

<https://doi.org/10.25208/vdv7753>



Аногенитальная герпесвирусная инфекция: в фокусе ВИЧ-позитивные пациенты

© Прожерин С.В.*, Подымова А.С.

Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, Екатеринбург, Россия

Ежегодный рост численности людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, неизбежно влечет за собой увеличение количества случаев любого вида сочетанной патологии. В статье проанализированы современные эпидемиологические, клинические, терапевтические аспекты аногенитальной герпетической вирусной инфекции (АГВИ) у ВИЧ-позитивных пациентов. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) объединяет эпидемиологический и биологический синергизм. Сопутствующий аногенитальный герпес в 2,7–4,7 раза повышает риск заражения ВИЧ, а также способствует его передаче при незащищенных половых контактах. У ВИЧ-инфицированных, больных АГВИ, усиливается генитальная экскреция ВПГ-2. Среди ВИЧ-позитивных лиц серораспространенность ВПГ-2 превосходит популяционные показатели в 1,9–3,8 раза. Заболеваемость АГВИ в когорте россиян с положительным ВИЧ-статусом выше, чем в общей популяции, в 5–7,8 раза. В обзоре продемонстрировано, что обе инфекции способны оказывать негативное взаимное влияние на клиническое течение друг друга. Особый акцент в работе сделан на своевременную диагностику случаев коинфекции. На основе действующих нормативных документов авторами разработан и представлен алгоритм обследования на ВИЧ пациентов с вновь установленным диагнозом аногенитального герпеса.

Ключевые слова: аногенитальная герпетическая вирусная инфекция; генитальный герпес; ВИЧ-инфекция; вирус простого герпеса 2-го типа; ВПГ-2

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: рукопись подготовлена за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Прожерин С.В., Подымова А.С. Аногенитальная герпесвирусная инфекция: в фокусе ВИЧ-позитивные пациенты. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):84–95.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv7753>



Anogenital herpesvirus infection: focus on HIV-positive patients

© Sergey V. Prozherin*, Anzhelika S. Podymova

Sverdlovsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS, Yekaterinburg, Russia

The annual growth in the number of people living with HIV infection inevitably leads to an increase in the number of cases of any type of comorbidity. The article analyzes modern epidemiological, clinical, therapeutic aspects of anogenital herpes simplex virus infection (AHVI) in HIV-positive patients. Human immunodeficiency virus (HIV) and herpes simplex virus 2 (HSV-2) combine epidemiological and biological synergy. Concomitant anogenital herpes increases the risk of HIV infection by 2.7–4.7 times, and also contributes to its transmission through unprotected sexual intercourse. In HIV-infected patients with AHVI, the genital excretion of HSV-2 is increased. Among HIV-positive individuals, the seroprevalence of HSV-2 exceeds the population figures by 1.9–3.8 times. The incidence of AHVI in a cohort of Russians with a positive HIV status is 5–7.8 times higher than in the general population. The review demonstrates that both infections can have a negative mutual influence on the clinical course of each other. Particular emphasis is placed on the timely diagnosis of cases of coinfection. Based on the current regulatory documents, the authors developed and presented an algorithm for testing for HIV in patients with a newly diagnosed anogenital herpes.

Keywords: genital herpes; HIV infection; herpes simplex virus type 2; HSV-2

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: the work was done through financing at the place of work of the authors.

For citation: Prozherin SV, Podymova AS. Anogenital herpesvirus infection: focus on HIV-positive patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(4):84–95. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv7753>



■ Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция (АГВИ) и болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), — широко распространенные, пожизненные вирусные инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), имеющие схожие факторы риска заражения [1]. Постановлением Правительства Российской Федерации оба заболевания признаны одновременно социально значимыми и представляющими опасность для окружающих [2]. На текущий момент обе инфекции подлежат обязательному учету на территории нашей страны [3, 4].

Вирус простого герпеса (ВПГ) второго типа (ВПГ-2) традиционно ассоциируется с аногенитальным локусом, а ВПГ первого типа (ВПГ-1) — с поражением орофациальной области. Однако в эпидемиологии аногенитальной герпесвирусной инфекции в последние годы наблюдаются изменения [5]. Несмотря на то что большинство (до 80%) случаев АГВИ вызывается ВПГ-2 [6, 7], регистрируется неуклонный рост этиологической значимости ВПГ-1 в развитии данной патологии [8, 9], особенно среди молодых женщин, а также мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами [10]. Доля пациентов с АГВИ с сочетанием обоих типов ВПГ, по некоторым данным, достигает 11% [11].

Из двух типов ВПГ, поражающих аногенитальную область, наиболее изучена роль в трансмиссии и патогенезе ВИЧ-инфекции только у ВПГ-2 [12]. ВИЧ и ВПГ-2 объединяет сложная двунаправленная связь [13–16]. Существует достаточно доказательств прямых и взаимных биологических взаимодействий между ними [17]. В регионах мира, где ВИЧ передается преимущественно половым путем, его превалентность напрямую коррелирует с распространенностью ВПГ-2. Ряд экспертов даже предлагают использовать уровень пораженности ВПГ-2 для прогнозирования эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в странах, где ВИЧ-инфекция не достигла своего эпидемического потенциала [18].

Актуальная эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции и АГВИ

Несмотря на ежегодное снижение числа новых случаев инфицирования вирусом иммунодефицита чело-

века, количество людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в мире постоянно растет [19]. По сведениям Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИД общемировое число ЛЖВ к началу 2022 г. составило 38,4 млн человек, а у 1,5 млн ВИЧ был выявлен впервые в 2021 г. [20].

В России, по мнению экспертов, эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в последние годы стабилизировалась [21] и имеет устойчивый тренд к улучшению [22]. В период с 2018 по 2021 г. заболеваемость снизилась с 58,6 до 40,2 на 100 тыс. населения. К концу 2021 г. пораженность ВИЧ населения страны составила 0,58%, а когорта ЛЖВ достигла 851 754 человек [22].

По последним оценкам, глобально в 2016 г. в возрастной группе 15–49 лет насчитывалось 491,5 (313,5 — женщин, 178 — мужчин) млн человек, инфицированных ВПГ-2, и почти 192 (92,5 — женщин, 99,4 — мужчин) млн лиц с генитальным герпесом, вызванным ВПГ-1, что составило 13,2 и 5,2% населения планеты соответственно. Самое высокое число пораженных ВПГ-2 в Африканском регионе, за ним следуют регионы западной части Тихого океана, Юго-Восточной Азии, Северной и Южной Америки. Наибольшая численность людей с генитальным герпесом, ассоциированным с ВПГ-1, в регионе Северной и Южной Америки, несколько ниже в Европейском регионе [23]. Согласно оценке, среди лиц в возрасте 15–49 лет в 2016 г. ВПГ-2 вызвал первый клинический эпизод генитального герпеса у 5 млн человек в мире, а ВПГ-1 — у 2,4 млн [24].

Обязательная регистрация вновь выявленных случаев аноурогенитального герпеса в Российской Федерации введена приказом Министерства здравоохранения в 1993 г. [25]. За первые десять лет регистрации заболеваемость АГВИ практически удвоилась: с 8,5 (1993 г.) [25] до 18,2 (2002 г.) [26] на 100 тыс. населения. Компиляция данных из публикаций разных лет [26–31] позволила воспроизвести многолетнюю динамику заболеваемости АГВИ за период 2002–2021 гг. (рис. 1). Следует заметить, что расчетные значения показателя заболеваемости АГВИ в отдельные годы (2003 и 2006) в разных источниках отличались между



Рис. 1. Динамика заболеваемости аногенитальной герпетической вирусной инфекцией населения РФ за 2002–2021 гг., на 100 тыс. населения

Fig. 1. Incidence of anogenital herpetic viral infection in the Russian Federation over the 2002–2021 period, per 100 thousand population

собой, но не более чем на $\pm 0,1$ на 100 тыс. населения. В таких случаях использовались сведения из более поздних работ.

Нельзя не отметить, что начиная с 2009 г. показатель заболеваемости АГВИ населения России устойчиво снижается; в 2021 г. он приблизился к историческому минимуму 1994 г. (7,4 на 100 тыс. жителей [25]), составив 8,3 на 100 тыс. россиян [31]. Оценить, насколько такой уровень регистрируемой заболеваемости соответствует его истинному значению, сложно. Однако несоответствие высокой глобальной распространенности генитального герпеса ее низкому уровню в нашей стране является очевидным. Ряд экспертов полагает, что низкая первичная заболеваемость генитальным герпесом — следствие снижения качества его клинической и лабораторной диагностики, а также неполной регистрации случаев заболевания [32]. В то же время зарубежные специалисты отмечают, что заболеваемость, связанная с ВПГ, сильно варьирует и зависит от региона, расовой и половой принадлежности, возраста, социоэкономического статуса [9].

В структуре заболеваемости ИППП, подлежащими обязательному учету в России, АГВИ с VI рангового места, где находилась все годы с начала регистрации, переместилась в 2017 г. на V позицию и сохранила это положение до 2021 г. [28, 31]. За период 2014–2019 гг. доля АГВИ в структуре ИППП выросла с 7 до 9,4% — в 1,3 раза [29].

Эпидемиологические аспекты коинфекции ВИЧ/АГВИ

Общеизвестно, что источником заражения ВИЧ является больной ВИЧ-инфекцией в любой стадии заболевания. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют ВИЧ-инфицированные лица в стадии первичных проявлений и в стадии вторичных заболеваний [33].

В свою очередь передача ВПГ половым путем возможна как при манифестных формах заболевания, так и при бессимптомно протекающих случаях его реактивации [34, 35]. Тем не менее при наличии клинических проявлений инфекционность таких больных все-таки выше [9].

При изначально бессимптомном течении ВИЧ-инфекции и/или АГВИ люди могут не знать о наличии у них соответствующей патологии. При этом, будучи контагиозными, они неосознанно передают половым партнерам ВИЧ и ВПГ-1/ВПГ-2, тем самым способствуя их распространению.

Поскольку генитальный герпес часто протекает субклинически или атипично, большое число случаев заболевания остается нераспознанным [6]. В связи с этим сероэпидемиологические исследования являются, пожалуй, тем методом, который позволяет оценить истинную распространенность ВПГ-2 как среди населения в целом, так и в его отдельных группах.

Серией работ с использованием методов систематического обзора и метаанализа, проведенных в 2021–2022 гг. ВОЗ в разных регионах, убедительно показано, что серораспространенность ВПГ-2 среди ЛЖВ превосходит популяционные значения в 1,9–3,8 раза [36–39]. Так, M. Harfouche и соавт. установили, что в Африканском регионе антитела к ВПГ-2 обнаруживаются у 71,3% ВИЧ-позитивных лиц и у 37,3% людей без ВИЧ [37]. Серопозитивность по ВПГ-2 среди ЛЖВ и лиц из ВИЧ-дискордантных пар выше, чем среди населения в целом также в странах Латинской Америки и Карибского бассейна (67,3% против 20,6%) [38], Европы (46% против 12,4%)

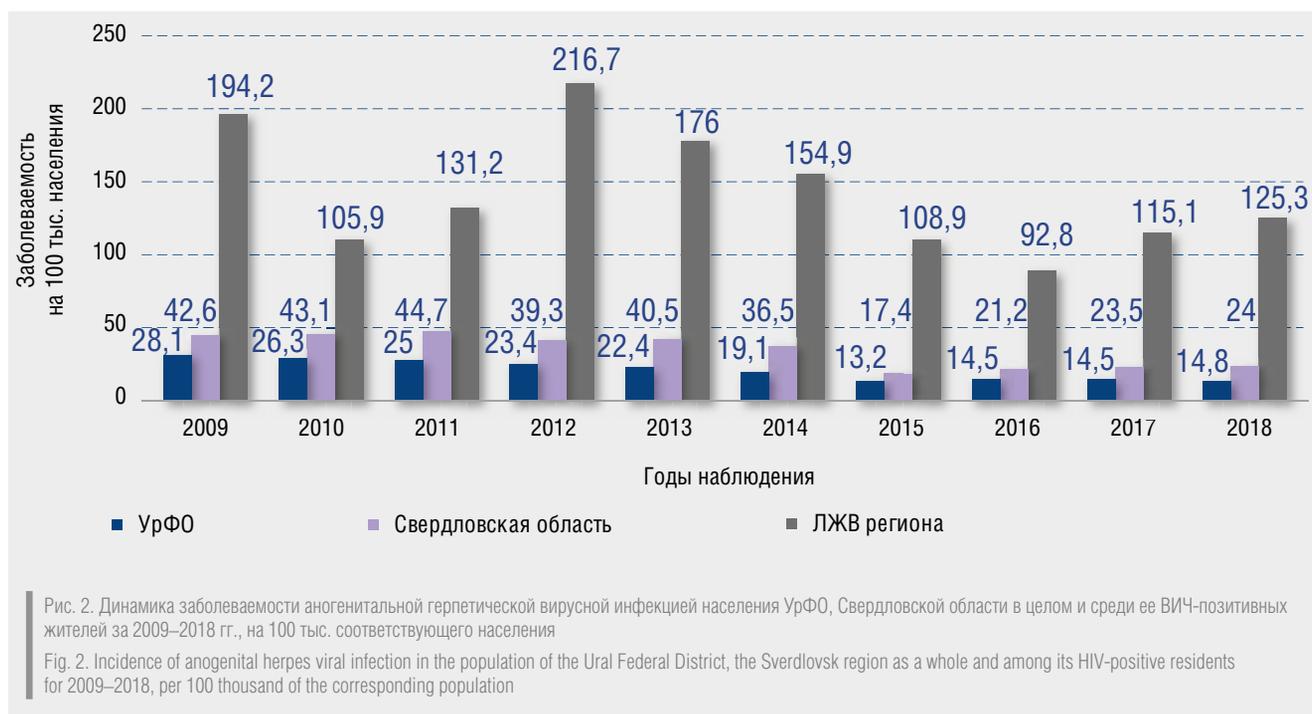
[39] и Азии (46% против 12,1%) [36]. Результаты ранее проведенного исследования в США (P. Patel и соавт., 2012) продемонстрировали схожие результаты: антитела к ВПГ-2 у ВИЧ-инфицированных взрослых выявляются в 3 раза чаще, чем у населения в целом [40]. Несмотря на то что существуют отечественные публикации, так или иначе затрагивающие проблему коинфекции ВИЧ/АГВИ, сведений о серораспространенности ВПГ-2 среди ВИЧ-позитивных россиян найти не удалось.

Обзор литературы показал, что первичная заболеваемость аногенитальной герпесвирусной инфекцией в горте ЛЖВ в нашей стране была впервые рассчитана и изучена на модели Свердловской области — субъекта с высокой пораженностью населения ВИЧ-инфекцией. Динамика заболеваемости аногенитальным герпесом ЛЖВ и населения региона в целом, а также жителей Уральского федерального округа (УрФО) за период 2009–2018 гг. (в пересчете на 100 тыс. соответствующего населения) представлена на рис. 2. Автором было установлено, что в 2014–2018 гг. ВИЧ-позитивные жители Свердловской области страдали аногенитальным герпесом чаще в сравнении с населением субъекта и УрФО в 5 и 7,8 раза соответственно [41]. В эти же годы в структуре заболеваемости ИППП больных ВИЧ-инфекцией региона АГВИ неизменно занимала третью ранговую позицию [42].

Инфекция, вызванная ВПГ-2, является важным фактором риска заражения ВИЧ [43, 44]. По расчетам методом математического моделирования, глобально в 2009–2018 гг. 37,3% (95% ДИ: 33,4–43,2) новых случаев инфицирования ВИЧ половым путем среди гетеросексуальных групп населения в возрасте 15–49 лет, не употребляющих наркотики, связаны с ВПГ-2 [45]. По предыдущим оценкам, этот показатель в 2016 г. составлял 29,6% (95% ДИ: 22,9–37,1), в абсолютных значениях — около 420 (95% ДИ: 317–546) тысяч из 1,4 млн вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции в мире [43].

Систематический обзор и метаанализ результатов 57 исследований, опубликованных с 1 января 2003 г. по 25 мая 2017 г. в базах данных PubMed, Medline, Embase, показал, что сопутствующая АГВИ, вызванная ВПГ-2, увеличивает риск инфицирования ВИЧ в 2,7 раза, а впервые возникшая — в 4,7 раза. Восприимчивость к ВИЧ в первый год после заражения ВПГ-2 наибольшая, так как в этот период чаще развиваются эрозивно-язвенные и воспалительные поражения гениталий, способствующие проникновению ВИЧ и/или обеспечивающие прямой портал для его внедрения [17].

В дополнение к изъязвлению пожизненное вирус-выделение ВПГ-2 при АГВИ как с клиническими проявлениями, так и при ее бессимптомном течении, ведет к увеличению в слизистой оболочке гениталий популяции CD4⁺ Т-лимфоцитов — основной мишени для ВИЧ [44]. ВПГ-2, проникая в CD4⁺-клетки и макрофаги, индуцирует их пролиферацию и активацию [15]. В ответ на ВПГ-2 содержание антигенспецифических CD4⁺ Т-клеток в пораженных тканях увеличивается почти в 10 раз по сравнению с их более медленным и стабильным накоплением, связанным с гомеостатической пролиферацией [46]. Более того, последовательное исследование биоптатов из очагов поражения ВПГ-2 показало, что в них при клинически нормальном виде кожи несколько месяцев после заживления сохраняется высокая плотность (в 2–37 раз выше, чем в неинфицированной герпесом коже гениталий) CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, плазмо-



цитоидных и миелоидных дендритных клеток, в том числе экспрессирующих лектиновый рецептор С-типа DC-SIGN [47]. Последний, как установлено ранее, распознает маннозосодержащие структуры гликопротеинов ВИЧ и связывается с ними, выполняя роль рецептора, а также усиливает захват ВИЧ с последующей трансинфекцией к другим клеткам-мишеням [48]. Нельзя не отметить, что длительный ежедневный прием ацикловира не влияет на персистенцию CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов в ранее пораженных ВПГ-2 участках кожи. Экспрессия корецепторов CCR5 для тропных вариантов ВИЧ на CD4⁺ Т-лимфоцитах из мест поражения ВПГ-2 выше, чем у соответствующих клеток периферической крови, в 6 раз, а по сравнению с непораженными участками кожи гениталий в 2 раза [47]. Повышение экспрессии корецепторов CCR5 отчасти обусловлено воздействием фактора некроза опухоли альфа, который продуцируют инфицированные ВПГ-2 дендритные клетки [49].

Таким образом, АГВИ облегчает инфицирование ВИЧ половым путем за счет обеспечения прямого портала для его проникновения, рекрутирования в очаги аногенитального герпеса восприимчивых иммунных клеток и индукции на них корецепторов CCR5, усиления пролиферации клеток-мишеней ВИЧ в местах поражения. Перечень названных механизмов, способствующих передаче ВИЧ при АГВИ, ни в коем случае не является исчерпывающим.

Больные коинфекцией ВИЧ/ВПГ-2 обладают повышенной трансмиссивностью ВИЧ из-за более высокой вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови [17, 44] и гениталиях [1, 44, 50]. Усиление вирусом простого герпеса 2-го типа репликации ВИЧ-1 происходит за счет многочисленных молекулярных механизмов [13]. В их числе взаимодействие области длинных концевых повторов ВИЧ-1 и регуляторных белков ICP-10, ICP-27, ICP-4 ВПГ-2, а также белков Tat ВИЧ-1 и 16 ВПГ-2 между собой [14].

В свою очередь при АГВИ, сочетанной с ВИЧ, усиливается генитальная секреция ВПГ-2, тем самым ве-

роятность передачи последнего возрастает [17, 51, 52]. Еще в 1995 г. M. Augenbraun и соавт. установили, что у ВИЧ-позитивных женщин частота вирусывыделения ВПГ-2 из вульвы и шейки матки почти в 4 раза выше, чем у ВИЧ-негативных (13,2% против 3,6%). Причем вирусывыделение в 79% случаев происходит бессимптомно [52]. J. Schiffer и соавт. (2016) в своем исследовании показали, что у мужчин, инфицированных ВИЧ-1, чаще, чем у мужчин без ВИЧ, регистрируется высокий уровень вирусной нагрузки ВПГ-2 в отделяемом гениталий, особенно у тех из них, чей иммунный статус ниже 200 клеток CD4⁺ Т-лимфоцитов в одном мкл крови [53].

Взаимное влияние АГВИ и ВИЧ-инфекции на клиническое течение друг друга

Объективно оценить воздействие ВПГ-2 на течение ВИЧ-инфекции можно с помощью клинических (появление оппортунистических инфекций) и/или биологических (снижение числа CD4⁺ Т-лимфоцитов и повышение уровня вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови) маркеров прогрессирования. Хотя результаты исследований на этот счет неоднозначны [54], ряд работ показал, что при сочетанном поражении ВПГ-2 может способствовать прогрессированию ВИЧ-инфекции. Так, в исследовании, проведенном A. Mihimit и соавт. (2020), с участием 302 ВИЧ-инфицированных жителей стран Центральной Африки с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии (АРТ) установлено, что среднее число CD4⁺ у серопозитивных по ВПГ-2 ниже, чем у лиц, не затронутых ВПГ-2 (243 ± 144 против 646 ± 212 клеток/мкл), а средняя вирусная нагрузка ВИЧ в крови, наоборот, выше (4,82 ± 0,83 против 3,48 ± 0,44 log₁₀ копий/мл). Кроме того, выявлена статистически значимая связь между серопозитивностью к ВПГ-2 и наличием мутаций к антиретровирусным препаратам из классов нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, включенным в схемы АРТ

первой линии [16]. Обследование ЛЖВ Уганды, не получающих АРТ и ацикловир, выявило на $0,3 \log_{10}$ копий/мл более высокую вирусную нагрузку ВИЧ у коинфицированных ВПГ-2 в сравнении с людьми без ВПГ-2 [55]. Наблюдение за ВИЧ-инфицированными беременными в Кении продемонстрировало, что у серопозитивных по ВПГ-2 женщин вероятность возникновения оппортунистических инфекций в 3,8 раза выше, чем у ВПГ-2-серонегативных [56]. Пилотное исследование, проведенное T. Stinn и соавт. (2020), с участием 9 коинфицированных ВИЧ/ВПГ-2 женщин в США, принимающих эффективную АРТ (вирусная нагрузка ВИЧ в плазме крови <40 копий/мл), показало, что субклиническое выделение генитального герпеса связано с поддержанием в тканях половых путей резервуаров ВИЧ [46]. Тем не менее в серии других работ влияния ВПГ-2 на прогрессирование ВИЧ-инфекции установлено не было [15, 57, 58]. Однако окончательную роль ВПГ-2 в этом процессе еще предстоит установить.

Исследования, изучавшие влияние ВИЧ-инфекции на течение и клинику АГВИ, проведены по большей части в период, предшествующий широкому применению АРТ. Все симптомы АГВИ, свойственные иммунокомпетентным лицам, встречаются и у больных ВИЧ-инфекцией, особенно на ее ранних стадиях [9]. У людей, живущих с ВИЧ, не принимающих АРТ, естественное течение генитального герпеса может существенно отличаться в сравнении с людьми без ВИЧ [59]. По мере нарастания иммунодефицита АГВИ, протекавшая ранее мало- или бессимптомно, трансформируется в клинически выраженные формы заболевания. Чем ниже иммунный статус у пациентов, тем больше склонность к развитию атипичных, диссеминированных форм герпетических поражений, а также к увеличению частоты, продолжительности и тяжести рецидивов [60–63]. Одним из атипичных субъективных симптомов у ВИЧ-позитивных лиц является преобладание зуда над болью. Проявления аногенитального герпеса у ЛЖВ могут быть представлены трещинами или расчесами [64], единичными или множественными везикулами, наполненными геморрагическим содержимым, одним многокамерным пузырьком [65], вегетирующими, напоминающими новообразование, веррукозными, гипертрофическими очагами поражения [66]. Последний вариант генитального герпеса возникает почти исключительно у ВИЧ-позитивных лиц. Однако четкой корреляции его развития со степенью иммуносупрессии до настоящего времени не установлено [67]. По другим сведениям, герпетическую сыпь при ВИЧ-инфекции, напротив, отличает выраженная болезненность [66]. При тяжелом иммунодефиците наблюдаются обширные, глубокие незаживающие изъязвления. Наиболее часто такие поражения регистрируются при уровне $CD4^+$ менее 100 клеток/мкл [68]. В одном из исследований показано, что при абсолютном числе $CD4^+$ -лимфоцитов ниже 50 клеток/мкл у 67% ЛЖВ выявлены обширные и длительно не заживающие эрозивные и язвенные очаги ВПГ-инфекции в перианальной области [64]. Именно при коинфекции отмечена тенденция к распространению очагов аногенитального герпеса из типичных мест поражения на перианальную область и ягодицы, бедра [63].

ВПГ признан ведущей причиной проктита у пациентов, инфицированных ВИЧ [69]. Описано несколько случаев опухолеподобных гипертрофических поражений прямой кишки, вызванных сочетанием ВПГ-1 и ВПГ-2,

имитирующих рак [70]. Веррукозные или вегетирующие формы АГВИ нередко резистентны к ацикловиру [71].

Длительно не заживающие язвенные поражения, вызванные ВПГ, — маркер тяжелого иммунодефицита. Хронические герпетические язвы, не заживающие более одного месяца, свидетельствуют о развитии у пациента СПИДа [33].

ВПГ-2 является основной причиной рецидивирующего асептического менингита (менингит Молларета). Рецидивы данного заболевания обусловлены реактивацией ВПГ-2 [72]. К числу редких осложнений АГВИ, ассоциированной с ВПГ-2, относят и герпетический энцефалит [73].

Рассматривая проблему сочетанного поражения, нельзя не затронуть тему АРТ. Эффективная АРТ способна подавлять репликацию ВИЧ до неопределяемых значений и предотвращать его передачу другим лицам половым путем [74]. Наличие генитального герпеса не должно влиять на решение о том, когда следует начать АРТ [68]. В течение первых 6 мес. от начала лечения ВИЧ-инфекции повышается риск развития эрозивно-язвенных поражений гениталий [75]. В целом прием антиретровирусных препаратов больными ВИЧ-инфекцией уменьшает тяжесть [74] и частоту клинических рецидивов генитального герпеса, оказывая меньшее влияние на бессимптомное вирусное выделение ВПГ [59]. В литературе описаны случаи манифестации генитального герпеса через 1–6 мес. от начала эффективной АРТ как проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы [76, 77].

Общие принципы диагностики случаев сочетанного поражения ВИЧ/АГВИ

Для своевременного выявления случаев коинфекции ВИЧ/АГВИ необходимо своевременно диагностировать аногенитальный герпес у больных ВИЧ-инфекцией, и наоборот.

В соответствии с действующими российскими клиническими рекомендациями (КР) диагноз аногенитального герпеса устанавливается на основании типичной клинической картины. Экспертная группа обращает внимание на важность оценки сведений из анамнеза заболевания; указания на схожие высыпания в прошлом, возникновение элементов сыпи в одном и том же месте, эффект от ранее проводимого противовирусного лечения свидетельствуют в пользу АГВИ. При необходимости проводится исследование содержимого везикул, соскобов с высыпаний, отделяемого уретры, влагалища, цервикального канала, прямой кишки, биологических жидкостей и секретов организма (в зависимости от локализации поражения) на ВПГ-1 и ВПГ-2 молекулярно-биологическими методами и/или определение в крови антител классов М и G к обоим типам ВПГ [78]. При этом усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения для каждого из перечисленных методов диагностики определены стандартами медицинской помощи при АГВИ у взрослых [79] и детей [80].

По мнению европейских экспертов, золотым стандартом диагностики генитального герпеса сегодня является обнаружение ДНК ВПГ, а не культуральные исследования [59], считавшиеся эталоном длительный период времени [81]. Зарубежные специалисты предлагают проводить всем пациентам с подозрением на генитальный герпес лабораторную диагностику с использованием типоспецифических тестов [59, 74]. Насколько целесообразно проведение такого исследования при наличии характерных симптомов заболевания — вопрос

дискутабельный. Диагностика АГВИ на основании исключительно результатов лабораторных исследований влечет за собой бремя финансовых затрат для медицинских учреждений и пациентов, что при классической клинике болезни вряд ли обоснованно.

В клинической практике при гипертрофических, опухлевидных очагах герпетической инфекции для дифференциальной диагностики используют проведение гистологического исследования. В случае отсутствия в образцах биопсии внутриядерных включений и многоядерных клеток, характерных для АГВИ, чувствительным и специфичным методом диагностики ВПГ является иммуногистохимия с использованием моно- или поликлональных антител. При этом моноклональные антитела применяют для установления типа ВПГ [82].

В рамках мероприятий по реализации Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в России на период до 2030 г. предусмотрено медосвидетельствование на ВИЧ всех пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу ИППП [83]. Действующие в нашей стране санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных заболеваний (СанПиН 3.3686-21) относят больных с подозрением или подтвержденным диагнозом заболеваний, передаваемых половым путем, к уязвимым по ВИЧ группам населения и регламентируют их добровольное обследование на ВИЧ-инфекцию при постановке диагноза и через 6 мес. Стандартный вариант скрининга включает определение антител к ВИЧ-1/ВИЧ-2, а также антигена р24 [84]. Аногенитальная герпесвирусная инфекция, как известно, относится к категории ИППП. А значит, все рекомендации в части обследования на ВИЧ больных ИППП в полной мере затрагивают лиц, страдающих АГВИ. В действующей редакции КР по АГВИ 2021 г. [78] отсутствует информация

относительно обследования пациентов с аногенитальным герпесом на ВИЧ. Нельзя не отметить, что тестирование на ВИЧ-инфекцию целесообразно проводить лишь тем больным АГВИ, чей ВИЧ-статус неизвестен или ранее был отрицательным. Авторами настоящей статьи разработан алгоритм уточнения ВИЧ-статуса у пациентов с вновь установленным диагнозом АГВИ (рис. 3) с учетом всех действующих на момент написания статьи нормативных документов.

Общеизвестно, что частые рецидивы АГВИ (свыше 6 раз в год) свидетельствуют о нарушении деятельности иммунной системы [78]. В таких случаях необходимо исключить сопутствующую ВИЧ-инфекцию [85] как одну из возможных причин иммуносупрессии. При этом анализ на ВИЧ следует проводить только тем пациентам, у которых результаты предшествующих исследований на ВИЧ-инфекцию были отрицательными или тестирование не проводилось вообще.

Общие принципы лечения АГВИ у людей, живущих с ВИЧ

Ранее установлено, что стандартные системные противовирусные препараты, применяемые для терапии генитального герпеса, успешно лечат эту патологию и у больных ВИЧ-инфекцией. Более того, накоплен значительный объем данных о безопасности использования этих средств для лечения ВИЧ-положительных пациентов с ослабленным иммунитетом [59]. Согласно актуальным отечественным КР по АГВИ, выбор тактики лечения аногенитального герпеса не зависит от ВИЧ-статуса пациентов, а базируется прежде всего на периоде инфекции (первичный эпизод или рецидив), тяжести заболевания, частоте рецидивов, наличии осложнений. Основной метод лечения — системная терапия одним из ациклических

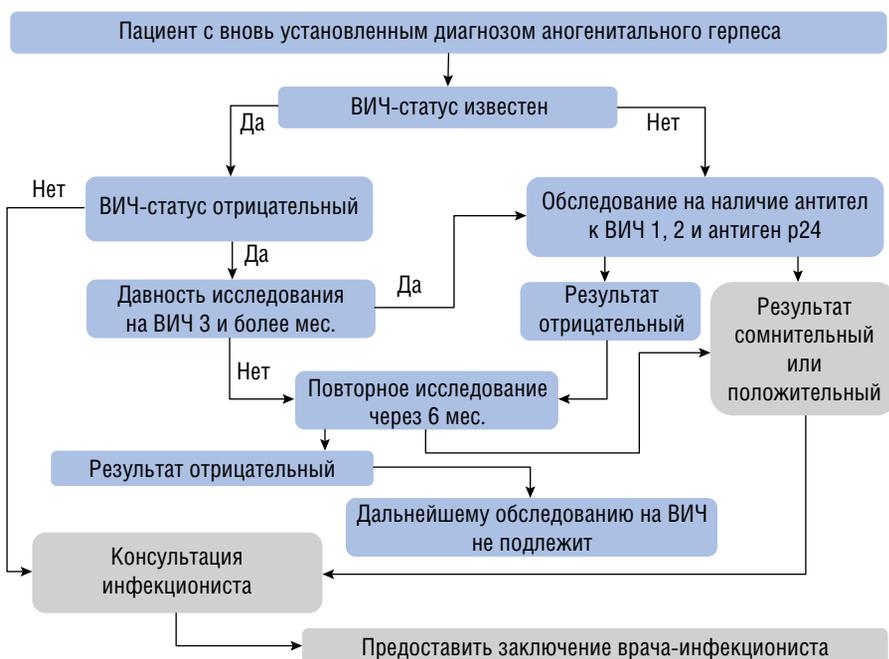


Рис. 3. Алгоритм обследования на ВИЧ-инфекцию больных с впервые выявленным аногенитальным герпесом
Fig. 3. Algorithm for testing for HIV infection in patients with newly diagnosed anogenital herpes

нуклеозидов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) продолжительностью 7–10 дней при первичном эпизоде и от 1 до 5 дней в зависимости от назначаемого препарата и его дозы при рецидивах заболевания [78]. Между тем разработаны и ежегодно обновляются рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ [65]. Представленные в них схемы лечения ВПГ-инфекции для ВИЧ-инфицированных взрослых так же, как и в действующих КР по АГВИ, не зависят от типа ВПГ. Однако в отличие от актуальных КР [78] длительность терапии системными противогерпетическими препаратами при первичном эпизоде легкой и средней степени тяжести составляет от 7 до 14 дней, а при тяжелом течении — до полного излечения поражений; при рецидивах — от 5 до 10 дней. При этом удвоены разовые и суточные дозы фамцикловира и валацикловира. В случае тяжелого течения первичной ВПГ-инфекции предлагается проводить лечение ацикловиrom в дозе 5–10 мг/кг внутривенно капельно каждые 8 часов не менее 7–10 дней, а после начала регресса поражений — переход на прием ациклических нуклеозидов внутрь [65]. Показания к назначению супрессивной терапии и суточные дозы рекомендуемых при этом средств полностью совпадают [65, 78].

В КР по генитальному герпесу США [74] и Европы [59] предусмотрены отдельные схемы лечения для больных ВИЧ-инфекцией, которые отличаются от режимов терапии людей без ВИЧ более высокими суточными дозами для некоторых противогерпетических системных средств. Зарубежные эксперты отмечают, что если через 10 дней терапии заживления не наступило, то курс лечения может быть продлен до полного разрешения клинических симптомов [74, 59].

Если поражения сохраняются или повторяются несмотря на проводимое лечение, следует предположить устойчивость к ацикловиру [86]. Частота резистентности к ацикловиру среди ВИЧ-инфицированных пациентов не превышает 5% и стабильна в последние десятилетия [9]. Штаммы ВПГ, устойчивые к ацикловиру, также резистентны к валацикловиру, и большинство — к фамцикловиру. В таких случаях препаратами выбора являются фоскарнет (40–80 мг/кг массы тела каждые 8 часов) или цидофовир (5 мг/кг один раз в неделю), назначаемые внутривенно до клинического разрешения [74].

В литературе описаны случаи успешного лечения гипертрофических герпетических поражений у больных ВИЧ-инфекцией наружным применением крема имиквимод [67, 87].

Заключение

ВИЧ-инфекция и АГВИ — глобально распространенные, неизлечимые заболевания. Их объединяет эпидемиологический и биологический синергизм. Широкая распространенность ВПГ-2 среди ВИЧ-позитивных лиц в 1,9–3,8 раза превышает популяционные показатели. Аногенитальный герпес вносит существенный вклад в распространение ВИЧ-инфекции. При сопутствующей аногенитальной герпесвирусной инфекции риск трансмиссии ВИЧ увеличивается кратно. В 2009–2018 гг. 37,3% новых случаев инфицирования ВИЧ в мире среди гетеросексуальных лиц в возрасте 15–49 лет, не употребляющих наркотики, связаны с ВПГ-2.

Сведения о заболеваемости аногенитальным герпесом россиян, живущих с ВИЧ, ограничены. Имеющиеся данные указывают на то, что она в ВИЧ-позитивной когорте в 5 и более раз выше, чем среди населения в целом. Высокая регистрируемая заболеваемость аногенитальным герпесом ЛЖВ отчасти связана с манифестацией на фоне ВИЧ-индуцированной иммуносупрессии клинических форм заболевания, протекавших ранее мало- или асимптомно.

АГВИ и ВИЧ-инфекция способны оказывать взаимное негативное влияние на клиническое течение друг друга. При этом клиника и течение аногенитального герпеса зависят от степени тяжести иммунных нарушений. При сохранном иммунитете у ВИЧ-позитивных пациентов наблюдаются те же симптомы АГВИ, что и у иммунокомпетентных людей. По мере углубления иммунодефицита увеличивается вероятность развития атипичных, диссеминированных поражений, возрастает частота, продолжительность и тяжесть рецидивов. В свою очередь имеются данные, указывающие на ускорение прогрессирования ВИЧ-инфекции при сопутствующей АГВИ.

Прием антиретровирусной терапии облегчает клиническое течение аногенитального герпеса, практически не оказывая влияния на его бессимптомное вирусное выделение.

Согласно действующим клиническим рекомендациям, основные принципы диагностики и лечения АГВИ одинаковы для ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов. Если излечение в установленные сроки не достигнуто, курс лечения должен быть продлен до полного разрешения клинических симптомов.

Всем пациентам с вновь установленным диагнозом аногенитального герпеса необходимо проводить добровольное обследование на ВИЧ-инфекцию при ранее отрицательном или неизвестном ВИЧ-статусе. При отрицательном результате скрининга — повторное исследование на ВИЧ через 6 мес. ■

Литература/References

1. Gianella S, Massanella M, Wertheim JO, Smith DM. The Sordid Affair Between Human Herpesvirus and HIV. *J Infect Dis.* 2015;212(6):845–852. doi: 10.1093/infdis/jiv148

2. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих: Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715 : (в редакции от 31.01.2020) [Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих].

opasnost' dlja okruzhajushhih: Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 1 dekabnja 2004 g. № 715 : (v redakcii ot 31.01.2020). (On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that pose a danger to others: Decree of the Government of the Russian Federation of December 1, 2004 No. 715: (as amended on 01/31/2020).) (In Russ.)) (Accessed April 15 2023). <http://government.ru/docs/all/50614>

3. Об учетной форме № 089/у-кв «Извещение о больном с вновь установленным диагнозом: сифилиса, гонококковой инфекции, хламидийных инфекций, трихомоноза, аногенитальной герпетической вирусной инфекции, аногенитальных (венерических) бородавок, микоза, чесотки»: Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.03.2015 № 13-2/25 [Ob uchetnoj forme № 089/u-kv "Izveshhenie o bol'nom s vnov' ustanovlennym diagnozom: sifilisa, gonokokkovoј infekcii, hlamidijnyh infekcij, trihomonoza, anogenital'noj gerpeticheskoј virusnoj infekcii, anogenital'nyh (venericheskikh) borodavok, mikoza, chesotki": Pis'mo Ministerstva zdravoohranenija Rossijskoј Federacii ot 02ju03ju2015 № 13-2/25. (About the registration form No. 089/u-kv "Notification of a patient with a newly diagnosed diagnosis: syphilis, gonococcal infection, chlamydia infections, trichomoniasis, anogenital herpetic viral infection, anogenital (venereal) warts, mycosis, scabies": Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 02.03.2015 No. 13-2/25.) (In Russ.)] (Accessed April 15 2023). <https://recipe.ru/nd/medical-records-accounting/pismo-minzdrava-rossii-ot-02-03-2015-n-13-2-25-ob-uchetnoj-forme-n-089-u-kv-izveshhenie-o-bolnom-s-vnov-ustanovlennym-diagnozom-sifilisa-gonokokkovoј-infektsii-hlamidijnyh-infektsij-trihomonoza-anogen>
4. Об утверждении Правил ведения Федерального регистра лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, и Федерального регистра лиц, больных туберкулезом: Постановление Правительства Российской Федерации от 8 апреля 2017 г. № 426 [Ob utverzhenii Pravil vedenija Federal'nogo registra lic, inficirovannyh virusom immunodeficitа cheloveka, i Federal'nogo registra lic, bol'nyh tuberkulezom: Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoј Federacii ot 8 aprelja 2017 g. № 426. (On Approval of the Rules for Maintaining the Federal Register of Persons Infected with the Human Immunodeficiency Virus and the Federal Register of Persons with Tuberculosis: Decree of the Government of the Russian Federation No. 426 of April 8, 2017.) (In Russ.)] (Accessed April 15 2023). <http://government.ru/docs/all/111132>
5. Magdaleno-Tapia J, Hernández-Bel P, Valenzuela-Oñate C, Ortiz-Salvador JM, García-Legaz-Martínez M, Martínez-Domenech Á, et al. Genital Infection With Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Valencia, Spain: A Retrospective Observational Study. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(1):53–58. doi: 10.1016/j.ad.2019.06.002
6. Хрянин А.А., Решетников О.В. Современные перспективы лечения генитального герпеса. *Медицинский совет.* 2019;(13):80–84 [Hrjanin AA., Reshetnikov OV. Modern prospects for treating genital herpes. *Medicinskij sovet.* 2019;(13):80–84. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-80-84
7. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Генитальный герпес: современные представления и перспективы лечения. *Гинекология.* 2020;22(4):62–67 [Hrjanin AA, Knorring GJu. Genital herpes: modern views and prospects for the treatment. *Ginekologija.* 2020;22(4):62–67. (In Russ.)] doi: 10.26442/20795696.2020.4.200259
8. Kasubi MJ, Nilsen A, Marsden HS, Bergström T, Langeland N, Haarr L. Prevalence of antibodies against herpes simplex virus types 1 and 2 in children and young people in an urban region in Tanzania. *J Clin Microbiol.* 2006;44(8):2801–2807. doi: 10.1128/JCM.00180-06
9. Барабанов А.Л. Вирусные дерматозы, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией (обзор). Часть 1: заболевания, вызываемые вирусами простого герпеса и ветряной оспы — опоясывающего лишая. *Дерматовенерология. Косметология.* 2019;5(1):43–55 [Barabanov AL. Viral dermatoses associated with HIV infection (review). Part 1: diseases caused by herpes simplex and varicella-zoster viruses. *Dermatovenerologija. Kosmetologija.* 2019;5(1):43–55. (In Russ.)]
10. Ahmed J, Rawre J, Dhawan N, Dudani P, Khanna N, Dhawan B. Genital ulcer disease: A review. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(8):4255–4262. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2111_21
11. Колова И.С., Смирнова И.О., Теличко И.Н., Петунова Я.Г. Современные особенности эпидемиологии генитального герпеса. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2017;(3):94–97 [Kolova IS, Smirnova IO, Telichko IN, Petunova JaG. Modern features of epidemiology of genital herpes. *Vestnik Rossijskoј Voenno-meditsinskoј akademii.* 2017;(3):94–97. (In Russ.)]
12. Munawwar A, Singh S. Human Herpesviruses as Copathogens of HIV Infection, Their Role in HIV Transmission, and Disease Progression. *J Lab Physicians.* 2016;8(1):5–18. doi: 10.4103/0974-2727.176228
13. Hu K, He S, Xiao J, Li M, Luo S, Zhang M, et al. Interaction between herpesvirus entry mediator and HSV-2 glycoproteins mediates HIV-1 entry of HSV-2-infected epithelial cells. *J Gen Virol.* 2017;98(9):2351–2361. doi: 10.1099/jgv.0.000895
14. Chun HM, Carpenter RJ, Macalino GE, Crum-Cianflone NF. The Role of Sexually Transmitted Infections in HIV-1 Progression: A Comprehensive Review of the Literature. *J Sex Transm Dis.* 2013;2013:176459. doi: 10.1155/2013/176459
15. Mohraz M, Aghakhani A, Moayed-Nia S, Banifazl M, Janbakhsh A, Mamishi S, et al. No Role of Herpes Simplex Virus Type 2 (HSV-2) Infection on HIV Progression in Naive HIV Patients. *Iran Biomed J.* 2018;22(2):123–128. doi: 10.22034/ibj.22.2.123
16. Mihimit A, Adawaye C, Péré H, Costiniuk C, Koyalta D, Mbopi-Keou FX, et al. HSV-2 Infection as a Potential Cofactor for HIV Disease Progression and Selection of Drug Resistance Mutations in Adults under WHO-Recommended First-Line Antiretroviral Therapy: A Multicentric, Cross-Sectional Study in Cameroon, Central African Republic, Chad, and Gabon. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(3):136. doi: 10.3390/tropicalmed5030136
17. Looker KJ, Elmes JAR, Gottlieb SL, Schiffer JT, Vickerman P, Turner KME, et al. Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12):1303–1316. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30405-X
18. Kouyoumjian SP, Heijnen M, Chaabna K, Mumtaz GR, Omori R, Vickerman P, et al. Global population-level association between herpes simplex virus 2 prevalence and HIV prevalence. *AIDS.* 2018;32(10):1343–1352. doi: 10.1097/QAD.0000000000001828
19. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Дементьева Л.А., Соколова Е.В. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2019 г. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2020;10(3):17–26 [Ladnaja NN, Pokrovskij VV, Dement'eva LA, Sokolova EV. The epidemic situation of HIV infection in the Russian Federation in 2019. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2020;10(3):17–26. (In Russ.)] doi: 10.18565/epidem.2020.10.3.17-26
20. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics. Fact sheet 2022. (Accessed April 15, 2023). https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
21. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции. *Туберкулез и болезни легких.* 2021;99(5):15–24 [Nechaeva OB. HIV situation in Russia at the beginning of implementation of state strategy aimed to combat the spread of HIV infection. *Tuberkuljoz i bolezni ljogkih.* 2021;99(5):15–24. (In Russ.)] doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-5-15-24
22. Заявление Минздрава России относительно серии публикаций о ситуации с ВИЧ. 2022 [Zajavlenie Minzdrava Rossii otosnitel'no serii publikacij o situacii s VICH. (Statement by the Ministry of Health of Russia regarding a series of publications on the situation with HIV.) 2022. (In Russ.)] (Accessed April 15, 2023). <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/12/08/19630>
23. James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KM, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2020;98(5):315–329. doi: 10.2471/BLT.19.237149
24. Looker KJ, Johnston C, Welton NJ, James C, Vickerman P, Turner KME, et al. The global and regional burden of genital ulcer disease due to herpes simplex virus: a natural history modelling study. *BMJ Glob Health.* 2020;5(3):e001875. doi: 10.1136/bmjgh-2019-001875
25. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем. Методические материалы. Под ред. К.К. Борисенко. М.: Венера-Пресс; 1998. 188 с. [Diagnostika, lechenie i profilaktika]

zabolevanij, peredavaemyh polovym putem. Metodicheskie materialy. (Diagnosis, treatment and prevention of sexually transmitted diseases. Methodical materials.) Ed. by K.K. Borisenko. Moscow: Venera-Press; 1998. 188 p. (In Russ.)]

26. Кубанова А.А., Мартынов А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. Организация дерматовенерологической помощи: достижения и перспективы. Вестник дерматологии и венерологии. 2008;84(1):4–22 [Kubanova AA, Martynov AA, Lesnaja IN, Kubanov AA, Melehina LE. Organization of dermatovenerological care: achievements and prospects. Vestnik dermatologii i venerologii. 2008;84(1):4–22. (In Russ.)]

27. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Каспирович М.А. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2010;86(5):4–21 [Kubanova AA, Lesnaja IN, Kubanov AA, Melehina LE, Kaspirovich MA. Analysis of the epidemiological situation and dynamics of std and dermatosis morbidity in the territory of the Russian Federation. Vestnik dermatologii i venerologii. 2010;86(5):4–21. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv913

28. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):8–32 [Kubanov AA, Bogdanova EV. Dermatovenerology of Russian Federation in 2020: Working Under a Pandemic. Vestnik dermatologii i venerologii. 2021;97(4):8–32. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1261

29. Потехаев Н.Н., Купеева И.А., Иванова М.А., Фриго Н.В., Доля О.В., Жукова О.В., и др. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации в 2014–2019 гг. Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(1):25–32 [Potekhaev NN, Kupееva IA, Ivanova MA, Frigo NV, Dolja OV, Zhukova OV, et al. Incidence of sexually transmitted infections in the Russian Federation in 2014–2019. Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2021;20(1):25–32. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20212001125

30. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. Динамика изменений интенсивных показателей заболеваемости инфекций, передаваемых половым путем, в оценке эпидемиологического процесса и состояния здоровья населения Российской Федерации за 2006–2016 годы. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(1):27–37 [Kubanova AA, Kubanov AA, Melehina LE. Dynamics of incidence of sexually transmitted infections in the evaluation of the epidemiological process and state of health of the Russian Federation population in 2006–2016. Vestnik dermatologii i venerologii. 2018;94(1):27–37. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-1-27-37

31. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в 2019–2021 гг. в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):18–33 [Kubanov AA, Bogdanova EV. Performance results of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenerology in 2019–2021 in the Russian Federation. Vestnik dermatologii i venerologii. 2022 98(5):18–33. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1337

32. Чернова Н.И., Новикова Д.Б. Генитальная герпетическая инфекция в практике дерматовенеролога и акушера-гинеколога: вопросы междисциплинарного взаимодействия. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022;(2):37–42 [Chernova NI, Novikova DB. Genital herpes in the practice of a dermatovenerologist and obstetrician-gynecologist: issues of interdisciplinary interaction. Issues of Practical Colposcopy. Genital'nye infekcii. 2022;(2):37–42. (In Russ.)] doi: 10.46393/27826392_2022_2_37

33. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. 2020 [VICH-infekcija u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii (HIV infection in adults. Clinical practice guidelines). 2020 (In Russ.)] (Accessed April 15, 2023). https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1

34. Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tyring SK, Warren T, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med.* 2004;350(1):11–20. doi: 10.1056/NEJMoa035144

35. Hammad WAB, Konje JC. Herpes simplex virus infection in pregnancy — An update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;259:38–45. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.055

36. AIMukdad S, Harfouche M, Wettstein A, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in Asia: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Reg Health West Pac.* 2021;12:100176. doi: 10.1016/j.lanwpc.2021.100176

37. Harfouche M, Abu-Hijleh FM, James C, Looker KJ, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in sub-Saharan Africa: Systematic review, meta-analyses, and meta-regressions. *EClinicalMedicine.* 2021;35:100876. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100876

38. Harfouche M, Maalmi H, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in Latin America and the Caribbean: systematic review, meta-analyses and metaregressions. *Sex Transm Infect.* 2021;97(7):490–500. doi: 10.1136/sextrans-2021-054972

39. Alareeki A, Osman AMM, Khandakji MN, Looker KJ, Harfouche M, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in Europe: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;25:100558. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100558

40. Patel P, Bush T, Mayer KH, Desai S, Henry K, Overton ET, et al. Prevalence and risk factors associated with herpes simplex virus-2 infection in a contemporary cohort of HIV-infected persons in the United States. *Sex Transm Dis.* 2012;39(2):154–160. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318239d7fd

41. Прожерин С.В. Мониторинг заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, среди людей, живущих с ВИЧ. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(6):795–801 [Prozherin SV. Monitoring the incidence of sexually-transmitted infections among people living with HIV. Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2020;19(6):795–801. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202019061795

42. Прожерин С.В. Актуальные аспекты заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, людей, живущих с ВИЧ (на примере Свердловской области). Уральский медицинский журнал. 2020;(4):36–41 [Prozherin SV. Actual aspects of incidence rate of sexually transmitted infections in people living with HIV (case study of the Sverdlovsk region). *Ural'skij medicinskij zhurnal.* 2020;(4):36–41. (In Russ.)] doi: 10.25694/UrMJ.2020.04.06

43. Looker KJ, Welton NJ, Sabin KM, Dalal S, Vickerman P, Turner KME, et al. Global and regional estimates of the contribution of herpes simplex virus type 2 infection to HIV incidence: a population attributable fraction analysis using published epidemiological data. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(2):240–249. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30470-0

44. Schiffer JT, Gottlieb SL. Biologic interactions between HSV-2 and HIV-1 and possible implications for HSV vaccine development. *Vaccine.* 2019;37(50):7363–7371. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.044

45. Silhol R, Coupland H, Baggaley RF, Miller L, Staadegaard L, Gottlieb SL, et al. What Is the Burden of Heterosexually Acquired HIV Due to HSV-2? Global and Regional Model-Based Estimates of the Proportion and Number of HIV Infections Attributable to HSV-2 Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021;88(1):19–30. doi: 10.1097/QAI.0000000000002743

46. Stinn T, Kuntz S, Varon D, Huang ML, Selke S, Njikan S, et al. Subclinical Genital Herpes Shedding in HIV/Herpes Simplex Virus 2-Coinfected Women during Antiretroviral Therapy Is Associated with an Increase in HIV Tissue Reservoirs and Potentially Promotes HIV Evolution. *J Virol.* 2020;95(1):e01606–016020. doi: 10.1128/JVI.01606-20

47. Zhu J, Hladik F, Woodward A, Klock A, Peng T, Johnston C, et al. Persistence of HIV-1 receptor-positive cells after HSV-2 reactivation is a potential mechanism for increased HIV-1 acquisition. *Nat Med.* 2009;15(8):886–892. doi: 10.1038/nm.2006

48. Lozach PY, Burleigh L, Staropoli I, Amara A. The C type lectins DC-SIGN and L-SIGN: receptors for viral glycoproteins. *Methods Mol Biol.* 2007;379:51–68. doi: 10.1007/978-1-59745-393-6_4

49. Marsden V, Donaghy H, Bertram KM, Harman AN, Nasr N, Keoshkerian E, et al. Herpes simplex virus type 2-infected dendritic cells produce TNF- α , which enhances CCR5 expression and stimulates HIV production from adjacent infected cells. *J Immunol*. 2015;194(9):4438–4445. doi: 10.4049/jimmunol.1401706
50. Rollenhagen C, Lathrop MJ, Macura SL, Doncel GF, Asin SN. Herpes simplex virus type-2 stimulates HIV-1 replication in cervical tissues: implications for HIV-1 transmission and efficacy of anti-HIV-1 microbicides. *Mucosal Immunol*. 2014;7(5):1165–1174. doi: 10.1038/mi.2014.3
51. Schacker T, Zeh J, Hu HL, Hill E, Corey L. Frequency of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus type 2 reactivations among human immunodeficiency virus-infected men. *J Infect Dis*. 1998;178(6):1616–1622. doi: 10.1086/314486
52. Augenbraun M, Feldman J, Chirgwin K, Zenilman J, Clarke L, DeHovitz J, et al. Increased genital shedding of herpes simplex virus type 2 in HIV-seropositive women. *Ann Intern Med*. 1995;123(11):845–847. doi: 10.7326/0003-4819-123-11-199512010-00006
53. Schiffer JT, Swan DA, Magaret A, Schacker TW, Wald A, Corey L. Mathematical Modeling Predicts that Increased HSV-2 Shedding in HIV-1 Infected Persons Is Due to Poor Immunologic Control in Ganglia and Genital Mucosa. *PLoS One*. 2016;11(6):e0155124. doi: 10.1371/journal.pone.0155124
54. Tan DH, Murphy K, Shah P, Walmsley SL. Herpes simplex virus type 2 and HIV disease progression: a systematic review of observational studies. *BMC Infect Dis*. 2013;13:502. doi: 10.1186/1471-2334-13-502
55. Duffus WA, Mermin J, Bunnell R, Byers RH, Odongo G, Ekwaru P, et al. Chronic herpes simplex virus type-2 infection and HIV viral load. *Int J STD AIDS*. 2005;16(11):733–735. doi: 10.1258/095646205774763298
56. Roxby AC, Drake AL, John-Stewart G, Brown ER, Matemo D, Otieno PA, et al. Herpes simplex virus type 2, genital ulcers and HIV-1 disease progression in postpartum women. *PLoS One*. 2011;6(5):e19947. doi: 10.1371/journal.pone.0019947
57. Barbour JD, Sauer MM, Sharp ER, Garrison KE, Long BR, Tomiyama H, et al. HIV-1/HSV-2 co-infected adults in early HIV-1 infection have elevated CD4⁺ T cell counts. *PLoS One*. 2007;2(10):e1080. doi: 10.1371/journal.pone.0001080
58. Cachay ER, Frost SD, Poon AF, Looney D, Rostami SM, Pacold ME, et al. Herpes simplex virus type 2 acquisition during recent HIV infection does not influence plasma HIV levels. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47(5):592–596. doi: 10.1097/QAI.0b013e31816163bd87
59. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Geretti A, Nilsen A, Lautenschlager S, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS*. 2017;28(14):1366–1379. doi: 10.1177/0956462417727194
60. Dinotta F, De Pasquale R, Nasca MR, Tedeschi A, Micali G. Disseminated herpes simplex infection in a HIV+ patient. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009;144(2):205–209.
61. Антимирова Е.А., Летяева О.И. Генитальный герпес: современные представления о проблеме коморбидности. *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2015;(4):8–15 [Antimirova EA, Letjaeva OI. Genital herpes: modern ideas about the problem of comorbidity. *Juzhno-Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2015;(4):8–15. (In Russ.)]
62. Лекции по ВИЧ-инфекции. Под ред. В.В. Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 848 с. [Lekcii po VICH-infekcii (Lectures on HIV infection.) Ed. by V.V. Pokrovsky. 2nd ed., revised and expanded. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 848 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-9704-7429-7
63. Сифилис и инфекции, передаваемые половым путем: атлас. Под общ. ред. Н.В. Кунгурова. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та; 2015. 184 с. [Syphilis and sexually transmitted infections: an atlas.) Ed. by N.V. Kungurova. Ekaterinburg: Izdatel'stvo Ural'skogo universiteta; 2015. 184 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-7996-1443-0
64. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство. Под ред. В.В. Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 696 с. [VICH-infekcija i SPID: nacional'noe rukovodstvo. (HIV infection and AIDS: national guidelines.) Ed. by V.V. Pokrovsky. 2nd ed., revised and expanded. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 696 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-9704-5421-3
65. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Буравцова В.В., Деулина М.О., и др. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2022;12(s4):3–107 [Pokrovskij VV, Jurin OG, Kravchenko AV, Beljaeva VV, Buravcova VV, Deulina MO, et al. Recommendations for the treatment of HIV infection and related diseases, chemoprevention of HIV infection. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2022;12(s4):3–107. (In Russ.)]
66. Chelidze K, Thomas C, Chang AY, Freeman EE. HIV-Related Skin Disease in the Era of Antiretroviral Therapy: Recognition and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):423–442. doi: 10.1007/s40257-019-00422-0
67. Barroso Dos Reis HL, Tosato Boldrini NA, da Silva Campos LC, Campos LG, Salume Costa FL, Jacomele Caldas JV, et al. Hypertrophic genital herpes in an HIV-infected female patient: Imiquimod as an alternative treatment. *Int J Infect Dis*. 2020;95:153–156. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.025
68. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. (Accessed April 15, 2023). <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>
69. Ayoade F, Gonzales Zamora JA, Tjendra Y. Herpes Simplex Virus Proctitis Masquerading as Rectal Cancer. *Diseases*. 2019;7(2):36. doi: 10.3390/diseases7020036
70. Bai S, Maykel JA, Yang MX. Inflammatory pseudotumor associated with HSV infection of rectal vascular endothelium in a patient with HIV: a case report and literature review. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):234. doi: 10.1186/s12879-020-04960-5
71. Ronkainen SD, Rothenberger M. Herpes Vegetans: an Unusual and Acyclovir-Resistant Form of HSV. *J Gen Intern Med*. 2018;33(3):393. doi: 10.1007/s11606-017-4256-y
72. Beavers C, Tuck N, Muraga R. Recurrent Aseptic (Mollaret's) Meningitis in a Patient with HIV. *Kans J Med*. 2023;16:19–20. doi: 10.17161/kjm.vol16.18612
73. Pagliano P, Ascione T, Carleo MA, Boccia G, De Caro F, Tortora F. HIV positive patient with HSV-2 encephalitis: case report. *Infez Med*. 2016;24(3):245–249.
74. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1–187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1
75. Tobian AA, Grabowski MK, Serwadda D, Newell K, Ssebowa P, Franco V, et al. Reactivation of herpes simplex virus type 2 after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2013;208(5):839–846. doi: 10.1093/infdis/jit252
76. Fox PA, Barton SE, Francis N, Youle M, Henderson DC, Pillay D, et al. Chronic erosive herpes simplex virus infection of the penis, a possible immune reconstitution disease. *HIV Med*. 1999;1(1):10–18. doi: 10.1046/j.1468-1293.1999.00003.x
77. Couppié P, Sarazin F, Clyti E, El Guedj M, Vaz T, Sainte-Marie D, et al. Increased incidence of genital herpes after HAART initiation: a frequent presentation of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2006;20(3):143–145. doi: 10.1089/apc.2006.20.143
78. Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция. Клинические рекомендации. 2021 [Anogenital'naja gerpeticeskaja virusnaja infekcija. Klinicheskie rekomendacii. (Anogenital herpes virus infection. Clinical practice guidelines.) 2021 (In Russ.)] (Accessed April 15, 2023). https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/679_1
79. Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при аногенитальной герпетической вирусной инфекции (диагностика и лечение): Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.03.2022 № 210н [Ob utverzhdenii standarta medicinskoj pomoshhi vzroslym pri anogenital'noj gerpeticeskoi virusnoj infekcii (diagnostika i lechenie): Prikaz Ministerstva zdoravooxranenija Rossijskoj Federacii ot 28.03.2022 № 210n [Ob utverzhdenii standarta medicinskoj pomoshhi vzroslym pri anogenital'noj gerpeticeskoi virusnoj infekcii (diagnostika

i lechenie): Prikaz Ministerstva zdravooхранeniya Rossijskoj Federacii ot 28.03.2022 № 210n. (On approval of the standard of medical care for adults with anogenital herpetic viral infection (diagnosis and treatment): Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 210n dated 28.03.2022.) (In Russ.) (Accessed April 15, 2023).

<http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202205040015>

80. Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при аногенитальной герпетической вирусной инфекции (диагностика и лечение): Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.05.2022 № 319н [Ob utverzhdenii standarta medicinskoj pomoshhi detjam pri anogenital'noj gerpetcheskoj virusnoj infekcii (diagnostika i lechenie): Prikaz Ministerstva zdravooхранeniya Rossijskoj Federacii ot 12.05.2022 № 319n. (On approval of the standard of medical care for children with anogenital herpetic viral infection (diagnosis and treatment): Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 319n dated 12.05.2022.) (In Russ.)] (Accessed April 15, 2023).

<http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202206200032>

81. Arshad Z, Alturkistani A, Brindley D, Lam C, Foley K, Meinert E. Tools for the Diagnosis of Herpes Simplex Virus 1/2: Systematic Review of Studies Published Between 2012 and 2018. *JMIR Public Health Surveill.* 2019;5(2):e14216. doi: 10.2196/14216

82. Oumarou Hama H, Aboudharam G, Barbieri R, Lepidi H, Drancourt M. Immunohistochemical diagnosis of human infectious diseases: a review. *Diagn Pathol.* 2022;17(1):17. doi: 10.1186/s13000-022-01197-5

83. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 21 декабря 2020 г. № 3486-р [Rasporjazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 21 dekabrya 2020 g. № 3486-р. (Decree of the Government of the Russian Federation No. 3486-р of December 21, 2020.) (In Russ.)] (Accessed April 15, 2023). <http://government.ru/docs/all/131802>

84. Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»: Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4 [Ob utverzhdenii sanitarnyh pravil i norm SanPiN 3.3686-21 "Sanitarno-epidemiologicheskie trebovanija po profilaktike infekcionnyh boleznej": Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossijskoj Federacii ot 28.01.2021 № 4. (On the approval of sanitary rules and norms of SanPiN 3.3686-21 "Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases": Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 4 dated 28.01.2021.) (In Russ.)] (Accessed April 15, 2023). <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102180019>

85. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Методические рекомендации. М.: Деловой экспресс; 2013. 112 с. [Vedenie bol'nyh infekcijami, peredavaemymi polovym putem, i urogenital'nymi infekcijami. Metodicheskie rekomendacii. (Management of patients with sexually transmitted infections and urogenital infections. Guidelines.) Moscow: Delovoj jekspress; 2013. 112 p. (In Russ.)]

86. Reyes M, Shaik NS, Graber JM, Nisenbaum R, Wetherall NT, Fukuda K, et al. Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med.* 2003;163(1):76–80. doi: 10.1001/archinte.163.1.76

87. Tandon S, Singh J, Sinha S, Sharma DP. Recalcitrant hypertrophic herpes genitalis in HIV-infected patient successfully treated with topical imiquimod. *Dermatol Ther.* 2017;30(3):e12479. doi: 10.1111/dth.12479

Участие авторов: концепция статьи, анализ литературных данных и их интерпретация, написание текста статьи — С.В. Прожерин; общее руководство, финальное редактирование и окончательное утверждение на представление рукописи — А.С. Подымова.

Authors' participation: concept development, literature analysis and interpretation, text of the article — Sergey V. Prozherin; general guidance, final editing and approval for submission of the manuscript — Anzhelika S. Podymova.

Информация об авторах

***Прожерин Сергей Витальевич** — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, д. 46; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9956-4700>; eLibrary SPIN: 5354-4893; e-mail: progsherin@mail.ru

Подымова Анжелика Сергеевна — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7345-0801>; e-mail: org@livehiv.ru

Information about the authors

***Sergey V. Prozherin** — dermatovenerologist; address: 46 Yasnaya street, 620102 Yekaterinburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9956-4700>; eLibrary SPIN: 5354-4893; e-mail: progsherin@mail.ru

Anzhelika S. Podymova — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7345-0801>; e-mail: org@livehiv.ru

Статья поступила в редакцию: 19.04.2023

Принята к публикации: 29.08.2023

Опубликована онлайн: 04.09.2023

Submitted: 19.04.2023

Accepted: 29.08.2023

Published online: 04.09.2023