антиген
EBNA	— ядерный антиген
GDNF	— глиальный нейротрофический фактор
HLA	— антиген лейкоцитов человека
<i>(human leukocyte antigen)</i>	
Ig	— иммуноглобулины
IgA	— иммуноглобулины класса А
IgG	— иммуноглобулины класса G
IgM	— иммуноглобулины класса M
IRD <i>(immune reconstitution disease)</i>	— болезнь иммунного восстановления
IRIS <i>(immune restoration inflammatory syndromes)</i>	— парадоксальная реакция
ISG <i>(interferon signature gene)</i>	— гены-мишени ИФН, ИФН-стимулированные гены
LAT <i>(latency associated transcript)</i>	— транскрипт, ассоциированный с латентностью
LMP	— латентный мембранный белок
MHC <i>(major histocompatibility complex)</i>	— главный комплекс гистосовместимости
NGF <i>(nerve growth factor)</i>	— фактор роста нервов
NSE	— нейронспецифическая енолаза
OTC <i>(over-the counter)</i>	— без рецепта
p	— протеины
PAMP	— патоген-ассоциированные молекулярные образы
PRR	— образ-распознающие рецепторы
STING	— стимулятор генов ИФН
TCR	— Т-клеточный рецептор
Th	— Т-хелперы
TLR	— толл-подобный рецептор
VCA	— капсидный антиген

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемое руководство для врачей является продолжением серии работ по герпесвирусным инфекциям человека этих же авторов. Книга, безусловно, актуальна и своевременна, так как широкое распространение в человеческой популяции герпесвирусов (ГВ), высокая заболеваемость герпесвирусными инфекциями (ГВИ) по-прежнему остаются серьезными проблемами современной медицины.

Известно 8 антигенных серотипов вирусов семейства *Herpesviridae*, вызывающих заболевание у людей. Вирусы герпеса пантропны, способны поражать практически любые органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую, хроническую и медленную формы инфекции.

Книга актуальна и своевременна. В ней представлены новые сведения по патогенезу инфекций, вызываемых вирусами простого герпеса (ВПГ) и ветряной оспы — опоясывающего герпеса (ВВО — ОГ), или вирус варицелла-зостер (ВВЗ, VZV), включая современную классификацию вирусов герпеса человека и их происхождение. Отдельно рассмотрены пути диссеминации ВВЗ, а также механизмы латентности и ее контроля у больных ВПГ и ВВЗ.

Особое место в книге посвящено детальному описанию противовирусного статуса, обусловленного консолидацией защитных сил организма, в ответ на интерфероны I типа, а именно: описанию сигнального каскада их индукции, роли интерферон-индуцированных генов, опосредующих противовирусные и иммуномодулирующие эффекты интерферонов, межвидовой эволюционной консервативности интерферон-индуцированных генов в протекции, а также влиянию интерферонов I типа на коррекцию метаболизма инфицированных клеток.

Представлена клиническая картина различных форм ГВИ с поражением кожи и слизистых оболочек (в т. ч. урогенитальный герпес). Рассматривается участие ВПГ и ВВЗ в поражении различных органов и тканей человека, в частности нервной системы, роль этих вирусов в развитии синдрома Огилви, васкулопатий, а также ассоциация с возникновением болезни Альцгеймера. Изложены принципы этапного лечения и вакцинопрофилактики простого герпеса, диспансеризации больных рецидивирующим герпесом, приводятся клинические примеры. Дана характеристика современных лекарственных препаратов для лечения ГВИ, новых противовирусных и иммуностропных средств.

В руководстве приводятся анализ данных литературы, результаты собственных научных исследований, выполненных на высоком методическом уровне, что является достоинством книги и делает ее более интересной и информативной. Специалистам хорошо известно, что профессор В. А. Исаков в 1991 г. предложил систему поэтапного ле-

чения больных с часто рецидивирующим герпесом с учетом тяжести, периода болезни, а также одним из первых разработал методы комплексной терапии герпеса препаратами с различным механизмом действия (противовирусные химиопрепараты, интерфероны и индукторы интерферонов, антиоксиданты, системная энзимотерапия) и предложил оригинальные авторские методики применения отечественных и зарубежных вакцин, что значительно повысило эффективность лечения и профилактики ГВИ, улучшило качество жизни пациентов.

Все главы обновлены, содержат современную информацию по различным разделам герпетологии. Написана новая глава 7 «Перспективы терапии и профилактики герпеса». Авторы показывают новые направления работ и возможности появления в России и в мире инновационных препаратов для терапии и профилактики герпеса.

Книга написана ведущими учеными и клиницистами страны — кандидатом медицинских наук, доцентом Дмитрием Валерьевичем Исаковым и доктором медицинских наук, профессором Валерием Александровичем Исаковым.

Д. В. Исаков известен как высококлассный специалист в области молекулярной иммунологии и вирусологии. Его научные интересы связаны с изучением роли НК- и НКТ-клеток в иммунопатогенезе вирусных инфекций (герпеса, гриппа), роли иммунных и неиммунных клеток кишечника в формировании протективного иммунитета (на примере CD4 Т-клеток), а также с участием CD8 Т-клеток для разработки новых мукозных вакцин для интраназального применения.

В. А. Исаков — один из ведущих специалистов по респираторным инфекциям и герпесу в России и СНГ, научный руководитель Центра герпесвирусных инфекций и иммунореабилитации ФГБУЗ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА РФ (Санкт-Петербург). Отмечая заслуги в научно-практической медицине и медицинском образовании, Президиум Европейского научного общества и Европейской академии естественных наук удостоил профессора В. А. Исакова звания «Почетный ученый Европы» с вручением Диплома и памятной медали имени Роберта Коха, присуждаемого за выдающийся вклад в научные исследования.

Новое руководство будет полезно врачам различных специальностей, научным сотрудникам, аспирантам, клиническим ординаторам, интернам и студентам.

Ф. И. Ершов

Академик РАН, профессор, Главный научный сотрудник Федерального научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России

PREFACE

The Guidelines for Physicians proposed here represents a continuation of a series of studies on human herpesvirus infections. The book is undoubtedly relevant and timely due to a widespread distribution and high incidence of human herpesviruses (HSV), still posing a serious medical and social problem of for the current medicine.

We provide novel published data on the pathogenesis of infections caused by herpes simplex viruses (HSV) and varicella zoster herpes (VZV), including current human herpesvirus (HHV) classification and origin. The ways of VVZ dissemination as well as HSV and VVZ mechanisms of latency and its control are discussed additionally. A variety of herpesvirus clinical forms damaging various human organs and systems is outlined as well.

Special attention was paid to detailed description of antiviral status due to consolidated body defense mechanisms elicited by type I interferons: signaling pathway triggering their induction, a role played by interferon-stimulated genes (ISGs) mediating interferon-related antiviral and immunomodulatory effects, inter-species evolutionary ISG conservation for host protection, as well as impact of type I interferons on correcting virus-infected cell metabolism.

The Guidelines provides the data on clinical picture for diverse HHV infections affecting skin and mucosal layers (including urogenital herpes), discuss a role played by HSV and VZV in targeting human tissues and organs, particularly nervous system, a place in developing Ogilvie syndrome, vasculopathies, as well as association with Alzheimer's disease.

The Guidelines summarizes the results of our own scientific and practical research carried out at a high methodological level, and also presents an analysis of local and foreign scientific literature published over the past 7 years. It holds an advantage for the Book and makes it more interesting and informative.

The authors proposed a system of stage-wise treatment of patients with frequently recurrent herpes, taking into account the severity, period of the disease that proved the advantages of complex therapy during herpes by using drugs with various mechanisms of action (antiviral chemotherapy drugs, interferons and interferon inducers, antioxidants, systemic enzyme therapy), and proposed original author's methods of applying Russia-made and foreign vaccines, which significantly increased the effectiveness of treatment and prevention of herpesvirus infections, and improved the quality of patients' life.

Moreover, we also discuss new global approaches to the treatment of herpesvirus infections proposed particularly for translational medicine based on insights into up-to-date molecular basis of the pathogenesis, which allows us to hope for innovative breakthroughs in creating new chemotherapy drugs for their treatment and prevention.

The Guidelines have been written by Professor Valery A. Isakov and Associate Professor Dmitry V. Isakov.

Dmitry V. Isakov has a quite wide range of scientific interests: clinical virology and immunology, NK and NKT cells, molecular mechanisms of interferonopathies, resistance to antiviral chemotherapy as well as methods of their correction (herpes, influenza), and vaccine design and development.

Valery A. Isakov as one of the lead medical specialists in Russia on respiratory and herpesvirus infections, heads the center of Herpesvirus Infections and Immunorehabilitation at the L.G. Sokolov North-West Regional Scientific and Clinical Center, Saint-Petersburg, Russia. Recognizing achievements in scientific and applied medicine and medical education, the Presidium of the European Scientific Society and the European Academy of Natural Sciences awarded Professor Valery A. Isakov a title “Honored European Scientist” and presented Diploma and Robert Koch commemorative medal for Outstanding Contribution to Scientific Research.

I wish to hope that the new Guidelines will be useful for physicians of various specialties, as well as researchers, PhD students, clinical residents, interns and medical students.

Professor *Feliks I. Ershov*,
Active Member of the Russian Academy of Sciences, Chief
Researcher, The National Research Center for Epidemiology and
Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya,
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

ВВЕДЕНИЕ

Врачи различных специальностей в своей практической работе встречаются с заболеваниями, вызванными вирусами семейства *Herpesviridae* (герпесвирусов). Из многочисленного семейства герпесвирусов, объединяющих более 100 идентичных по морфологии вирусов, лишь 8 вирусов вызывают заболевание у людей: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), ветряной оспы — опоясывающего герпеса (ВВО — ОГ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), вирусы герпеса человека 6, 7 и 8-го типов (ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ВГЧ-8). Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, они поражают все органы и системы организма человека, вызывая различные формы инфекции.

Показано неблагоприятное влияние герпесвирусов на течение беременности и родов, патологию плода и новорожденных. При беременности в связи с подавлением клеточного иммунитета возможно возникновение диссеминации вируса с поражением последа и инфицированием плода. Особую актуальность герпетическая инфекция приобрела в связи с появлением больных СПИДом. Установлено, что вирусы герпеса могут активировать геном вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), находящийся в стадии провируса, и являются кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа.

Вирусы герпеса поражают различные клетки крови, способны длительно персистировать в организме, формируя нестерильный иммунитет. При герпесе, как и при других хронических заболеваниях с персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма. Сохраняющиеся в течение всей жизни, иногда в довольно высоких титрах, вируснейтрализующие антитела хотя и препятствуют распространению, но не предупреждают возникновения рецидивов.

В процессе длительной эволюции и в связи с вынужденным сосуществованием вирусов в организме хозяина герпесвирусы выработали различные молекулярные механизмы для защиты от распознавания и элиминации их иммунной системой. Так, вирусы кодируют гомологи цитокинов, хемокинов и их рецепторов — молекул, которые играют важную роль в контроле иммунного ответа. Вирусы содержат относительно небольшой набор генов, и их геном кодирует мало «лишних» белков. Поэтому обнаружение большого числа вирусных продуктов, нарушающих функции, в частности, НК (NK)-клеток, или клеток натуральных киллеров, подтверждают важную роль НК-клеток в антивирусном иммунитете. Некоторые исследователи считают, что за счет обнаружения у человека гомологов вирусных белков

можно будет понять, какие гены человека играют особую роль в иммунитете (Alcami A., 2003).

Вирусы, в отличие от бактерий, не способны размножаться самостоятельно. Вирусы могут находиться в организме человека в трех основных формах: внеклеточно, внутриклеточно и в составе иммунных комплексов. Если в 40-х годах XX в. было известно всего около 40 вирусов, то сейчас открыто и изучено более 1000 вирусов и вирионов (организованные частицы, содержащие генетический материал), способных вызывать различные заболевания у людей (Лобзин Ю. В., Белозеров Е. С. [и др.], 2015). За последние 40 лет открыто более 30 новых, не известных ранее вирусов, некоторые из которых вызывают смертельно опасные заболевания: вирус Марбург, вирус Эбола, вирус Западного Нила, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусы гепатитов С, D, E, G и другие (Дорошенко Е. М. [и др.], 2007; Ершов Ф. И., 2006).

В начале XXI столетия мы столкнулись с появлением двух необычных вирусов, вызвавших эпидемии: вирус птичьего гриппа А(Н7Н9) и нового коронавируса (MERS-CoV) – COVID-19. В современных условиях приобретают актуальность так называемые медленные вирусные инфекции с длительным инкубационным периодом: подострый склерозирующий панэнцефалит (вирус кори), подострый герпетический энцефалит (ВПП-1, ЦМВ), лимфома Беркитта (ВЭБ), саркома Капоши (ВГЧ-8), прогрессирующий краснушный панэнцефалит (вирус краснухи) и другие (Белозеров Е. С. [и др.], 2005).

В руководстве даны основные клинические формы ГВИ, ассоциированные с ВПП и ВВЗ. Рассматривается участие этих вирусов, в частности, в развитии синдрома Огилви, васкулопатий, а также ассоциация с возникновением болезни Альцгеймера.

Определенные трудности связаны с лечением больных часто рецидивирующими формами ГВИ, что обусловлено большим количеством герпесвирусов и их пантропизмом, разнообразными и недостаточно изученными механизмами развития и течения заболевания. В то же время применение комплексной терапии с использованием препаратов с различным механизмом действия не всегда позволяет добиться стойкой и длительной клинико-иммунологической ремиссии, существенно повлиять на частоту рецидивирования герпеса. Определенную сложность в терапии герпеса у лиц со сниженным иммунным статусом представляет формирование резистентных к базовым препаратам штаммов вирусов герпеса. Требуют совершенствования методы вакцинопрофилактики герпеса.

В последнее время значительно изменились организационные принципы оказания квалифицированной медицинской помощи, внедряются платные услуги населению, появились частные клиники

и кабинеты анонимного лечения. Ухудшение экологии, миграция населения и увеличение числа граждан с низким материальным достатком негативно сказываются на состоянии иммуно-биологической резистентности организма. Эти и многие другие факторы накладывают отпечаток на течение герпеса, что необходимо учитывать врачу при лечении пациентов с герпесвирусными инфекциями.

В данном руководстве авторы на основе большого личного опыта и литературных данных знакомят читателей с современными взглядами на иммунопатогенез герпеса, принципами этапного комплексного лечения и иммунореабилитации больных часто рецидивирующим герпесом, новыми лекарственными средствами терапии и вакцинопрофилактики герпеса. Понимание патогенеза вирусных инфекций важно для создания рациональных схем лечения, включающих сочетание противовирусной этиотропной химиотерапии, иммунотерапии и симптоматического лечения.

В заключение процитируем слова известного в мире вирусолога и иммунолога академика РАН, профессора Ф. И. Ершова: «Вирусы нужно продолжать изучать. Это серьезная большая проблема, и коронавирус — это не последняя проблема. Мы регулярно, подчеркиваю, проходим через большую вспышку вирусных инфекций».

Глава 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕРПЕСВИРУСОВ

1.1. Классификация и структура вирусов герпеса

Герпесвирусы составляют большую и разнородную группу вирусов с двухцепочечной ДНК, вызывающих клинические проявления от везикулезных высыпаний до опухолевых заболеваний. Для человека идентифицированы девять клинически и социально значимых видов герпесвирусов (табл. 1.1). Ранее было показано, что *Beta*- и *Gammaherpesvirinae* имеют больше сходства друг с другом, чем с *Alphaherpesvirinae*. Герпесвирусы человека имеют длинную эволюционную историю, причем считается, что разделение примордиальных герпесвирусов на *Alpha*-, *Beta*- и *Gammaherpesvirinae* произошло примерно 180–220 млн лет назад.

α -Герпесвирусы (*Alphaherpesvirinae*) характеризуются коротким циклом репродукции с цитопатическим эффектом в клетках инфицированных культур, патогенны для большинства хозяев. Эти возбудители обычно персистируют в центральной нервной системе — в сенсорных ганглиях, поддерживая латентную инфекцию, которая нередко проявляется как периодически обостряющееся заболевание. К подсемейству *Alphaherpesvirinae* принадлежит род *Simplexvirus* (HSV), в который включены патогенные для человека HSV-1 (вирус простого герпеса 1-го типа) и HSV-2 (вирус простого герпеса 2-го типа), а также род *Varicellovirus*, относящийся к нему патогенный для человека вирус герпеса 3-го типа — вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса (*varizella-herpes zoster*). Таким образом, типичными представителями подсемейства альфа-герпесвирусов являются ВПГ-1, ВПГ-2, ВВО — ОГ (см. табл. 1.1.).

β -Герпесвирусы (*Betaherpesvirinae*) отличаются строго выраженной патогенностью для более узкого круга хозяев, менее выраженной цитопатичностью клеток, длительным циклом репликации; вызывают возникновение манифестной и латентной инфекции в слюнных железах, почках и других органах; могут быть причиной генерализованных поражений у новорожденных детей и взрослых при иммунодефицитных состояниях. К подсемейству *Betaherpesvirinae* принадлежит патогенный для человека род *Cytomegalovirus* (ЦМВ, CMV — цитомегаловирус), а также род *Roseolovirus*, в который включены ВГЧ-6А, ВГЧ-6В, ВГЧ-7 (HHV-6, HHV-7) (см. табл. 1.1). Их ассоциируют с внезапной экзантемой у детей и взрослых и синдромом хронической усталости (СХУ).

Д. В. Исаков, В. А. Исаков

**ПРОСТОЙ И ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ГЕРПЕС
(клиника, лечение и профилактика)**

Руководство для врачей

Под редакцией В. А. Исакова

Редактор *Атаманенко Н. Н.*
Корректор *Полушкина В. В.*
Компьютерная верстка *Габерган Е. С.*

Подписано в печать 08.12.2020. Формат 60 × 88¹/₁₆.

Печ. л. 34

Тираж 2000 экз. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“».
190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., 15–17, литер В, пом. 231
Тел./факс: (812) 495-36-12, 495-36-09
<http://www.speclit.su>

Отпечатано в типографии ООО «ЛД-ПРИНТ»
196644, Санкт-Петербург, Колпинский р-н, пос. Саперный,
территория предприятия «Балтика», д. б/н, лит. Ф.
Тел. (812) 462-83-83, e-mail: office@ldprint.ru