

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ХАМАТОВА Агунда Ахсарбековна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ
ПЕРЕДАЧИ
ВИЧ И/ИЛИ ВГС ОТ КОИНФИЦИРОВАННЫХ МАТЕРЕЙ**

3.1.22. Инфекционные болезни
3.2.7. Иммунология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
ЧЕБОТАРЕВА Татьяна Александровна,
доктор медицинских наук, профессор

БАЛМАСОВА Ирина Петровна,
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2023 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ЖЕНЩИНАМИ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ВГС.....	
1.1. Эпидемиологическая характеристика распространенности коинфекции ВИЧ/ВГС у беременных в мире и РФ.....	15
1.2. Клинико-иммунологические и вирусологические факторы риска перинатальной передачи возбудителей от матери с коинфекцией ВИЧ/ВГС ребенку.....	20
1.3. Общие закономерности функционирования иммунной системы у беременных женщин и механизмы инфицирования плода вирусами.....	26
1.4. Натуральные киллеры как потенциальный объект для прогнозирования перинатальных инфекций, вызванных ВИЧ, ВГС и ВИЧ/ВГС.....	31
1.5. Перспективы исследований по прогнозированию передачи вирусных возбудителей ребенку, рожденному матерью с коинфекцией ВИЧ/ВГС.....	42
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	
2.1. Объекты исследования.....	45
2.2. Клинические методы исследования.....	48
2.3. Лабораторные методы исследования.....	50
2.3.1. Клинический анализ крови.....	50
2.3.2. Биохимический анализ крови.....	50
2.3.3. Иммуноферментный анализ крови (ИФА).....	51
2.3.4. Проточная цитофлуориметрия крови.....	51

2.3.5. Полимеразная цепная реакция (ПЦР).....	52
2.4. Методы математической и статистической обработки данных.....	55

Глава 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ВГС В
СООТВЕТСТВИИ С НАЛИЧИЕМ ПЕРИНАТАЛЬНОГО

ИНФИЦИРОВАНИЯ РЕБЕНКА ВИЧ И/ИЛИ ВГС.....	57
3.1. Распространенность и общая характеристика контингента беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС.....	57
3.2. Особенности течения коинфекции ВИЧ/ВГС и гестационного процесса у беременных женщин в группах исследования.....	64
3.3. Особенности состояния ребенка при рождении матерью с коинфекцией ВИЧ/ВГС в группах исследования.....	72

Глава 4. ЛАБОРАТОРНО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, КОИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ/ВГС, В
СООТВЕТСТВИИ С НАЛИЧИЕМ ПЕРИНАТАЛЬНОГО

ИНФИЦИРОВАНИЯ РЕБЕНКА ВИЧ И/ИЛИ ВГС.....	78
4.1. Вирусологические особенности беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС в соответствии с наличием/отсутствием перинатального инфицирования ребенка ВИЧ и/или ВГС.....	78
4.2. Иммунологические особенности беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС в соответствии с наличием/отсутствием перинатального инфицирования ребенка ВИЧ и/или ВГС.....	84

Глава 5. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БЕРЕМЕННЫХ
ЖЕНЩИН С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ВГС В СООТВЕТСТВИИ
С НАЛИЧИЕМ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ

РЕБЕНКА ВИЧ И/ИЛИ ВГС.....	97
----------------------------	----

5.1. Однонуклеотидные полиморфизмы аллели rs2430561 гена ИФН γ у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС и рожденных ими детей в соответствии с наличием перинатального инфицирования ребенка ВИЧ и/или ВГС	97
5.2. Однонуклеотидные полиморфизмы аллели rs2617160 гена NKG2D у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС и у рожденных ими детей в соответствии с наличием перинатального инфицирования ребенка этими вирусами.....	100
5.3. Корреляционные связи полиморфизмов генов ИФН γ и NKG2D в группах исследования с информативными лабораторными показателями.....	104
5.4. Клинические примеры прогностического значения комплекса анамнестических, генетических, вирусологических и иммунологических данных у беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС.....	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ	117
ВЫВОДЫ.....	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Заболеваемость инфекциями, обусловленными вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусом гепатита С (ВГС) по-прежнему остается одной из основных проблем мирового общественного здравоохранения. В структуре вирусных заболеваний их комбинация отличается отягчающим влиянием на процессы течения каждого из этих вирусных заболеваний. Со стороны инфекции, вызванной ВГС - повышением гепатотоксичности препаратов для антиретровирусной терапии (АРТ), более частым развитием осложнений при инструментальных вмешательствах (биопсия печени, катетеризация вен), увеличением риска развития нейрокогнитивных нарушений [16, 21]. Негативное влияние на течение ВГС-инфекции вирус иммунодефицита человека проявляется увеличением уровня вирусной нагрузки ВГС, высокой частотой и более быстрыми темпами развития цирроза печени, повышенным риском декомпенсации цирроза печени, быстрой прогрессией хронического гепатита С (ХГС) и развитием гепатоцеллюлярной карциномы, высокой летальностью вследствие болезни печени [2].

С одной стороны, проблема ВИЧ/ВГС коинфекции привлекает внимание практических работников в связи с необходимостью научного обоснования модификации алгоритма ведения коинфицированных беременных, с другой, – установленной в исследованиях особенностью, что передача вирусов от матери ребенку при коинфекции реализуется чаще, чем при моноинфекции [65, 170]. Это обстоятельство не позволяет минимизировать заболеваемость ВИЧ-инфекцией, вирусным гепатитом С, либо ВИЧ/ВГС коинфекцией у детей при перинатальном контакте.

Социальная значимость и актуальность этой проблемы подчеркивается ухудшающейся эпидемиологической ситуацией по ВИЧ/ВГС-инфекции. К январю 2018 г. в России количество лиц, инфицированных ВИЧ и вирусом

гепатита С, состоявших на диспансерном наблюдении, составляло 199 055 человек (29,46% от общего количества ВИЧ инфицированных – против 27,8 % в 2014 году) [13]. Это связано с продолжающимся ростом числа потребителей инъекционных наркотиков в основном у людей репродуктивного возраста [18]. Также в последнее время отмечается тенденция к «феминизации» эпидемии ВИЧ, что непосредственно влияет на рост количества перинатальной ВИЧ-инфекции [33].

Анализ источников доступной литературы [29, 32, 61, 99, 139, 165] позволил констатировать недостаточное понимание рисков, что требует дальнейшего анализа и обобщения с целью улучшения и усовершенствования прогнозирования перинатальной передачи ВИЧ/ВГС коинфекции. Таким образом, потребности науки в углубленном изучении взаимовлияний вируса иммунодефицита человека и вируса гепатита С у коинфицированных беременных и оценке прогностической роли факторов риска перинатальной передачи вирусов от матери ребенку, на фоне роста инфицированности ВИЧ/ВГС, могут быть удовлетворены решением данной научной задачи.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

В последнее время в доступных источниках отечественной и зарубежной литературы отмечается всё большее внимание исследователей к проблеме ВИЧ/ВГС коинфекции среди женщин фертильного возраста [53, 63, 205]. Обсуждается роль плаценты как эпидемического фактора риска вертикальной передачи ВИЧ в условиях коморбидности [32], значение вирусной нагрузки ВИЧ, иммунного статуса ВИЧ-инфицированных беременных женщин [5, 29, 95], влияние психосоциальной характеристики беременной женщины и, как следствие приверженности ее противовирусной терапии [32, 50], появились единичные исследования о влиянии полиморфизма генов рецепторов натуральных киллеров (НК) на показатели иммунного статуса, вирусной

нагрузки у беременных с ВИЧ/ВГС коинфекцией в различные сроки беременности [90].

Научный интерес вызывают немногочисленные исследования, результаты которых свидетельствуют о том, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) генов NKG2D-рецепторов НК-клеток предрасполагают к инфекционным заболеваниям [152]. Показана взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов генов ИФН γ , секретируемого натуральными киллерами, с чувствительностью человека к ВИЧ и вирусу гепатита С [98, 129]. Имеются данные о том, что однонуклеотидные полиморфизмы генов рецепторов натуральных киллеров и их лиганды (антигены HLA) участвуют в регуляции функциональной активности НК, определяя индивидуальные особенности развития НК-клеточного ответа, что может влиять на показатели иммунного статуса, вирусной нагрузки у беременных с ВИЧ/ВГС коинфекцией и передачу вируса ребенку [90]. Однако сведений по комплексной оценке рисков прогрессирования каждого из инфекционных процессов в доступной научной литературе не обнаружено.

В России выполнено много работ по оценке клинико-иммунологических и вирусологических рисков перинатальной передачи вирусов ВИЧ и ВГС [32, 48, 52], но имеющиеся достижения в этой области требуют обобщения и поиска взаимосвязи с иммуногенетическими факторами. При этом в отечественной научной медицинской литературе не удалось обнаружить работ по оценке распространенности ВИЧ/ВГС-инфекции среди беременных в общей структуре заболеваемости этими двумя инфекциями в РФ, оценке особенностей клинического течения данной коинфекции у беременной и у детей при перинатальной передаче.

Цель исследования

Прогнозирование рисков перинатальной передачи ВИЧ, ВГС и коинфекции ВИЧ/ВГС от ВИЧ/ВГС-инфицированной матери ребенку на основе анализа клинико-иммунологических и молекулярно-генетических данных.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность ВИЧ/ВГС коинфекции у беременных женщин в структуре пациентов с ВИЧ-инфекцией.
2. Определить информативность медико-социальных, клинических и анамнестических характеристик беременных женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС, как факторов риска перинатального инфицирования ребенка ВИЧ и/или ВГС.
3. Установить в ходе гестационного процесса клинко-иммунологические и вирусологические критерии риска перинатального инфицирования ВИЧ и/или ВГС детей, рожденных женщинами с коинфекцией ВИЧ/ВГС.
4. Охарактеризовать прогностическое значение носительства однонуклеотидных полиморфизмов генов NKG2D-рецепторов НК-клеток и генов ИФН γ у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС и рожденных ими детей как факторов риска перинатального инфицирования ребенка.
5. Выявить взаимосвязь генетических, вирусологических и иммунологических характеристик риска перинатального инфицирования детей, рожденных женщинами с коинфекцией ВИЧ/ВГС.

Научная новизна исследования

Установлена распространенность ВИЧ/ВГС-инфекции у женщин из числа беременных с ВИЧ-инфекцией, состоявших на диспансерном учете в МГЦ СПИД, - от 27,3% до 30,6% в период с 2019 по 2021 гг. при частоте перинатальной передачи коинфекции ВИЧ/ВГС 0,56 %.

Доказано, что на частоту перинатальной передачи ВИЧ и/или ВГС влияют социальные факторы, такие как семейное положение женщин, их трудоустройство, вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем, прием психоактивных веществ), а также стадия ВИЧ-инфекции у матери, приверженность антиретровирусной терапии, фаза репликации ВГС в период беременности.

Уточнено взаимовлияние вирусов ВИЧ и ВГС у коинфицированных беременных, характеризующееся прогрессированием ВГС инфекции, что проявляется нарастанием фиброза печени.

Доказано, что наибольшую прогностическую значимость вирусологические и иммунологические показатели имеют во втором и третьем триместре беременности. При этом наибольшую информативность риска перинатальной передачи ВИЧ-инфекции проявляют иммунологические критерии; риска перинатальной передачи ВГС-инфекции - вирусная нагрузка и абсолютное число цитотоксических Т-лимфоцитов; риска коинфекции – вирусная нагрузка ВИЧ и показатели CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов.

Впервые на основании исследования вклада носительства различных вариантов генов NKG2D-рецепторов НК-клеток установлено, что иммуногенетическим фактором риска, определяемым у матери, является генотип AA однонуклеотидного полиморфизма rs2617160 гена рецептора NKG2D, дополнительным критерием для передачи ВИЧ/ВГС является низкий уровень Т-хелперов и низкие значения иммунорегуляторного индекса в третьем триместре, не влияют на риск носительство однонуклеотидного полиморфизма rs2430561 гена ИФН γ .

Генотип AA однонуклеотидного полиморфизма rs2430561 гена ИФН γ у ребенка является фактором риска передачи ВГС, а генотип ТТ - фактором риска передачи ВИЧ; генотипы AA и АТ однонуклеотидного полиморфизма rs2617160 гена рецептора NKG2D – фактором риска перинатальной ВИЧ/ВГС коинфекции.

Впервые выявлена роль взаимосвязи носительства полиморфных маркеров у ребенка и показателей иммунитета матери во время беременности в прогнозе перинатальной передачи ВИЧ и/или ВГС, что определяет их вклад в оптимизацию ранней диагностики.

Теоретическая и практическая значимость

Проведенное исследование позволило оценить распространенность коинфекции ВИЧ/ВГС у беременных, состоявших на диспансерном учете в

МГЦ СПИД в период с 2019 по 2021 гг., а также частоту перинатального инфицирования детей ВИЧ и/или ВГС. Это позволит в дальнейшем проводить динамическую оценку эпидемиологических изменений, что будет способствовать снижению рисков перинатальной передачи ВИЧ и/или ВГС.

Комплексный подход, примененный в исследовании, включавший анализ социальных, клинических, иммунологических, вирусологических факторов риска, позволил усовершенствовать дифференцированный подход в прогнозировании перинатальной передачи ВИЧ/ВГС коинфекции, а также скорректировать прогностические риски перинатальной передачи инфекции, вызванной вирусом гепатита С.

Применение молекулярно-генетического анализа носительства однонуклеотидных полиморфизмов генов рецептора NKG2D натуральных киллеров у женщин с ВИЧ/ВГС инфекцией, планирующей беременность, позволило уточнить прогноз в отношении возможной перинатальной передачи ВИЧ.

Небольшое количество случаев в проспективной части исследования, с определением носительства однонуклеотидных полиморфизмов, препятствовало более точной оценке риска перинатальной передачи ВГС и коинфицирования, а также оценке потенциальных ассоциаций между полиморфизмами генов рецепторов NKG2D и цитокина ИФН γ натуральных киллеров с уровнем вирусной нагрузки, иммунного статуса и осложнениями течения вирусных инфекций. Вероятнее всего для уточнения этих взаимосвязей могут потребоваться более крупные серии или объединенные анализы.

В целом генетический анализ показал, что имеет значение носительство однонуклеотидных полиморфизмов не только у матерей, но и у рожденных ими детей, определяя их восприимчивость к инфицированию.

Полученные данные дают возможность оптимизировать алгоритм обследования женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС, что позволит практикующему врачу настроить тактику ведения пациенток при планировании беременности, чтобы минимизировать перинатальную передачу вирусов ребенку. В том

случае, если беременность уже наступила, предложенный алгоритм, включающий контроль вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС, а также стандартные иммунологические исследования по триместрам беременности, позволит эффективно контролировать инфекционный процесс как у матери, так и у ребенка.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Особенности социального статуса, анамнеза жизни и болезни, клинические характеристики женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС и сгруппированных в соответствии с развитием перинатального инфицирования ребенка, имеют прогностическое значение.

2. Вирусологические и иммунологические показатели крови женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС в различные триместры беременности могут служить критериями риска перинатального инфицирования ребенка ВИЧ и/или ВГС.

3. Носительство однонуклеотидных полиморфизмов генов, связанных с функциональной активностью натуральных киллеров, в парах «мать-ребенок» ассоциировано с закономерностями их иммунного ответа на коинфицирующие вирусы и влияют на вертикальную передачу возбудителей.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов подтверждалась современными статистическими исследованиями. Статистическая обработка результатов проводилась на основе пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 24 с использованием непараметрических методов исследования в связи с отсутствием нормального распределения данных. В процессе исследования применялась описательная и сравнительная статистика, однофакторный дисперсионный анализ, корреляционный анализ, ROC-анализ.

Апробация работы

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 11 от 23.05.2023 г.).

Проведение работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 12 от 12.11.2019 г. Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета педиатрического факультета, протокол № 10 от 10.12.2019 г.

Основные положения диссертации доложены на:

- III Научно-практической конференции с международным участием «Научный авангард», Москва, 27 мая 2021 г.;
- VII Московском городском съезде педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии», Москва, 6-8 октября 2021 г.;
- XX Юбилейном Конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», Москва, 16-17 декабря 2021 г.;
- Национальном Конгрессе по инфекционным заболеваниям Республики Узбекистан, Ташкент, 24-25 марта 2022 г.;
- Ежегодной научно-практической конференции молодых ученых-медиков ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», Москва, 1 июня 2022 г.;
- Первом всероссийском междисциплинарном конгрессе по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения «ЗОНТ: здоровье, образование, наука, технологии», Москва, 1-3 декабря 2022 г.;
- Всероссийском конгрессе с международным участием «ВИЧ-инфекция: трансформация подходов и эффективный баланс», Москва 12-13 декабря 2022 г.;

- XXI Конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», Москва, 15–16 декабря 2022 г.

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 4 в журналах, входящих в К-1 «Перечня ВАК» при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни и направлениям исследований: п. 1 «Изучение свойств возбудителей и их взаимодействие с организмом человека, иммунологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме в процессе болезни, лечения и развития постинфекционного иммунитета»; п. 2 «Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов»; п. 3 «Диагностика инфекционных болезней с использованием клинических, микробиологических, генетических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования».

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология и направлениям исследований п. 2 «Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии»; п. 4 «Исследование роли иммунных механизмов в различных физиологических процессах (репродукции)»; п. 5 «Изучение патогенеза иммуноопосредованных (первичные и вторичные иммунодефициты) и других заболеваний».

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 161 странице печатного текста, включает введение, обзор литературы, 5 глав с изложением материалов и результатов собственных исследований, заключение и обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертация проиллюстрирована 14 таблицами, 31 рисунком, 4 клиническими примерами. В библиографический указатель включено 224 источника, из них 53 отечественных и 171 зарубежный.

Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ЖЕНЩИНАМИ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ВГС

1.1 Эпидемиологическая характеристика распространенности коинфекции ВИЧ/ВГС у беременных в мире и в Российской Федерации

Инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусом гепатита С (ВГС), по-прежнему остаются одной из основных глобальных проблем мирового здравоохранения. Большая медицинская и социально-экономическая значимость ВИЧ/ВГС определяется регистрацией высокого показателя пораженности населения этими вирусами. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время вирусом гепатита С инфицировано более 71 миллиона человек в мире, около 14 млн. из них проживает в Европейском регионе [11, 103]. Ежегодно от инфицированных ВГС женщин рождается около 40000 детей [60].

Согласно данным UNAIDS, число людей с ВИЧ, живущих в мире, в 2019 году составило 38,0 (31,6–44,5) млн человек: 36,2 (30,2–42,5) млн взрослых и 1,8 (1,3–2,2) млн детей в возрасте 0–14 лет. Около 75,7 (55,9–100) млн. человек заразились ВИЧ с начала эпидемии, 32,7 (24,8–42,2) млн. человек умерли от сопутствующих СПИДу болезней. Число новых случаев заражения ВИЧ в 2019 г. составило 1,7 (1,2–2,2) млн., из них 48% - женщины фертильного возраста [10]. У 2,3 миллиона человек (1,3–4,3 миллион) в мире выявлена ВИЧ/ВГС коинфекция [174].

Частота случаев ко-инфекции ВИЧ/ВГС колеблется в широких пределах - от 30 до 90%, что обусловлено идентичностью путей передачи возбудителей, основным из которых считается парентеральный [1, 9, 28, 123, 173, 189, 199]. Ввиду неблагополучной эпидемиологической ситуации, когда наблюдается рост инфицированности парентеральными вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией, возникает высокая опасность вовлечения женщин фертильного

возраста в эпидемический процесс этих инфекций [21]. Большое вовлечение в эпидемию женщин, преимущественно репродуктивного возраста, осуществляется в том числе и за счет полового пути [36, 48]. На этом фоне, в педиатрической практике актуальность проблемы ко-инфекции ВИЧ/ВГС определяется потенциальным риском передачи инфекции от матери ребенку во время беременности и родов [52, 167].

Вирусный гепатит С у беременных и частота вертикальной передачи вируса от матери ребенку. На сегодняшний день заболевание, вызванное вирусным гепатитом С распространено на всех континентах планеты. В мире по распространённости вирусного гепатита С лидирует Египет. В этой стране больны приблизительно 13% населения, в Грузии — 6,7%, во Вьетнаме и Украине — 5,0%, в России — 4,1%, в Индии и Индонезии — 3,8%, в Китае и Кении — 2,8% [46].

По оценкам экспертов ВОЗ, распространенность инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у беременных в мире составляет от 1% до 8%, при этом, среди детей - от 0,05% до 5% [158]. Распространенность ВГС у женщин в разных странах колеблется в широком диапазоне значений. Так в Великобритании, она составляет от 0,19% до 0,2% обследованных (2000 г.). В Европейском регионе, в частности в Италии, среди беременных женщин, получавших лечение в больнице, распространенность ВГС в 1999 году достигала до 2,4% [81]. В 2002 году, антитела к ВГС были обнаружены у 1,4% среди беременных женщин, исследуемых в больнице Барселона [162].

За период с 2006 по 2014 гг. в США число женщин репродуктивного возраста с ВГС инфекцией увеличилось в 3,4 раза - с 249 в год до 848 (анализ когорты NNDSS). При этом число случаев инфекции у женщин 15-44 лет превысило число случаев, диагностированных у женщин в возрасте 45-64 лет. Распространенность вирусного гепатита С у беременных женщин увеличилась на 60% [78].

Вертикальный путь передачи ВГС от матери к плоду наблюдается в 2-5% случаев, риск такой передачи значительно возрастает, если мать ко-

инфицирована ВИЧ [170]. При этом, распространенность анти-НСV у беременных с отрицательными результатами по ВИЧ в значительной степени ниже, чем у женщин с ВИЧ-инфекцией.

В исследовании Safir A. et al. [186] инфицирование ВГС было обнаружено в среднем у 5% младенцев, рожденных от матерей с моно-инфекцией ВГС, тогда как у ко-инфицированных вирусом иммунодефицита человека ВИЧ/ВГС беременных число инфицированных ВГС младенцев возрастало и колебалось между 5-36%. По данным Ершовой О.Н. [15], сочетание ВГС с ВИЧ-инфекцией ведет к увеличению частоты перинатальной передачи вируса гепатита С до 16,3–40%.

ВИЧ-инфекция у беременных и частота вертикальной передачи вируса от матери ребенку. Каждую неделю ВИЧ заражаются около 7000 женщин в возрасте от 15 до 24 лет [17]. Согласно данным ООН, каждый год диагностируется беременность у 200 миллионов женщин, 2,5 миллиона из них - ВИЧ-инфицированы. В результате передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку в мире ежегодно заражаются 600 тысяч детей или свыше 1600 ежедневно [40].

В 2018 г. в странах Евросоюза/Европейской экономической зоны на вертикальную передачу пришлось менее 1% новых диагностированных случаев ВИЧ-инфекции [114]. По данным NACO (India), в Индии ежегодно регистрируется 29 миллионов беременностей, из которых 35 255 - у ВИЧ-позитивных женщин. Без какого-либо вмешательства, по оценкам, ежегодно будет рождаться 10 361 ВИЧ-инфицированный ребенок [116]. Индия занимает третье место по количеству ВИЧ-инфицированных в мире: в 2017 году с ВИЧ жили 2,14 миллиона человек (из которых 88 000 были женщинами 15 лет). По оценкам, окончательный уровень перинатальной передачи инфекции, включая кормящих грудью женщин, составил 16,5% [115].

В Российской Федерации число детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, увеличилось в 350 раз за последние 10 лет [40]. Доля гетеросексуального пути передачи ВИЧ в России увеличилась до 40,3%, в связи с этим наметилась тенденция активного вовлечения женщин в эпидемию

ВИЧ-инфекции за последние годы. Роль полового пути передачи у женщин детородного возраста возросла, что обостряет проблему перинатальной передачи во время беременности и родов [52].

На конец 2019 г. в Российской Федерации, за весь период наблюдения, ВИЧ-инфицированными женщинами рождены 205 675 живых детей, из них у 11 322 была подтверждена ВИЧ-инфекция. В 2019 г. в России родились 13 747 детей от ВИЧ-инфицированных женщин. Из них диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден в 1,2 % случаев (165 детей). Вместе с тем, впервые этот диагноз установлен у 502 детей, что связано с выявлением заболевания у детей, рожденных в другие годы [44]. Это иллюстрирует особенности инфекционного процесса при ВИЧ-инфекции и тактику ведения детей с перинатальным контактом по ВИЧ (МКБ-10 – R75, Z20.6).

ВИЧ/ВГС коинфекция у беременных и частота вертикальной передачи вируса от матери ребенку. Данные мета-анализа, включающего более 900 источников из различных стран мира, выявили, что в среднем, для общей популяции ВИЧ-инфицированных, доля зараженных ВГС беременных женщин составляет 2,4% [174]. При этом риск развития инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у ВИЧ-инфицированных оказался в 6 раз выше по сравнению с здоровыми лицами [172].

Ниже приведем некоторые наблюдения зарубежных стран о распространенности ВГС среди ВИЧ-инфицированных беременных.

Европейское исследование ВИЧ-инфицированных беременных женщин, показало наличие 12,3% распространенности анти-ВГС, и самый высокий показатель был у женщин, потребителей инъекционных наркотиков в анамнезе [135].

Из исследований Zeba M.T.A. et al. [221] и Benhammou et al. [64] известно, что в большой популяции ВИЧ-инфицированных женщин на территории и во владениях Франции в 2005-2013 годах распространенность ВГС составила от 1,7% до 2,7% (колебания от 3,8% до 12,3%).

В Италии в 2001-2008 годах среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин распространенность ВГС-инфекции составляла 9% [63]. Частота передачи ВГС от матери ребенку отмечалась на уровне 5,9%, что ниже, чем показатели 10,8% - 19,4%, которые были описаны в некоторых исследованиях ВИЧ/ВГС ко-инфицированных матерей [65].

В период 2003-2006 гг. распространенность ВИЧ среди беременных в Испании составляла 0,15 %. У 29,69 % ВИЧ-инфицированных беременных был выявлен ВГС [191].

Проведенные в США исследования с января 1992 по июль 2006 года выявили, что у беременных, коинфицированных ВИЧ/ВГС вероятность передачи ВГС от матери ребенку была на ~ 90% выше, чем у беременных инфицированных только ВГС [125]. При этом следует подчеркнуть, что национально репрезентативные данные о распространенности ВГС среди беременных с ВИЧ в США отсутствуют [84]. По некоторым оценкам, в 2006 году 3,8% женщин с ВИЧ, поступивших на роды в штате Нью-Йорк, были коинфицированы ВИЧ и ВГС [102].

Распространенность ВИЧ/ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин Африки была самой высокой в Западной и Центральной части континента [101, 103, 161]. Серопревалентность ВИЧ в Нигерии, с предполагаемым населением в 195 миллионов человек, составляет 3,4% и имеет самый высокий показатель перинатальной передачи в мире. В штате Коги этот уровень составляет 8,5%, а уровень коинфекции ВИЧ/ВГС составляет 0,5% [169]. В других исследованиях, проведенных в африканских странах, распространенность коинфекции ВИЧ/ВГС составила 2,38% [221].

Более 70% женщин с ВИЧ и вирусными гепатитами ведут сексуально активный образ жизни и более 30 % планируют рождение детей, согласно показателям зарубежных исследований [48]. В РФ отсутствуют точные статистические данные о распространенности ВГС среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин [25].

В 2019 г., по данным МЗ РФ, кумулятивное количество зарегистрированных случаев выявления ВИЧ-инфекции среди граждан РФ составило 724356 человек. В то же время около 4–5 млн человек в России инфицировано ВГС [38]. Около 50-70% больных ВИЧ-инфекцией в РФ инфицированы ВГС. У лиц, употребляющих психоактивные вещества (ПАВ) внутривенно, число инфицированных ВГС достигает 90% [9, 19, 20, 24, 31, 43, 45]. Так, в Иркутской области этот показатель составлял 59,5% [28], в Приморском крае - более 40% [21], в республике Саха (Якутия) - 85% [26].

У женщин с коинфекцией ВГС/ВИЧ передача ВГС от матери ребенку составляет 15–16%. При моноинфекции ВГС - 3,5% - 5% [37, 117].

1.2 Клинико-иммунологические и вирусологические факторы риска перинатальной передачи возбудителей от матери с ВИЧ/ВГС коинфекцией ребенку

Факторы риска перинатальной передачи ВГС от матери ребенку. Перинатальная передача ВГС является ведущей причиной детской ВГС-инфекции. При этом, считается, что основным путем перинатального инфицирования ВГС является интранатальный [15, 49, 204].

Из каждых 20 детей, рожденных ВГС-инфицированными женщинами, заражается ВГС перинатальным путём более 1 ребёнка [65]. Риск перинатального заражения выше у инфицированных ВГС женщин с высокой вирусной нагрузкой ВГС во время беременности [82] и с коинфекцией ВИЧ [63]. Внутривенное употребление ПАВ, инвазивные процедуры во время беременности и родов, женский пол плода также рассматриваются в отдельных исследованиях, как факторы риска передачи ВГС-инфекции [56, 100, 122].

Важным фактором риска является высокая вирусная нагрузка ВГС у матери во время беременности. Медикаментозное снижение уровня ВГС во время беременности в настоящее время невозможно, в связи с противопоказаниями для назначения препаратов для лечения ВГС [88, 148].

В исследованиях, проведенных в США до появления направленной этиотропной терапии против ВГС, также прослеживается зависимость перинатальной передачи вируса гепатита С от величины вирусной нагрузки ВГС у матери [125].

Показано, что одним из важных факторов риска передачи ВГС от матери ребенку являлось наличие аборт в анамнезе женщины. Женщины, прервавшие одну или несколько беременностей, были примерно в 47 раз более склонны к заражению ВГС-инфекцией, чем те, кто не имел такого анамнеза [168].

Фактором риска в передаче ВГС от матери ребенку также имеют проводимые во время беременности инвазивные процедуры [65, 100]. Лечение сопутствующих заболеваний и осложнений беременности позволяют существенно снизить число осложнений во время беременности и уменьшить частоту заболеваний новорожденных [6].

Материнская коинфекция ВИЧ также повышает риск передачи ВГС от матери ребенку [63, 100]. Так, установлено, что грудное вскармливание не приводит к увеличению частоты перинатальной передачи при наличии ВГС у матери [15, 111, 148, 176].

Факторы риска перинатальной передачи ВИЧ от матери ребенку. Риск перинатальной передачи ВИЧ без профилактических мероприятий составляет до 40% [34, 59]. Около 50% перинатальной передачи ВИЧ происходит в последние недели гестации и во время родов [130]. Причем, 15–35% случаев приходится на трансплацентарный путь передачи вируса (т. е. внутриутробное, антенатальное заражение), 50–75% случаев - заражение во время родов и 10–20% — при грудном вскармливании [34, 59].

Наиболее важным фактором риска перинатальной передачи ВИЧ является концентрация вируса (РНК ВИЧ), то есть вирусная нагрузка ВИЧ (ВН ВИЧ) в крови женщины во время беременности и родов [34, 62, 80, 106]. Исследование Матузковой А.Н. и др. [30] вирусной нагрузки ВИЧ перед родами было проведено в 2017 г. 909 ВИЧ-инфицированным женщинам – 82,6% от общего

числа беременных женщин, состоящих на диспансерном учете в территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИДом в Северо-Кавказском федеральном округе и Южном федеральном округе. Определяемый уровень репликации ВИЧ, повышающий риск инфицирования плода и новорожденного, выявлен у 253 женщин (23,0%). Исследования Townsend C.L. et al. [209] показали, что риск вертикальной передачи ВИЧ прямо пропорционален концентрации вируса.

Хотя большинство случаев перинатальной передачи происходит на поздних сроках беременности или внутриутробно, недавние исследования показывают, что контроль репликации вируса на ранних сроках беременности имеет важное значение для предотвращения передачи. Во французской перинатальной когорте как материнская ВН ВИЧ при родах, так и сроки начала АРТ были независимо связаны с частотой перинатальной передачи инфекции. Перинатальная передача была выше у женщин с ВН ВИЧ 50-400 копий/мл перед родами, чем у женщин с ВН ВИЧ менее 50 копий/мл (4,4% для женщин, начавших АРТ в третьем триместре и с ВН ВИЧ больше 400 копий/мл при родах) [151].

Ниаури Д.А. и др. [32] в своем исследовании отметили, из 12 ВИЧ-инфицированных женщин, родивших ВИЧ-инфицированных детей, у 8 ВН ВИЧ к моменту родов была более 1000 копий/мл, иммунный статус (CD4+), у 2 из них был менее 200 клеток/мкл.

Как эпидемиологический фактор перинатальной передачи ВИЧ признается плацента, независимо от срока беременности и ВН ВИЧ [41, 54, 210]. Беременность для женщины является иммунодефицитным состоянием, а при ВИЧ-инфекции без антиретровирусной терапии, организм теряет иммунный контроль на системном и локальном уровнях. В этих условиях возрастает риск развития и частота повреждения плаценты с исходом в плацентарную недостаточность. Среди женщин, родивших зараженных ВИЧ детей, определялись преимущественно сочетанные бактериально-вирусные поражения плаценты с признаками хронической плацентарной недостаточности с острой

декомпенсацией. Это приводит к более легкому проникновению вируса в организм ребенка [32].

Доказана роль способа родоразрешения в передаче ВИЧ от матери ребенку. Риск повышается при родах через естественные родовые пути с ВН ВИЧ у матери >1000 копий РНК ВИЧ/мл; при длительных родах или преждевременном разрыве плодных оболочек (с безводным периодом более 4 часов); эпизиотомии; оперативном вагинальном родоразрешении; инвазивном мониторинге плода; отслойке плаценты и хориоамнионите [34, 182], при нанесении телу новорожденного резаных ран во время кесарева сечения, удаления околоплодных вод, содержащих кровь, из желудочно-кишечного и респираторного тракта новорожденного при наличии у матери определяемой ВН ВИЧ до родоразрешения [4, 34]. Плановое кесарево сечение, выполненное до разрыва мембран или начала родов (в 38 недель), снижает вертикальную передачу у всех ВИЧ-инфицированных женщин, за исключением женщин с уровнем ВИЧ - РНК менее 1000 копий/мл в 36 недель, так как в этой ситуации частота вертикальной передачи менее 2% [180].

Кесарево сечение, проведенное в плановом порядке в 38 недель, снижает передачу инфекции от матери ребенку среди женщин, получающих монотерапию азидотимидином (противовирусный препарат, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека), либо среди женщин без АРТ, но с низким (менее 1000 копий / мл) или неопределяемым уровнем ВИЧ РНК [218]. В США центры по контролю и профилактике заболеваний рекомендуют проводить плановое кесарево сечение, если РНК ВИЧ составляет больше 1000 копий/мл [180].

К одним из основных факторов риска перинатальной передачи ВИЧ также относятся преждевременные роды (<37 недель беременности) [34].

Назначение антиретровирусной терапии (АРТ) на ранних сроках беременности (не позднее 13 недель) или наступление беременности на фоне АРТ является основным фактором предотвращения вертикальной передачи ВИЧ. Комплекс профилактических мероприятий, включающий своевременное

назначение эффективной АРТ во время беременности, проведение химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ в родах и новорождённому с рождения до 28 суток жизни, отказ от грудного вскармливания снижает риск перинатального заражения ВИЧ до 0,5-1% [34, 62].

Факторы риска перинатальной передачи ВИЧ/ВГС от матери ребенку.

По данным отечественных и зарубежных исследований установлено, что риск перинатальной передачи ВГС от беременных женщин с ВИЧ/ВГС-инфекцией в 3 раза выше, по сравнению с инфицированными только ВГС [8, 61, 63, 200, 201, 208]. Риски передачи ВГС от матери ребенку при материнской ко-инфекции с ВИЧ повышаются при влиянии таких факторов, как уровень ВН ВГС в материнской плазме [29, 125, 175], изменение иммунитета плацентарного барьера и изменение плаценты вследствие ВИЧ-инфицирования трофобластов [139].

В результате происходит нарушение созревания ворсин с возникновением фиброза стромы, образование фибриноида, который приводит к плацентарной недостаточности, облегчающей проникновение ВИЧ [32].

В исследовании Ниаури Д.А. и др. [32] показано, что по сравнению с ВИЧ-инфицированными женщинами, родившими незараженных детей, среди женщин, реализовавших вертикальную передачу ВИЧ, статистически значимо преобладали потребители инъекционных ПАВ. Все они были коинфицированы ВГС и заявили о парентеральном пути заражения, как наиболее вероятном способе инфицирования ВИЧ.

Кроме того, внутривенное употребление ПАВ во время беременности повышает риски перинатальной передачи ВГС от матери ребенку, так как наряду с курением, ПАВ повышают проницаемость фетоплацентарного барьера (ФПБ) [23, 29, 135]. Коинфекция ВГС увеличивает риск перинатальной передачи и ВИЧ от матери ребенку в 4-5 раз [4, 32, 61].

Исходя из данных Крыловой Т.В. [23], можно выделить основные факторы риска инфицирования ВГС детей, рожденных женщинами с ВИЧ/ВГС-инфекцией:

- биохимическая активность ВГС во время беременности;
- высокие показатели ВН ВГС (среднегеометрическая концентрация копий РНК ВГС в мл сыворотки крови у женщин, передавших вирус ребенку, составила $2,4 \times 10^6$ копий/мл, а у женщин не передавших ВГС своему ребенку - $0,9 \times 10^6$ копий/мл;
- безводный промежуток длительностью более 6 часов;
- лабораторные проявления иммунодефицита у беременных женщин (показатели CD4+);
- отсутствие полноценной (3-х этапной) химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ, что у ВИЧ/ВГС-инфицированных женщин является фактором, снижающим риск перинатальной передачи от матери ребенку не только ВИЧ, но и ВГС, так как АРТ снижает активность ВИЧ-инфекции и опосредованно (путем уменьшения выраженности иммуносупрессии) активность репликации ВГС.

В условиях проявления иммунодефицита с лабораторными показателями уровня CD4+ Т-лимфоцитов ≤ 100 /мкл, у беременных женщин с ВИЧ/ВГС-инфекцией, уровень ВН ВГС в крови в 1,5–2 раза выше, чем у пациентов с моноинфекцией [86, 165].

У 44,5% детей с перинатальной ВИЧ/ВГС-инфекцией матери являлись потребителями ПАВ, у 12% страдали алкоголизмом. Не получали АРТ во время беременности (1-й этап химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ) 89% матерей [27].

Таким образом, проблема распространения ВИЧ и ВГС-инфекций, остаются актуальными в настоящее время, несмотря на внедрение в практику АРТ и появление новых эффективных препаратов для ВГС. Тенденция к росту числа ВИЧ/ВГС-инфицированных пациентов обусловлена схожестью путей передачи возбудителей ВИЧ-инфекции и ВГС. В последнее время чаще отмечается вовлечение в эпидемию женщин, в основном фертильного возраста, в том числе за счет осуществления полового пути. И как следствие, повышается риск перинатальной передачи ВИЧ и ВГС от матери ребенку во время

беременности и родов. К основным факторам, увеличивающим риск перинатального инфицирования ВИЧ/ВГС относятся: определяемая ВН ВИЧ/ВГС во время беременности и родов, иммуносупрессивное состояние, употребление ПАВ и курение во время беременности, что приводит к повышению проницаемости фетоплацентарного барьера, применение инвазивных процедур во время беременности и родов, преждевременные роды (до 37 недели гестации), отсутствие полноценной трехэтапной химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ, сохранение грудного вскармливания.

1.3. Общие закономерности функционирования иммунной системы у беременных женщин и механизмы инфицирования плода вирусами

У млекопитающих имплантация эмбриона в матку является важным явлением для сохранения вида. Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось нейроэндокринной системы индуцирует циклическую продукцию эстрогена и прогестерона из фолликулов и желтого тела в яичнике. Эти половые стероидные гормоны яичников вызывают дифференцировку эндометрия, которая облегчает имплантацию эмбриона. Так, считается, что центральную роль в поддержании имплантации эмбриона играет хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), гормон, секретируемый трофобластами. Со временем появились доказательства того, что эндокринный механизм не является единственным, а задействованы многочисленные иммунные регуляторные механизмы и типы клеток, обеспечивающие успешную беременность [96].

С этой точки зрения уникальной особенностью беременности является то, что материнская иммунная система переносит полуаллогенный плод, поскольку последний наследует как материнские, так и отцовские антигены, а клетки трофобласта плода потенциально могут быть распознаны материнскими иммунными клетками как чужеродные. Это резко контрастирует с

трансплантацией паренхиматозных органов, когда аллотрансплантат отвергается иммунной системой пациента, если только пациент не примет иммунодепрессанты. Поскольку прямой контакт между материнскими и фетальными клетками происходит в плаценте, считается, что материнские иммунные клетки в плаценте не атакуют клетки плода из-за толерогенного микроокружения, создаваемого особыми клетками иммунной системы, в первую очередь, регуляторными Т-клетками (Трег), содержание которых значительно меняется на протяжении беременности [131].

В первом триместре беременности материнские лейкоциты составляют 30–40% всех клеток децидуальной оболочки [134]. В этот период наиболее заметными иммунными клетками являются децидуальные натуральные киллеры (~60%), макрофаги (~20%) и Т-лимфоциты (~10%) [72, 219]. По мере развития беременности число децидуальных натуральных киллеров снижается, частота встречаемости макрофагов остается относительно стабильной, а число Т-клеток увеличивается [219]. Наряду с этими основными популяциями иммунных клеток в децидуальной оболочке обнаруживаются лимфоциты врожденного иммунитета (ЛВИ) [72, 105, 213]. С точки зрения успешного развития беременности особое внимание исследователей привлекают Т-лимфоциты – клетки адаптивного (специфичного к антигенам) иммунного ответа. Как уже отмечалось, общая доля Т-лимфоцитов в децидуальной оболочке в течение первого триместра довольно низка (~ 10%), из них 10-30% составляют регуляторные Т-клетки [109, 156, 206, 219], доля которых на более поздних сроках беременности значительно увеличивается [206].

Регуляторные Т-клетки (Трег) являются субпопуляцией Т-лимфоцитов с преобладанием фенотипа $CD3+CD25+FoxP3+$ и выраженной иммуносупрессорной активностью в отношении специфичного для них антигена. Супрессорную активность Трег проявляют как при контакте с клетками иммунной системы, так и путем выделения цитокинов супрессорного действия – ИЛ-10, ТФР β , ИЛ-35 [3]. Существуют ошибочные представления о снижении иммунологической реактивности у женщин при развитии

беременности в связи со значительным ростом представительства Трег в составе Т-лимфоцитов. Однако, будучи клетками адаптивного иммунного ответа, Трег проявляют иммуносупрессорную активность только в отношении отцовских антигенных молекул, что, наоборот, создает благоприятные условия для вынашивания плода и практически не сказывается на проявлении противомикробных функций иммунной системы [121].

Еще большее значение как для физиологического течения беременности, так и для противомикробной защиты плода имеет популяция натуральных киллеров, функциональная роль которых будет обсуждаться далее нами более подробно.

Тем не менее, можно констатировать, что иммунная система необходима для развития и поддержки беременности и растущего плода. Когда эта защита нарушается, как, например, при вирусной инфекции, то возникают условия как для прерывания беременности, так и инфицирования плода с последующими врожденными вирусными синдромами [194].

В контексте данной работы следует отметить, что беременность не влияет на течение ВИЧ-инфекция, однако эта вирусное заболевание во время беременности сопряжено с риском вертикальной передачи. Точный механизм передачи ВИЧ от матери к ребенку в настоящее время остается неизвестным. Эта передача может произойти во время внутриутробной жизни, родов или грудного вскармливания. Наибольший риск передачи связан с запущенным заболеванием матери, вероятно, из-за высокой вирусной нагрузки ВИЧ. При отсутствии лечения риск вертикальной передачи достигает 25%, но с внедрением всеобщего антенатального тестирования на ВИЧ, консультирования, назначения матерям антиретровирусных препаратов и неонатальной постконтактной профилактики для новорожденных вероятность инфицирования ребенка значительно снижается [89].

Что касается механизмов передачи ВИЧ, то иммунный статус матери, а именно: снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов, относится к ведущим факторам риска передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку [34]. Степень риска передачи

ВИЧ ребенку связано с иммунокомпетентностью матери. Наступившая беременность усугубляет иммунодефицит, обусловленный прогрессирующей ВИЧ-инфекцией, гестационной иммуносупрессией. У беременных ВИЧ-инфицированных женщин число иммунокомпетентных клеток снижается по сравнению с небеременными ВИЧ-инфицированными [47].

Прогрессирующая вне антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекция характеризуется неэффективным иммунным ответом, сопровождаемым потерей CD4+ клеток, иммунной дисфункцией. Как уже отмечалось, при физиологической беременности для обеспечения нормального развития эмбриона и плода в организме женщины происходит функциональная перестройка клеточного и гуморального звена иммунитета: меняется соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов, натуральных киллеров (НК), снижается количество активированных клеток [51]. При сочетании иммуносупрессивных состояний – прогрессирующей ВИЧ-инфекции (ВИЧ-инфекции в стадии вторичных заболеваний) и беременности иммунные реакции не суммируются, а претерпевают качественные изменения. На общее содержание лейкоцитов, Т-лимфоцитов в крови беременность и ВИЧ-инфекция оказывают взаимное влияние. ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний способствует снижению общего количества лейкоцитов в крови [4]. ВИЧ-инфицированные женщины имеют более высокое относительное содержание Т-лимфоцитов, чем беременные без инфекции. Это связано с большим содержанием клеток цитотоксической субпопуляции (CD8+) и меньшим содержанием Т-хелперов (CD4+) в периферической крови [4].

У ВИЧ-инфицированных женщин во II и III триметрах беременности содержание CD4+ лимфоцитов ниже, чем у здоровых, а количество CD8+ лимфоцитов – выше [12]. Уровень содержания CD4+ лимфоцитов в крови матери является прогностическим критерием перинатального инфицирования ребенка ВИЧ [94]. Риск передачи ВИЧ от матери ребенку возрастает при относительном содержании CD4+ лимфоцитов менее 29% и CD8+ лимфоцитов более 50% [136]. Возникающая иммуносупрессия проявляется неспособностью

контролировать численность свободных вирусов в крови: с уменьшением числа иммунокомпетентных клеток ВН ВИЧ прогрессивно возрастает, что приводит к инфицированию и разрушению новых клеток [183].

У женщин, инфицированных ВИЧ количество Т-хелперов снижается, а количество цитотоксических лимфоцитов увеличивается, снижается число натуральных киллеров, возникает гипериммуноглобулинемия, уменьшается экспрессия маркеров ранней активации лимфоцитов и повышается экспрессия маркеров поздней активации и апоптоза, что в свою очередь увеличивает количество вируса в крови [4].

Беременность и ВИЧ-инфекция оказывают совместное влияние на содержание натуральных киллеров, что подтверждается наименьшим содержанием данного типа клеток. Вследствии этого у ВИЧ-инфицированных беременных женщин при низком содержании НК чаще возникают послеродовые осложнения [4].

Одновременное влияние ВИЧ-инфекции и беременности на иммунную систему приводит к возникновению таких состояний, как: острые вирусные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, неспецифический вагинит, невынашивание беременности, послеродовые осложнения, орофарингеальный кандидоз, выявление маркеров цитомегаловирусной инфекции. Отмечается частая регистрация и фетоплацентарной недостаточности [4].

У женщин, хронически инфицированных гепатитом С, беременность может протекать без осложнений; однако возможность вертикальной передачи вирусного возбудителя вызывает наибольшую озабоченность. В Соединенных Штатах и других промышленно развитых странах благодаря программам вакцинации против гепатита В ВГС стал основной причиной хронического вирусного гепатита у детей, а вертикальная передача стала ведущим механизмом заражения [68, 195].

Механизм, лежащий в основе вертикальной передачи, плохо изучен. В целом скорость передачи составляет менее 2% с поправкой на определенные клинические переменные. В то же время коинфекция ВИЧ приводит к 19%-ной

скорости передачи [220]. Во время беременности женщинам следует регулярно наблюдаться у гастроэнтеролога для контроля биохимических показателей печени и вирусной нагрузки. С целью уменьшения риска инфицирования плода во время родов следует избегать длительного разрыва плодных оболочек, а также инвазивных акушерских процедур [154].

Таким образом, проблема диагностики и прогнозирования инфицирования плода при наличии у матери коинфекции вирусами иммунодефицита человека и гепатита С до настоящего времени остается весьма актуальной, поскольку оптимальной стратегии лечения или профилактики внутриутробного заражения этими вирусными возбудителями до сих пор не существует [194].

1.4. Натуральные киллеры как потенциальный объект для прогнозирования перинатальных инфекций, вызванных ВИЧ, ВГС ВИЧ/ВГС

Гетерогенность популяции натуральных киллеров, понятие о тканерезидентных НК. Натуральные киллеры – являются гетерогенной популяцией лимфоцитов, участвующих в клеточных механизмах развития врожденного иммунитета [3]. При этом десятилетия подряд исследователи были убеждены в том, что натуральные киллеры развиваются исключительно в костном мозге. Однако новые данные подтверждают мнение о том, что эта лимфоидная популяция способна также дифференцироваться в тканях, поэтому среди натуральных киллеров целесообразно выделять две группы с разными путями дифференцировки, фенотипическими и функциональными признаками: циркулирующие натуральные киллеры (цНК) и тканерезидентные (трНК) [108].

К настоящему времени циркулирующий пул этих клеток достаточно хорошо охарактеризован: это клетки костномозгового происхождения с преимущественно цитолитической активностью, с преобладанием фенотипа CD56^{dim}CD16⁺ и высоким уровнем экспрессии перфорина и гранзимов, способных реализовать цитотоксический эффект. Тканерезидентный пул

натуральных киллеров еще недостаточно изучен, но в настоящее время установлен целый ряд его особенностей, таких как: способность дифференцироваться в тканях, способность к высокому уровню продукции цитокинов регуляторного действия (ИФН γ , ФНО α , ГМ-КСФ), преобладание фенотипа CD56^{bright}CD16⁻, характер экспрессии рецепторов, специфичных к молекулам гистосовместимости I класса и др. Одно из важных отличий трНК - это соответствие их свойств тем органоспецифичным местам (нишам), где они локализуются [42].

Особое внимание уделяется характеристике тканерезидентных натуральных киллеров и особенности их функционирования в женских репродуктивных органах, в частности, в матке (мНК) и децидуальной оболочке (дНК). Это связано с особенностями реакции иммунной системы на развитие беременности, так как плод полуаллогенен для матери, а беременность должна включать механизмы, предотвращающие его отторжения [92, 212].

Правильный баланс между иммунологической толерантностью и воспалением имеет огромное значение для успешного развития беременности, особенно на ранних ее этапах, согласно мнению современных исследователей [187]. В успешной имплантации эмбриона значительную роль играют провоспалительные цитокины, что доказано в настоящее время [160].

За воспалительной фазой идет фаза регуляции, которая характеризуется увеличением числа регуляторных Т-клеток (Трег), предотвращающих чрезмерное воспаление и иммуноопосредованное отторжение плода [58]. При этом на границе мать-плод развивается система взаимодействий между клетками, участвующими в иммунном ответе. Далеко не последняя роль среди них принадлежит децидуальным тканерезидентным натуральным киллерам.

Разные субпопуляции тканерезидентных НК-клеток человека находятся в разных органах и тканях организма, проявляя уникальные фенотипические и функциональные свойства [67]. Они существуют в коже [126 202], слизистых оболочках кишечника [79], легких [159], иными словами, в тех тканях, в которых происходит первичный контакт антигенов с организмом,

присутствуют в печени, репродуктивном тракте, почках, жировой ткани и слюнных железах [202].

Персистенция тканерезидентных НК в матке [143, 202, 212] явилась поводом для многочисленных исследований механизмов фето-материнской иммунной регуляции с участием этих популяций [163].

Впервые натуральные киллеры были обнаружены благодаря их способности растворять (лизировать) опухолевые клетки, позднее удалось установить их свойство проявлять цитолитическую активность и в отношении клеток, инфицированных внутриклеточными патогенами [127]. Аналогичные функции НК, которые обычно реализуются через взаимодействие их рецепторов с молекулами гистосовместимости на поверхности клеток-мишеней, принято обозначать термином «естественная цитотоксичность». Также определена способность НК поражать клетки, присоединившие к своей поверхности антитела субклассов IgG1 или IgG3, этот процесс получил название «антителозависимой клеточной цитотоксичности» [42].

Спектр активности НК в отношении патогенных микроорганизмов разнообразен. В настоящее время известно, что они принимают участие в иммунных реакциях против бактериальных [77], грибковых [140], паразитарных [141] инфекций. Однако стоит отметить, что основные иммунорегуляторные и тканерегенеративные свойства НК-клеток были впервые описаны на моделях вирусной резистентности, при этом показано, что тканерезидентные НК обеспечивают наиболее мощные и быстрые реакции на гаптены, вирусы или вирусоподобные частицы [132, 202, 215].

НК периферической крови защищают хозяина от опухолевых и инфекционных процессов, выполняя цитолитическую функцию, осуществляемую с участием перфорина и гранзимов, которые содержатся в гранулах этих клеток, а также путем высвобождения таких цитокинов как интерферон γ (ИФН γ) и фактор некроза опухолей α (ФНО α) [71, 138]. Циркулирующие НК в основном представлены фенотипом CD56^{dim}CD16⁺ [214].

Тканерезидентные НК-клетки представлены фенотипом CD56^{bright}CD16⁻ и для них характерна низкая экспрессия перфорина. CD56^{bright}CD16⁻ НК присутствуют как в здоровых органах, так и могут обнаруживаться в пораженных опухолевым процессом или инфицированных патогенами [73]. Они также репрезентированы в эндометрии человека и плацентарном ложе, являются цитокин-продуцирующими НК [93], у которых отчетливо преобладают регуляторные функций [138].

Тканерезидентные НК по профилю цитокинов отличаются от НК циркулирующего пула. цНК реализуют свои эффекторные функции включая опосредование естественной цитотоксичности и выработку цитокинов, таких как ИФН- γ , ФНО- α , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-10 (этот цитокин традиционно рассматривается как противовоспалительный) и ИЛ-13 [216, 217]. Для трНК характерна очень высокая экспрессия ИФН γ , ФНО- α и ГМ-КСФ [153, 197].

Этапы развития трНК на сегодняшний день до конца не определены. Имеются ли в организме специальные предшественники для трНК, еще предстоит выяснить. Существуют данные о том, что данный пул натуральных киллеров различается по характеристикам, свойствам не только от циркулирующих НК костномозгового происхождения, но и от лимфоцитов врожденного иммунитета, которые развиваются в тимусе [197].

На какой стадии возникает становление обозначенных свойств трНК, пока неизвестно. Если такие факты, что цитокин-опосредованное метаболическое перепрограммирование играет значительную роль в развитии цНК, а такие цитокины как ИЛ-12 и ИЛ-15 стимулируют разные уровни экспрессии транспортеров питательных веществ в этих клетках [188], то роль цитокинов в формировании свойств трНК в этом отношении еще не установлена [108].

Процесс развития НК и других лимфоцитов врожденного иммунитета, контролируется определенными транскрипционными факторами, которые включают в себя E4BP4, T-bet, Eomes [112]. Проходящие процесс

дифференцировки в костном мозге, циркулирующие НК, проявляют зависимость от E4BP4 и в меньшей степени от Eomes [85, 150]. ТрНК проявляют зависимость от T-bet [132], но, в отличие от цНК, развиваются независимо от E4BP4 и Eomes [178].

НК лишены клонотипических (специфичных к антигену) рецепторов и оказывают свои эффекторные функции без предварительной сенсibilизации [178]. Свою функцию они исполняют при помощи активирующих и ингибирующих рецепторов зародышевой линии [42]. Такие рецепторы как NKG2D и NCRs, которые являются активирующими, экспрессируются на мембране и цНК, и трНК [212]. Эти рецепторы способны распознавать индуцированные собственные лиганды, включающие неклассический главный комплекс гистосовместимости класса I, например, MIC-A, MIC-B человека, либо распознавать определенные вещества патогенов. Так, множественные вирусные белки, в том числе гемагглютинин, распознаются NCR [42]. Следует подчеркнуть, что как для NKG2D, так и для NCR экспрессия лигандов происходит в основном на эпителиальных и эндотелиальных клетках, дендритных клетках и моноцитах, инфицированных или подвергшихся стрессу [142]. Ингибирующие рецепторы, к которым относятся и киллинг-ингибирующие иммуноглобулиноподобные рецепторы (KIR), распознают в первую очередь, молекулы классического главного комплекса гистосовместимости класса I и формируют способность натуральных киллерных клеток различать «собственные» и «чужие» клетки [42, 108].

На примере трНК печени продемонстрировано, что эти клетки теряют способность к экспрессии CD16, CD57, NKG2A, но приблизительно в 80% случаев экспрессируют KIR [153]. Стоит отметить, что и цНК и трНК экспрессируют различные уровни или типы KIR. Это подчеркивает потенциально разнонаправленные эффекторные функции этих пулов натуральных киллеров [212].

Доказано, что трНК обладают специфическими функциями, которые связаны исключительно с органоспецифичными нишами. Например,

тканерезидентные НК децидуальной оболочки играют важную роль в ремоделировании маточных спиральных артерий [155], росте плода [137] и формировании памяти о предшествующей беременности [97], то есть выполняют вполне определенную особую роль в реализации репродуктивных функций.

Особенности функций тканерезидентного пула натуральных киллеров в репродуктивных органах женщины. Мировым научным сообществом доказано, что НК играют важную роль во время беременности [108]. Этим объясняется особый интерес, проявляемый исследователями к характерным свойствам и особенностям функционирования трНК в органах женской репродуктивной системы, в том числе в матке.

Экспериментально было установлено, что во внеэстральный период у мышей количество натуральных киллеров в процентном соотношении составляют 30% от общего числа лимфоцитов эндометрия, а с наступлением беременности это количество значительно увеличивается (до 70%) [196]. Количество мНК может изменяться как во время беременности, так и в течение эстрального цикла [196, 198]. Все они обладают фенотипом CD56^{bright}, лишены CD16 и экспрессируют в основном рецепторы лектинового типа (CD94, NKG2A), которые являются ингибирующими [124].

KIR рецепторы как на мНК, так и в других трНК, разнятся с клетками цНК. Это обстоятельство связано с тем, что НК децидуальной оболочки во время беременности обучаются материнскими молекулами гистосовместимости класса I HLA-C, что влияет на экспрессию рецепторов KIR. С помощью этого уникального свойства «лицензирования» на децидуальных НК превалирует экспрессия таких рецепторов как KIR2DL1⁺ и KIR2DL3/L2/S2⁺ [192].

Клетки мНК и цНК различаются между собой и транскрипционно и по профилям микроРНК. Выявлено, что специфическая miRNA, miR-362-5p выборочно активируется при беременности в дНК и исполняет функции негативного регулятора сигнального пути NF-κB [166].

Функциональная роль децидуальных тканерезидентных натуральных киллеров при развитии беременности. Децидуальные натуральные киллеры (дНК) располагаются в непосредственном контакте с плацентой, на границе раздела матери и плода [97]. Они различаются с цНК и другими трНК [92].

В процессе имплантации бластоцисты в эндометрий слизистой оболочки матки, последний превращается в децидуальную оболочку под воздействием прогестерона. Децидуализация происходит в результате четко организованной программы клеточных и молекулярных взаимодействий и характеризуется изменениями стромальных клеток, эпителия желез, ремоделированием кровеносных сосудов, модуляцией спектра иммунных клеток [128, 179].

Для формирования плаценты, обеспечивающей развитие плода, ведущее значение имеет взаимодействие между клетками трофобласта и децидуальной оболочки [71]. Полноценность функционирования плацентарного ложа зависит не только от цитотрофобластической инвазии, но также и от наличия врожденных иммунных клеток, к которым относятся маточные (децидуальные) натуральные киллеры и макрофаги, а также от наличия Т-лимфоцитов, являющимися важными составляющими децидуального микроокружения. Самыми распространенными и наиболее характерными лимфоцитами врожденного иммунитета в этой ткани являются натуральные киллеры [92, 93, 212].

Доминирующей популяцией в первом триместре беременности являются децидуальные НК, которые значительно увеличиваются на ранних сроках беременности, составляя около 50-70% всех лейкоцитов [93, 120, 212]. Согласно некоторым исследованиям, количество дНК резко уменьшается по окончании первого триместра, и практически полностью отсутствуют во втором и третьем триместре [157], однако по мнению других авторов, эти клетки присутствуют на всех сроках беременности [134].

Обычно дНК располагаются в тесном контакте с вневорсинчатым трофобластом и спиральными артериями [107, 109]. При этом дНК не лизируют трофобластические клетки, ввиду того, что экспрессируют ингибирующие

лектиновые рецепторы, которыми являются CD94/NKG2A, специфичные для HLA-E и HLA-G, а также KIR2DL4 и KIR2DL1/2/3, специфичные для HLA-C, то есть для молекул HLA-класса I, экспрессируемых человеческим трофобластом [163, 212].

Предполагается, что популяция дНК гетерогенна: часть клеток перемещается из периферической крови, другая же часть происходит из местных эндометриальных предшественников натуральных киллеров [212]. Происхождение мНК до сих пор остается неуточненным, однако, был проведен ряд исследований, которые описывают их природу [149, 212]:

- рекрутирование CD56^{bright}CD16⁻ НК из периферической крови в матку;
- рекрутирование и дифференцировка CD56^{dim}CD16⁺ НК периферической крови в виде двух кластеров c1 и c2, отличающихся экспрессией CD16 или CD57;
- незрелые предшественники мНК в матке;
- созревание из маточных гемопоэтических предшественников (CD34+).

Существуют данные о том, что хемокиновая ось CXCL12/CXCR4 оказывает помощь в привлечении дНК к границе мать-плод [203]. Так как исследования, проводимые для определения происхождения мНК, не взаимоисключают друг друга, то эти клетки могут происходить из нескольких источников [211].

Vento-Tormo R. и др. [213] выделили три основных типа дНК (дНК1, дНК2 и дНК3), и выдвинули предположение, что их функцией является регуляция цитотрофобластической инвазии наряду с координацией множества иммуномодулирующих реакций.

Тип дНК1 характеризует высокий уровень экспрессии KIR и гранзима B, тип дНК2 экспрессирует высокие уровни рецепторов NKG2A, но при этом более низкие уровни KIR по сравнению с дНК1, дНК3 характеризуются сочетанной экспрессией NKp44, CD103, CD69, CD161 и NKG2D. Наиболее

распространенным типом дНК считается дНК1 (30%), далее следуют дНК2 (~15%) и дНК3 (~15%) [120].

К типу дНК1 относятся клетки, которые имеют в составе крупные гранулы, содержащие перфорин и гранзимы, а также проявляют высокую экспрессию киллингибирующих иммуноглобулиноподобных (KIR) и лектиновых рецепторов (CD94/NKG2A). Во время связывания этих рецепторов с лигандами HLA класса I (HLA-C, HLA-E и HLA-G) на клетках вневорсинчатого трофобласта запускаются реакции в дНК, регулирующие ремоделирование спиральных артерий матери, которые обеспечивают адекватное кровоснабжение растущего плода [113, 120]. Усиленная выработка гликолитических ферментов в клетках дНК1, которая представляет из себя метаболический прайминг, говорит о том, что, возможно эти клетки отвечают за различные репродуктивные исходы [213].

Главная функция дНК клеток - выработка цитокинов, факторов роста, ангиогенных и других факторов [87]. Клетки мНК продуцируют различные цитокины, такие как ФНО α , интерлейкин-10, интерлейкин-1 β , трансформирующий фактор роста β (ТФР β) и интерферон γ (ИФН γ), а также макрофагально-колониестимулирующий фактор (М-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагально-колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), о чем было известно уже в 1990-е годы [93, 213]. дНК экспрессируют также такие специфические цитокины и хемокины, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), стромальный производный фактор-1 (SDF-1, также известный как CXCL12) и ИФН γ -индуцирующий белок 10 (IP10, также известный как CXCL10), которые определяют неоангиогенез, ремоделирование тканей и развитие плаценты [212].

Наличие рецепторов к ИЛ-18 у натуральных киллеров матки является очень важной особенностью. Влияние ИЛ-18 вызывает повышение экспрессии перфорина и усиление цитолитической активности дНК [207]. ИЛ-18, который продуцируется железистым эпителием и стромальными клетками эндометрия

[145], играет значимую роль в процессах имплантации эмбриона и развития плаценты.

Негативным регулятором экспрессии ИЛ-18 в матке является ИФН γ . Экспериментально было установлено, что в постимплантационном периоде введение беременным крысам высоких доз ИФН γ вызывает снижение продукции ИЛ-1 и приводит к гибели эмбрионов [193]. Поводом потери беременности на ранних сроках под воздействием экзогенного ИФН γ может являться подавление секреции прогестерона и индукция апоптоза клеток трофобласта [144]. Более того, на примере изучения риска внутриутробного инфицирования плода вирусом гепатита В, было показано значение высокого уровня ИФН γ в формировании устойчивости плода к заражению вирусами [223].

В настоящее время известно, что трНК, расположенные в различных органах, характеризуются очень высоким уровнем выработки ИФН γ [153, 197]. Вероятнее всего, на НК матки особенность высокой выработки ИФН γ тканерезидентными натуральными киллерами распространяется не в полной мере, так как продукция ИФН γ у мНК опосредуется активацией TLR. Однако в настоящее время выявлено, что мНК не реагируют непосредственно на стимуляцию TLR, и продукция ими ИФН γ , судя по всему, зависит от коммуникации с другими клетками эндометрия [91]. Не исключен, что значимую роль во всех этих эффектах играет временной фактор, так как в течение первой половины беременности мНК продуцируя ИФН γ оказывают, скорее, позитивный эффект, поддерживая состояние плацентарного ложа через модификацию спиральных артерий и ауторегуляторный контроль самих мНК [83].

Приведенные выше данные демонстрируют насколько сложна и неоднозначна природа межклеточных взаимодействий в маточно-плацентарной области при участии тканерезидентных децидуальных НК и реализуемых через продукцию цитокинов.

Несмотря на то, что натуральные киллеры относятся к части врожденной иммунной системы, существуют предположения, что НК мышей, обезьян и человека могут проявлять адаптивные свойства [181, 184]. Эта сфера исследований является относительно новой и характеризует врожденную иммунную память, иначе называемую также «тренированным иммунитетом». У человека «тренированный иммунитет» функционирует благодаря «обученными/запоминающими» НК, которые экспрессируют специфический активирующий рецептор к HLA-класса I - NKG2C [164].

Запоминающее свойство, или, «память» НК также может быть обусловлена такими цитокинами, как интерлейкин-12 (ИЛ-12), ИЛ-15 и ИЛ-18 [66]. Эти данные вызывают интерес в связи со сведениями о том, что частота задержки роста плода или его гибели, преэклампсии, малого веса новорожденного, обусловленных нарушениями формирования плаценты, при повторных беременностях ниже, чем при первой [104].

Современные ученые считают, так как натуральные киллеры способны проявлять адаптивную иммунную клеточную память, то клетки дНК в микроокружении матки лучше поддерживают раннюю фазу плацентации после первой беременности и благоприятно влияют на успешное вынашивание повторных беременностей [97, 212].

Установлено, что совокупность клеток дНК при первой беременности (примигравид) значительно разнится с репертуаром клеток дНК при повторных беременностях (мультигравид). Эта особая популяция дНК, обнаруживаемая у мультигравидных женщин и отсутствующая у первородящих, характеризуется высокой степенью экспрессии рецепторов NKG2C, связанной с памятью НК-клеток [76, 212], и лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора V1, которые взаимодействуют с лигандами, экспрессированными на инвазивном трофобласте.

В формировании клеточной памяти ряд авторов подчеркивает значение еще одного лектинового рецептора – NKG2D, который является неспецифическим активирующим рецептором, экспрессируемым практически

на всех НК-клетках, а также на Т-клетках некоторых субпопуляций. Предполагается, что NKG2D может функционировать как костимулирующий рецептор во время эффекторной фазы реакции памяти из-за его способности обнаруживать лиганды, вызванные стрессом в ответ на разные раздражители, включая вирусы [76].

Эти клетки, которые имеют уникальный транскриптом и особые эпигенетические признаки, обладающие повышенной выработкой ИФН γ и VEGF по сравнению с дНК примигравидных женщин, получили название «обученных дНК беременности» (Pregnancy Trained decidual NK cells, PTdNK). Есть предположение, что они «помнят» первую беременность и благоприятствуют вынашиванию последующих за счет более быстрой и обильной секреции VEGF и ИФН γ , усиливающей ремоделирование плацентарного ложа, васкуляризацию эндометрия, ангиогенез и поддержание децидуальной оболочки. Вероятнее всего, предшественники «обученных» дНК персистируют в эндометрии между беременностями, а с возникновением новой беременности под влиянием микроокружения матки преобразуются в PTdNK [97, 212].

1.5. Перспективы исследований по прогнозированию передачи вирусных возбудителей ребенку, рожденному матерью с коинфекцией ВИЧ/ВГС

Анализ проблемы, касающейся риска инфицирования плода у беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС, показывает определенные достижения исследователей в вопросах изучения рисков вертикальной передачи моноинфекций ВИЧ и ВГС. В частности, отмечается роль вирусной нагрузки ВИЧ и иммунного статуса ВИЧ-инфицированных беременных женщин [5, 7, 29, 64], значение психосоциальной характеристики беременной женщины и, как следствие, приверженности противовирусной терапии [50].

Что касается коинфекции ВИЧ/ВГС, то этот вопрос до конца не изучен; в настоящее время обсуждается роль плаценты как эпидемического фактора

риска вертикальной передачи ВИЧ в условиях коморбидности [32], оценивается влияние коинфекций на иммунологические и вирусологические характеристики заболевания среди беременных женщин [95]. В то же время за рамками внимания исследователей оказалось очень важное научное направление по ведущей роли тканерезидентных натуральных киллеров с локализацией в матке и децидуальной оболочке при гестационном процессе, определяющей состояние интерфейса «мать-плод». Современный уровень научных знаний по данной проблеме значительно пополнился к настоящему времени сведениями, позволяющими предполагать значение этого иммунного механизма как в поддержании физиологического течения беременности, так и в клеточной иммунной защите плода от возможности инфицирования [87, 97, 212].

В связи с этим было решено в число потенциальных факторов риска внутриутробного инфицирования плода включить молекулярно-генетические маркеры в виде однонуклеотидного полиморфизма генов, кодирующих структуру и функциональную активность лектинового рецептора NKG2D, причастного к формированию устойчивости плаценты к влиянию различных стрессовых воздействий, включая вирусы [76], а также ИФН γ , причастного к развитию устойчивости плода к вирусной инфекции, которой страдает мать [223].

В настоящее время известно, что полиморфизм гена NKG2D влияет на предрасположение к инфекционным заболеваниям, раку и аутоиммунным расстройствам [152], а полиморфизм SNP rs2617160 (генотип ТТ) NKG2D - единственный маркер и независимый фактор, связанный с восприимчивостью к хроническому гепатиту В. Лица с генотипом ТТ rs2617160 могут характеризоваться значительным снижением естественной цитотоксической активности при элиминации вируса гепатита В (ВГВ) по сравнению с носителями генотипов ТА или АА, что способствует персистенции вируса и приводит к хронической ВГВ-инфекции [147].

Установлено также, что полиморфизм SNP rs2430561 может влиять на экспрессию ИФН γ [190], а наличие аллелей Т и А на уровне положения +874 от

места начала трансляции связано с высокой и низкой экспрессией ИФН γ , соответственно [177, 185].

Полиморфизмы в некодирующих областях ИФН γ связаны с аутоиммунными нарушениями, хроническими воспалительными заболеваниями, ангиогенезом и онкогенезом. В частности, полиморфизм ИФН γ тесно связан с чувствительностью человека к ряду вирусов, таких как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирус гепатита С [130].

Полиморфизм ИФН γ +874 Т/А может влиять на развитие ВГС-инфекции различными механизмами. Во-первых, полиморфизм ИФН γ +874 Т/А генотипа ТТ, который продуцирует высокий уровень ИФН γ , помогает системе противовирусной защиты хозяина. Напротив, генотипы АА и ТА приводят к низкой продукции ИФН γ , что потенциально увеличивает риск заражения вирусом гепатита [177].

Оценку значения описанных однонуклеотидных полиморфизмов в трансплацентарной передаче коинфекции ВИЧ/ВГС у беременных женщин в доступной научной литературе обнаружить не удалось.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты исследования

В исследование вошли 80 пар «мама-ребенок», находящихся на учете в поликлиническом и амбулаторно-поликлиническом педиатрическом отделениях Московского Городского Центра профилактики и борьбы со СПИДом (МГЦ СПИД) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач – Краснова С.В., руководитель МГЦ СПИД – профессор Мазус А.И., заведующие отделениями – Иванников Е.В., к.м.н. Влацкая Ю.Ф.) за период с 2004 г. по 2021 г. Также проводился анализ данных из архивной медицинской документации 1921 беременных с ВИЧ и ВИЧ/ВГС коинфекцией, (учетная форма 025/у) и 10945 детей (Фобус (реестр ВИЧ-инфицированных)).

Дизайн исследования, утвержденный локальным этическим комитетом (протокол № 12 от 12.11.2019 г.) предполагал ретроспективно-проспективное исследование при наличии у матери коинфекции ВИЧ/ВГС и продолжительности ретроспективного анализа пары «мать-ребенок» от 6 месяцев до 18 лет. Все женщины, находящиеся под непосредственным клиническим наблюдением, в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации были предупреждены об участии в исследовании и подписали информированное добровольное согласие.

Критериями включения пациентов в исследование служили:

- наличие у матери верифицированного диагноза ВИЧ-инфекции, стадии 2Б-4В;
- наличие у матери верифицированного диагноза хронического гепатита С;
- возраст матери от 17 до 49 лет;
- возраст ребенка от 6 месяцев до 18 лет;

- информированное добровольное согласие матери на участие в проспективном исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследования были следующие:

- наличие у матери моно-ВИЧ инфекции, без коинфицирования ВГС;
- наличие вирусных гепатитов другой этиологии (не ХГС);
- несогласие пациента и/или его официального представителя на исследование;

- возраст пациентов с перинатальной ВИЧ/ВГС-инфекцией старше 18 лет;

Критериями исключения из исследования являлись:

- снятие с учета в МГЦ СПИД (смена места жительства, переезд в другой город, страну);

- отказ пациента и/или его официального представителя от участия в исследовании в процессе его проведения;

- при ретроспективном анализе – неполный спектр проведенных лабораторных исследований.

Диагноз ВИЧ-инфекция, ХВГС у всех исследуемых матерей был установлен согласно международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), предусматривающей этиологическую верификацию:

- В23 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде других состояний;

- В18.2 – Хронический вирусный гепатит С.

Диагнозы детей различались вариантами реализации перинатальной передачи вирусов и были выставлены на основании анамнестических данных и последующего двукратного лабораторного подтверждения методом ПЦР на вирусную нагрузку ВИЧ, ВГС, либо обоих вирусов, согласно международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), предусматривающей этиологическую верификацию:

- В23; В18.2 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде других состояний; Хронический вирусный гепатит С;

- В23 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде других состояний;

- В18.2; R75 – Хронический вирусный гепатит С; Лабораторное обнаружение вируса иммунодефицита человека [ВИЧ]; Неокончательный тест на ВИЧ, выявленный у детей.

- R75 – Лабораторное обнаружение вируса иммунодефицита человека [ВИЧ]; Неокончательный тест на ВИЧ, выявленный у детей.

Вошедшие в исследование пары «мама-ребенок», состоящие на учете в МГЦ СПИД, были распределены по реализации перинатальной передачи вирусов на 4 группы (рисунок 1):

- группа 1 – пары «мама-ребенок» с перинатальным инфицированием ребенка ВИЧ и ВГС - 19 пар (24%);

- группа 2 – пары «мама-ребенок» с перинатальным инфицированием ребенка ВИЧ – 17 пар (21%);

- группа 3 – пары «мама-ребенок» с перинатальным инфицированием ребенка ВГС – 19 пар (24%);

- группа 4 – пары «мама-ребенок» с неокончательным тестом у ребенка на ВИЧ и отсутствием ВГС – 25 пар (31%).

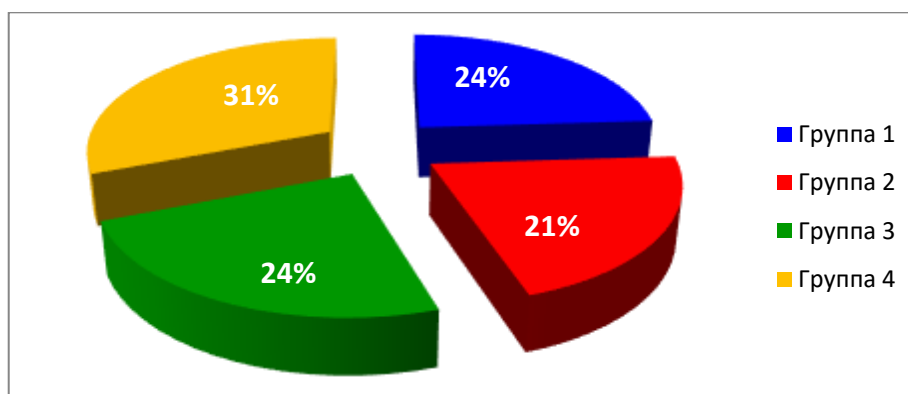


Рис. 1. Процентное соотношение численного состава пар «мама-ребенок» в группах исследования

Медиана возраста женщин, вошедших в исследование, составляла 31 год при межквартильном размахе, соответствующему 25-ому и 75-ому процентилю, от 28 до 34,5 лет. Эти данные совпадали с возрастными характеристиками женщин фертильного возраста, являющихся потребителями инъекционных психоактивных веществ (ПАВ) в Российской Федерации в период конца XX начала XXI века [14], на долю которых в наших исследованиях приходилось от 36% до 76%.

2.2. Клинические методы исследования

Клинические методы исследования включали: сбор анамнеза с акцентом на уточнение особенностей течения беременности перинатального и раннего неонатального развития, соблюдения трехэтапной профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции, характера вскармливания. Соматический осмотр проводился по традиционной схеме. Диспансерное наблюдение осуществлялось 1 раз в 3 месяца и включало в себя объективный осмотр, лабораторные исследования крови.

Стадия ВИЧ инфекции определялась в соответствии с российской классификацией 2006 года (В.В. Покровского), по которой выделялись:

- *Стадия 1* - «стадия инкубации»;
- *Стадия 2* - «стадия первичных проявлений»:

2А «Бессимптомная» - ответ организма на внедрение ВИЧ проявляется лишь выработкой антител,

2Б «Острая инфекция без вторичных заболеваний» проявляется разнообразной клинической симптоматикой («мононуклеозоподобный» или «краснухоподобный» синдром);

2В «Острая инфекция с вторичными заболеваниями» - характеризуется значительным снижением числа CD4-лимфоцитов и присоединением вторичных заболеваний различной этиологии;

- *Стадия 3* - «субклиническая стадия» - характеризуется медленным нарастанием иммунодефицита. Основное клиническое проявление - «персистирующая генерализованная лимфаденопатия» (ПГЛ).

- *Стадия 4* - «стадия вторичных заболеваний» - истощение CD4-клеток. На фоне значительного иммунодефицита развиваются инфекционные и/или онкологические вторичные заболевания, в зависимости от тяжести течения которых выделяют:

4А - характерны бактериальные, грибковые и вирусные поражения слизистых и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей;

4Б - кожные поражения носят более глубокий характер и склонны к затяжному течению. Начинают развиваться поражения внутренних органов, отмечается потеря веса, лихорадка, локализованная саркома Капоши, поражение периферической нервной системы;

4В - характеризуется развитием тяжелых, угрожающих жизни вторичных заболеваний, их генерализованным характером, поражением ЦНС.

Стадия 5 - «терминальная стадия» - проявляется необратимым течением вторичных заболеваний. На этой стадии число CD4-клеток, как правило, ниже $50 \times 10^6/\text{л}$.

В ходе клинических исследований особое внимание уделялось наличию оппортунистических инфекций, сопутствующей патологии различных органов и систем, гинекологических заболеваний, осложнений беременности. Отмечалось проведение антиретровирусной терапии.

Антиретровирусная терапия (АРТ) ВИЧ-инфекции предусматривала использование нескольких комбинированных схем лечения.

Схема АРТ 1 – сочетание нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Указанная схема предполагала использование комбинации из 2-х нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и 1 нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ.

Схема АРТ 2 – сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы. Эта схема включала комбинацию 2-х

препаратов из группы НИОТ и 1 или-2-х препаратов из группы ингибиторов протеазы (ИП),

Схема АРТ 3 – сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов интегразы. В данную схему входили, как правило, 2 препарата из группы НИОТ и 1 препарат из группы ингибиторов интегразы (ИИ).

В клиническую характеристику хронического гепатита С входило обязательное определение стадии фиброзного процесса по данным транзистентной фиброэластометрии печени. Транзистентная фиброэластометрия печени проводилась на аппарате Фиброскан FS-50 (Франция). Стадия фиброза печени устанавливалась по шкале METAVIR следующим образом [200, 201]: до 5,8 кПа - фиброза нет - стадия F0; от 5,9 до 7,2 кПа - начальный фиброз - стадия F1; от 7,3 до 9,5 кПа - умеренно выраженный фиброз - стадия F2; от 9,6 до 12,5 кПа - значительно выраженный фиброз - стадия F3; более 12,5 кПа - цирроз печени - стадия F4.

Отдельно отмечалось проведение противовирусной анти-ВГС терапии.

2.3. Лабораторные методы исследования

2.3.1. Гемометрия

Гемометрия применялась для клинического исследования периферической крови с подсчетом форменных элементов в единице объема и проводилась на автоматическом гематологическом анализаторе «Quintus» (Boule Medical AB, Швеция). Гемометрия проводилась 1 раз в 3 месяца.

2.3.2. Биохимический анализ крови

Биохимическое исследование крови проводился на автоматическом биохимическом анализаторе «BioMajesty JCA-VM6010/C» (JEOL Ltd, Япония) с определением: аланин-аминотрансферазы (АЛТ) в ЕД/л, аспартат-аминотрансферазы (АСТ) в ЕД/л, щелочной фосфатазы (ЩФ) в ЕД/л, γ -

глутамил-транспептидазы (ГГТ) в ЕД/л, общего белка в г/л, альбумина в г/л, общего билирубина в ммоль/л; холестерина в ммоль/л; глюкозы в ммоль/л, мочевины в ммоль/л, креатинина в ммоль/л.

2.3.3. Иммуноферментный анализ крови (ИФА)

ИФА проводился для определения в сыворотке крови суммарных антител к 1 и 2 типу ВИЧ, антигена р24 (anti-HIV1,2/Ag p24), антител-маркеров ВИЧ и вирусного гепатита С (анти-ВГС) с использованием автоматических иммуноферментных анализаторов «ELISYS QUATRO» (*HUMAN Gesellschaft fur Biochemica und Diagnostica mbH*, Германия) и «ЭЛИЗА» (ООО «Диапроцесс», Россия) на основе диагностических тест-систем «Abbot» и «Bio-Rad» (США), «DIA-HIV Ag/Ab» (Россия). Исследования выполнялись в соответствии с инструкцией по применению приборов и тест-систем.

2.3.4. Проточная цитофлуориметрия крови

Проточная цитофлуориметрия крови осуществлялась для получения фенотипических характеристик лимфоцитов адаптивного и врожденного иммунного ответа с использованием проточного цитофлуориметра BD FACSCanto II (Becton Dickinson, США) после автоматизированной пробоподготовки цельной крови с помощью станции автоматической пробоподготовки BD FACS Sample Prep Assistant II (Becton Dickinson, США) в соответствии с инструкцией по применению приборов и моноклональных антител.

Исследование фенотипа лимфоцитов адаптивного иммунного ответа включало определение процентного и абсолютного содержания в крови:

- лимфоцитов субпопуляций Т-хелперов (CD3+CD4+),
- цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+)

с расчетом иммунорегуляторного индекса (CD3+CD4+ / CD3+CD8+) как соотношения этих клеток.

Для определения перечисленных показателей использовался стандартизированный комплект моноклональных антител (МКАТ) BD Multitest 6-Color TBNK Reagent (BD Biosciences, США), содержащий меченные PerCP-Cy5.5 anti-CD45 МКАТ, меченные FITC anti-CD3 МКАТ, меченные PE-Cy7 anti-CD4 МКАТ, меченные APC-Cy7 anti-CD8 МКАТ.

Расчет абсолютных величин показателей проводился по формуле 1:

Формула 1

$$\text{Число клеток (10}^9\text{/л)} = \frac{\% \text{ клеток от общего числа лимфоцитов} * \text{число лимфоцитов (10}^9\text{/л)}}{100\%}$$

2.3.5. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

ПЦР использовалась для определения наличия в крови РНК ВИЧ, РНК ВГС, вирусной нагрузки ВИЧ, генотипа ВГС (1b, 2a, 3a, 4) и осуществлялась на базе ПЦР-анализатора «Abbott m2000rt» (Abbott Molecular Inc., USA) и автоматизированной станции пробоподготовки и выделения нуклеиновых кислот и белков «QI Asymphony SP» (QIAGEN GmbH, Германия) КИАГЕН ГмбХ COBAS® AmpliPrep» (Roche Diagnostic Systems, USA) в соответствии с инструкцией по применению приборов. Исследования проводились с использованием коммерческих наборов реагентов РеалБест в соответствии с инструкцией по применению тест-систем.

Определение однонуклеотидных полиморфизмов генов натуральных киллерных клеток проводили методом ПЦР. На преаналитическом этапе проводили обработку венозной крови согласно следующему алгоритму: образцов венозной, собранных в пробирки с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) для предотвращения коагуляции, после перемешивания переворачиванием отбирали 250 мкл цельной крови в промаркированные пробирки типа эппендорф и отмывали фракцию лейкоцитарных клеток с помощью реагента «ГЕМОЛИТИК» (РУ № ФСР 2010/09505 от 09.04.19, ООО «АмплиСенс»). Полученную суспензию клеток использовали для выделения тотальной ДНК с помощью набора реагентов «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (РУ № ФСР 2009/05220 от 05.03.2019 г., ООО

«НекстБио»). Лизирующий раствор и раствор для отмывки 1 в случае выпадения кристаллов прогревали при температуре 65 °С до полного растворения. В промаркированные пробирки с осадком клеток пациентов, включенных в исследование, вносили по 300 мкл лизирующего раствора, Пробы тщательно перемешали на вортексе и прогрели 5 мин при температуре 65 °С с помощью твердотельного термостата. Процентрифугировали при 5 тыс. об/мин на микроцентрифуге в течение 15 секунд для сбрасывания капель с крышек пробирок. Далее в пробирки отдельным наконечником добавили по 25 мкл тщательно ресуспендированного универсального сорбента. Перемешали на вортексе, поставили в штатив на 2 мин, еще раз перемешали и оставили в штативе на 5 мин. Осадили сорбент универсальный в пробирках центрифугированием при 5 тысяч об/мин в течение 30 с. Удалили надосадочную жидкость, используя вакуумный отсасыватель и отдельный наконечник для каждой пробы. Добавили в пробы по 300 мкл раствора для отмывки 1, перемешали на вортексе до полного ресуспендирования сорбента универсального. Осадили сорбент универсальный центрифугированием при 5 тысяч об/мин на микроцентрифуге в течение 30 с. Удалили надосадочную жидкость, используя вакуумный отсасыватель и отдельный наконечник для каждой пробы. Добавили в пробы по 500 мкл раствора для отмывки 2, перемешали на вортексе до полного ресуспендирования сорбента универсального, процентрифугировали 30 с при 10 тысяч об/мин на микроцентрифуге. Удалили надосадочную жидкость, используя вакуумный отсасыватель и отдельный наконечник для каждой пробы. Поместили пробирки в твердотельный термостат при температуре 65 °С на 5-10 мин для подсушивания сорбента универсального при открытых крышках пробирок. Далее в пробирки добавили по 50 мкл TE-буфера для элюции ДНК. Перемешали на вортексе. Поместили в термостат при температуре 65 °С на 5 мин, периодически встряхивая на вортексе. Процентрифугировали пробирки при 12 тыс об/мин в течение 1 мин на микроцентрифуге. Надосадочная

жидкость содержала очищенную ДНК. Пробы были подготовлены к постановке ПЦР. (Эффективность выделения ДНК составляет 50 – 70%.)

После выделения ДНК проводили исследование на наличие однонуклеотидных полиморфизмов методом мультиплексной ПЦР. Для определения полиморфизмов в гене NKG2D использовали набор реагентов «TaqMan» производства Applied Biosystems, а для генотипирования полиморфных маркеров в аллели rs2430561 гена IFN γ - набор реагентов «rs2430561 гена IFNG» производства ТестГен (серия: 202111-411).

В качестве отрицательных контролей использовали реакционную смесь без образца ДНК. Реакционные смеси готовили согласно инструкции, используя следующую формулу: объём ПЦР смеси = (объём компонента для 1 образца) * (число образцов + 2). Реакционную смесь добавляли в амплификационным пробиркам, после чего в них добавили исследуемые образцы ДНК и проводили амплификацию согласно программе (таблица 2.3.1):

Таблица 1. Программа амплификации

№ блока	t, °C	Время		Число циклов	Режим оптических измерений	Δt , °C	Тип блока
		Мин.	Сек.				
1	95	2	00	1			цикл
2	94	0	15	5			цикл
	67	0	30		FAM, HEX		
3	94	0	05	45			цикл
	67	0	30		FAM, HEX		
4	95	0	5	1			цикл
5	25	0	30	1			
6	25	0	15	50	FAM, HEX	1,0	«Кривая плавления», $\Delta t = 1^\circ\text{C}$; $t_{\text{кон}} = 75^\circ\text{C}$

Результат реакции оценивался в качественном формате (наличие/отсутствие полиморфизма) (таблица 2.3.3).

Таблица 2. Генотипы и температуры плавления продуктов амплификации

A/A		A/T		T/T	
FAM	HEX	FAM	HEX	FAM	HEX
55,4	49,3	56,5	56,3	50,1	5760

В основе работы набора реагентов лежит принцип амплификации ДНК методом ПЦР. Процесс амплификации заключается в серии повторяющихся циклов температурной денатурации ДНК, отжига праймеров комплементарных специфическому участку ДНК и последующей достройке полинуклеотидных цепей с этих праймеров Taq-полимеразой.

В смесь для амплификации введены сигнальные зонды, содержащие флуоресцентные метки FAM и HEX, на каждый вариант определяемого генетического полиморфизма. После окончания ПЦР проводится раунд температурного плавления дуплексов, образованных ампликонами и сигнальными зондами, в результате чего изменяется уровень флуоресценции, который фиксируется и представляется программным обеспечением прибора в виде графика. Если сигнальный зонд частично комплементарен ДНК-мишени, температура плавления такого дуплекса будет ниже температуры плавления дуплекса в случае полной комплементарности зонда. На основании температуры плавления сигнальных зондов проводится интерпретация результатов анализа.

В состав смесей для амплификации, специфичных для каждого генетического полиморфизма, включена система для амплификации фрагмента геномной ДНК человека – внутренний контроль, который позволяет оценить наличие ДНК в амплификационной пробирке и исключить ошибки генотипирования.

2.4. Методы математической и статистической обработки данных

Статистическая обработка данных проводилась на основе пакета

статистических программ SPSS (версия 23) в соответствии с инструкцией по его применению.

Для статистической обработки данных применялись методы дескриптивной статистики с определением медианы, минимума и максимума показателей. Сравнение величин в связи с отсутствием нормального распределения данных осуществлялось приемами непараметрической статистики. При анализе частотных данных использовался однофакторный дисперсионный анализ (ONE WAY ANOVA), устанавливающий с помощью критерия Фишера однородность или гетерогенность распределения частоты встречаемости признака в сравниваемых группах. При анализе количественных показателей определялся критерий Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При определении диагностически значимых диапазонов величин лабораторных показателей рассчитывался их 95% доверительный интервал [222].

Соотношение чувствительности и специфичности полученных критериев при оценке диагностической точности каждого информативного признака или показателя устанавливалось методом линейной регрессии с построением ROC-кривой и расчетом площади под кривой – AUROC [35, 57, 224].

Глава 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, КОИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ/ВГС, В СООТВЕТСТВИИ С НАЛИЧИЕМ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА ВИЧ И/ИЛИ ВГС

3.1. Распространенность и общая характеристика контингента беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС

Анализ доли беременных женщин в общей структуре в общей структуре пациентов, состоявших на диспансерном учете в МГЦ СПИД в течение последних 3-х лет, результаты которого представлены на рисунке 2, показал, что среди всего несколько возросшего контингента больных, находящихся под наблюдением в Московском Городском Центре профилактики и борьбы со СПИДом, около 40% составляли женщины, 4-5% которых находились в состоянии гестации.

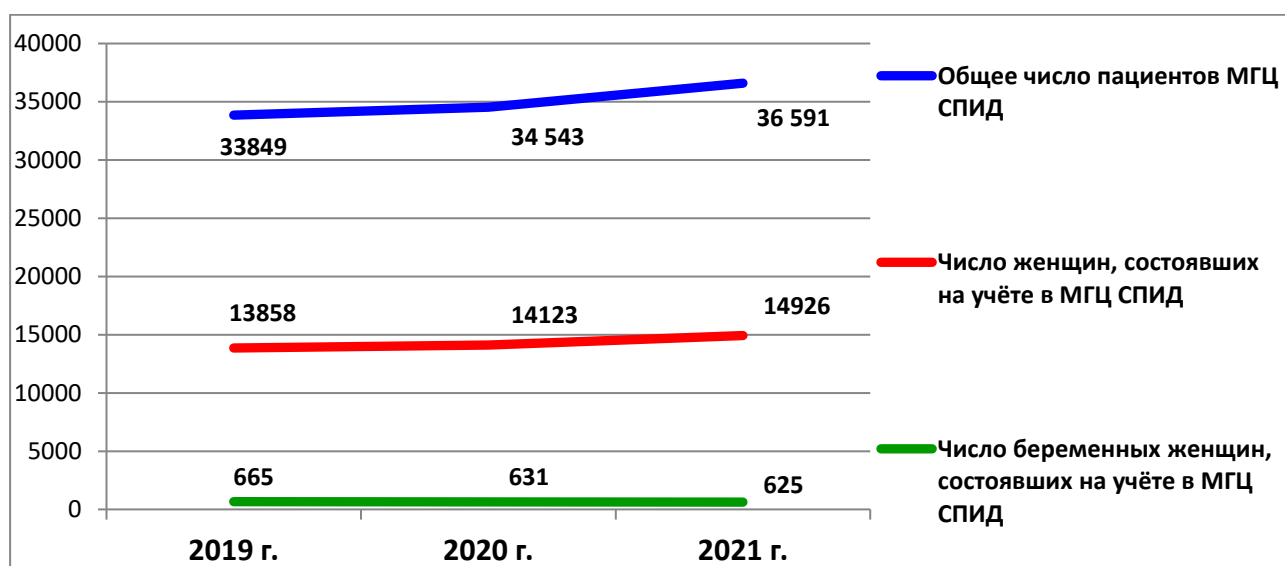


Рис. 2. Доля беременных женщин среди общего контингента больных ВИЧ, находящихся на диспансерном учете в МГЦ СПИД

Что касается доли беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС среди всех ВИЧ-инфицированных пациенток, состоящих на учете в МГЦ СПИД, то она также была относительно стабильной и в период с 2019 по 2021 гг. составляла 27,3-30,6% (рисунок 3).

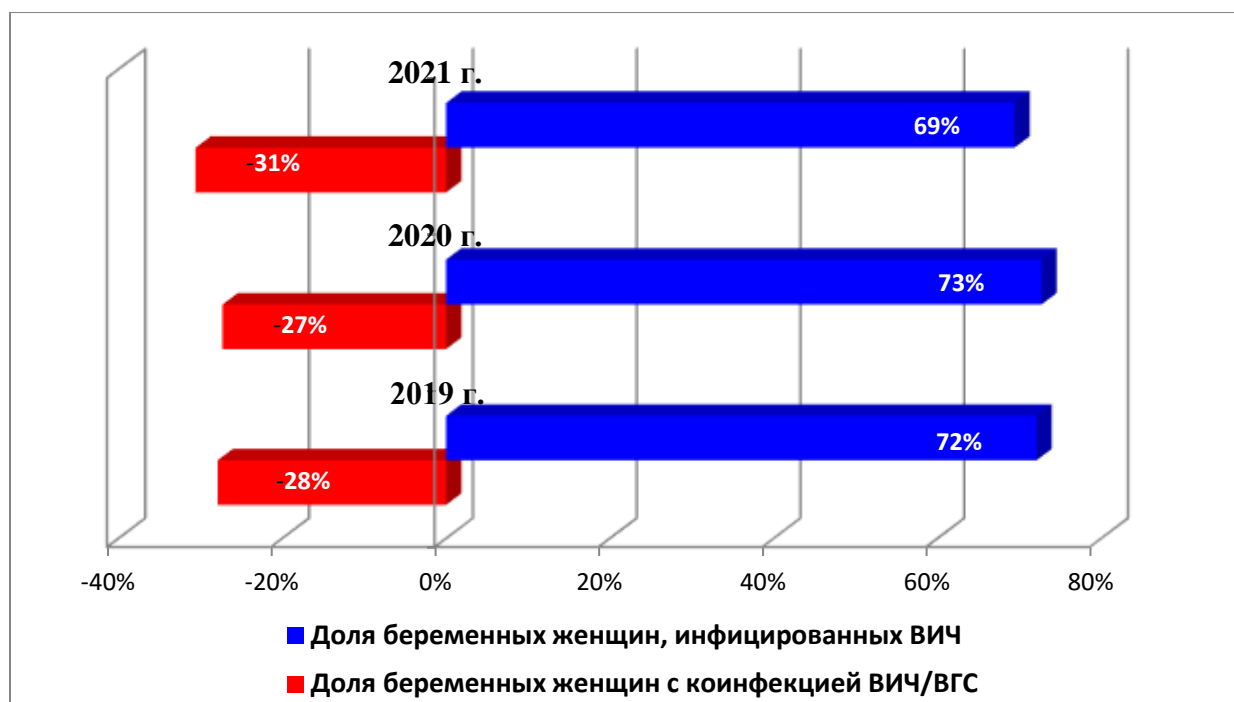


Рис. 3. Доля беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС среди всех ВИЧ-инфицированных беременных женщин, наблюдавшихся в МГЦ СПИД

Представленные данные лишней раз подтверждают тот факт, что проблема коинфекции ВИЧ/ВГС остается до настоящего времени довольно актуальной. Чтобы подтвердить ее значение еще и с точки зрения возможности вертикальной передачи вирусных возбудителей ребенку, оценивалась распространенность коинфекции ВИЧ/ВГС у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, состоящих на диспансерном учете в МГЦ СПИД. В настоящее время перинатальная передача коинфекции составляет до 0,56% в год. Всего же, за период с 1987 по 2021 гг. в МГЦ СПИД наблюдались 10945 детей в возрасте от 0 до 18 лет. У 679 выявлена ВИЧ-инфекция, а наличие ВИЧ/ВГС коинфекции подтверждено у 53 (7,8%) пациентов.

В связи с этим, с позиций прогнозирования перинатального инфицирования новорожденных, наблюдаемые нами пары «мама-ребенок» подразделены на группы в зависимости от риска вертикальной передачи вирусных возбудителей. Для оценки сопоставимости групп исследования и выявления возможных факторов риска проводилось сравнение этих групп с

учетом социального статуса матери. Различные социальные характеристики матерей по группам исследования отражены в таблице 1 и на рисунке 4.

Таблица 1. Социальные характеристики женщин, вошедших в исследование

Социальные признаки		Группа 1 n=19, чел. (%)	Группа 2 n=17, чел. (%)	Группа 3 n=19, чел. (%)	Группа 4 n=25, чел. (%)	ONE WAY ANOVA
Образование	неоконченное среднее	1 чел. (6%)	-	2 чел. (11%)	-	F = 1,443 p = 0,237
	среднее	16 чел. (84%)	16 чел. (94%)	12 чел. (63%)	16 чел. (64%)	
	неоконченное высшее	-	-	-	4 чел. (16%)	
	высшее	2 чел. (10%)	1 чел. (6%)	5 чел. (26%)	5 чел. (20%)	
Семейное положение	замужем	4 чел. (21%)	1 чел. (6%)	14 чел. (74%)	20 чел. (80%)	F = 17,639 p < 0,001*
	не замужем	15 чел. (79%)	16 чел. (94%)	5 чел. (26%)	5 чел. (20%)	
Трудоустроенность	работает	4 чел. (21%)	1 чел. (6%)	12 чел. (63%)	16 чел. (64%)	F = 9,061 p < 0,001*
	не работает	15 чел. (79%)	16 чел. (94%)	7 чел. (37%)	9 чел. (36%)	
Вредные привычки	курение	9 чел. (25%)	2 чел. (5%)	11 чел. (31%)	14 чел. (39%)	F = 2,785 p = 0,045*
	злоупотребление алкоголем	2 чел. (17%)	4 чел. (33%)	2 чел. (17%)	4 чел. (33%)	
	употребление ПАВ	15 чел. (31%)	13 чел. (27%)	10 чел. (21%)	10 чел. (21%)	
F – критерий Фишер дисперсии данных по группам исследования, p – вероятность межгрупповых различий по критерию Фишера, * достоверность различий при p<0,05						

Как следует из таблицы, социальный статус женщин, инфицированных ВИЧ/ВГС, на статистическом уровне проявляет определенную взаимосвязь с использованным принципом группировки данных. Такие социальные факторы как семейное положение женщин, их трудоустройство, а также вредные привычки выявляют межгрупповые различия, наглядно представленные на рисунке 4.

Так, например, замужество, воспринимаемое большинством женщин как признак надежного социального статуса достоверно чаще регистрируется в

группах 3 и, особенно, 4, то есть в тех группах, в которых инфицирования плода вирусом иммунодефицита человека не произошло. Аналогичный результат был получен и при оценке такого фактора как трудоустройство. В тех же 3-ей и 4-ой группах число трудоустроенных женщин было максимальным.

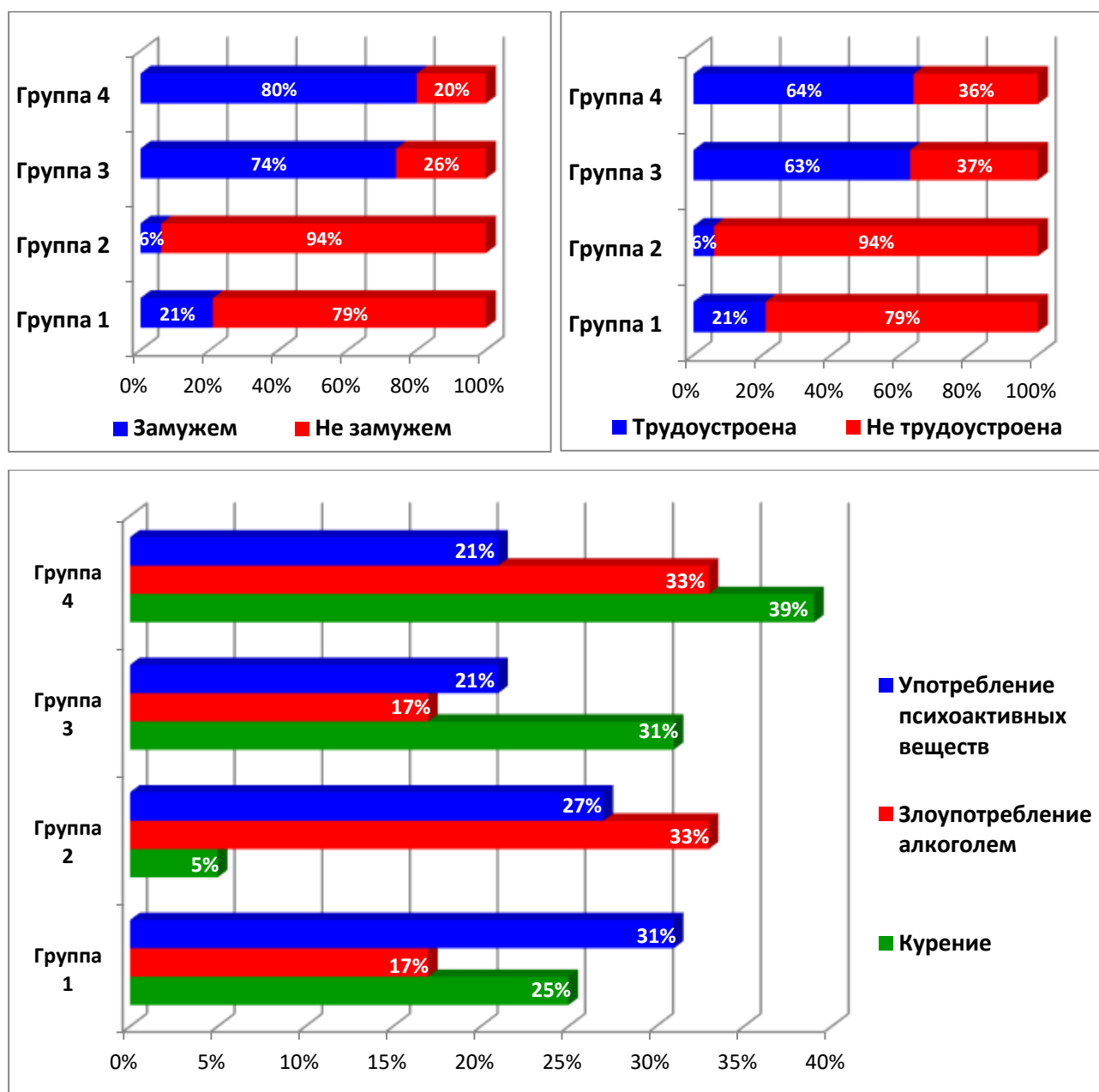


Рис. 4. Социальные характеристики женщин, соответствующие межгрупповым различиям

Наличие достоверных межгрупповых различий коснулось и вредных привычек. Рисунок 4 наглядно показывает, что наиболее значимые особенности демонстрирует курение, при этом наибольшее число курящих женщин

установлено в группах 3 и 4, а в группах с перинатальной передачей ВИЧ (группа 1 и 2) встречаемость курения была значительно ниже.

Злоупотребление алкоголем и употребление ПАВ во всех группах были приблизительно на одинаковом уровне и не имели значимых различий, что совпадает с данными других авторов [1, 118, 133].

Далее определялось значение возраста матери, который в силу его биологической природы можно расценивать как фактор риска. Возраст женщин на момент рождения детей в группах распределялся в соответствии с данными таблицы 2.

Таблица 2. Распределение женщин в составе групп исследования по возрасту на момент рождения детей

Группы	До 18 лет, чел. (%)	18-29 лет, чел. (%)	30-39 лет, чел. (%)	40-49 лет, чел. (%)	ONE WAY ANOVA	Средний возраст
Группа 1, (n=19)	-	12 чел. (63%)	7 чел. (37%)	-	F = 8,806 p < 0,001*	29 ± 4,4 лет
Группа 2, (n=17)	-	9 чел. (53%)	8 чел. (47%)	-		28 ± 3,7 лет
Группа 3, (n=19)	-	5 чел. (26%)	13 чел. (68%)	1 чел. (6%)		32 ± 4,7 лет
Группа 4, (n=25)	1 чел. (4%)	3 чел. (12%)	19 чел. (76%)	2 чел. (8%)		33 ± 5,7 лет
Всего, n=80	1 чел. (1%)	29 чел. (36%)	47 чел. (59%)	3 чел. (4%)	-	31 ± 5,2 лет
F – критерий Фишер дисперсии данных по группам исследования, p – вероятность межгрупповых различий по критерию Фишера, * достоверность различий при p<0,05						

Однофакторный дисперсионный анализ (ONE WAY ANOVA) показал, что группы исследования были неравнозначны по возрасту. На достоверном уровне были отмечены особенности группы 4, в составе которой доля женщин старше 30 лет была наиболее высокой и составляла 84%, а средний возраст показывал максимальные значения (33 ± 5,7 лет).

У половины обследованных матерей имелись сопутствующие хронические заболевания, распределение частоты встречаемости которых по группам исследования представлена в таблице 3.

Как следует из таблицы, по результатам статистической обработки данных достоверных межгрупповых различий по такому признаку как частота встречаемости сопутствующих заболеваний у наблюдаемых беременных женщин отмечено не было.

Таблица 3. Распределение женщин в составе групп исследования по частоте встречаемости сопутствующих заболеваний

Группы	Сопутствующие заболевания		ONE WAY ANOVA
	есть	нет	
Группа 1, (n=19)	10 чел. (53%)	9 чел. (47%)	F = 1,156 p = 0,330
Группа 2, (n=17)	6 чел. (35%)	11 чел. (65%)	
Группа 3, (n=19)	9 чел. (47%)	10 чел. (53%)	
Группа 4, (n=25)	15 чел. (60%)	10 чел. (40%)	
Всего, n=80	40 чел. (50%)	41 чел. (50%)	-

F – критерий Фишер дисперсии данных по группам исследования,
p – вероятность межгрупповых различий по критерию Фишера

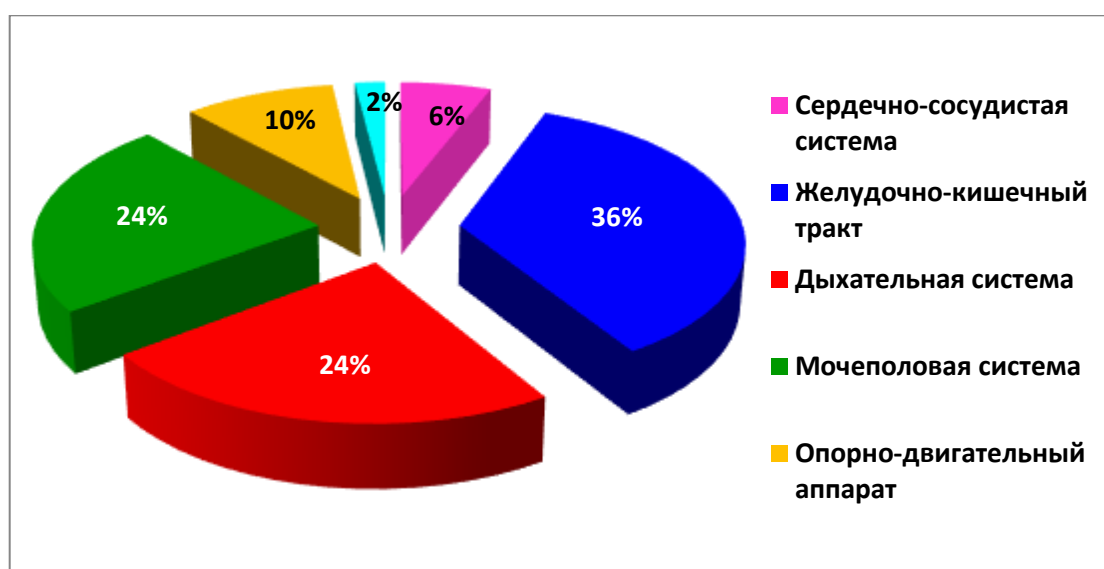


Рис. 5. Частота сопутствующего хронического поражения различных органов и систем у беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС

Что касается доли сопутствующего хронического поражения различных органов и систем у наблюдаемых матерей, то эти данные представлены на

рисунке 5 и показывают наибольшую частоту встречаемости патологии со стороны желудочно-кишечного тракта, дыхательной и мочеполовой систем (рисунок 5).

Учитывая значение особенностей течения беременности у наблюдаемых женщин в передаче ВИЧ и ВГС от матери ребенку, то есть как факторов риска заражения плода, отдельно были проанализированы особенности состояния репродуктивной функции по группам исследования. Результаты такого анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4. Состояние репродуктивной функции у женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС и входящих в группы исследования

Признаки состояния репродуктивной функции		Группа 1 n=19, чел. (%)	Группа 2 n=17, чел. (%)	Группа 3 n=19, чел. (%)	Группа 4 n=25, чел. (%)	ONE WAY ANOVA
Медицинские аборты в анамнезе	есть	13 чел. (68%)	14 чел. (74%)	10 чел. (53%)	10 чел. (40%)	F = 1,775 p = 0,159
	нет	7 чел. (37%)	8 чел. (47%)	9 чел. (47%)	15 чел. (60%)	
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе	есть	1 чел. (5%)	1 чел. (6%)	3 чел. (15%)	11 чел. (44%)	F = 3,386 p = 0,020*
	нет	18 чел. (95%)	16 чел. (94%)	16 чел. (85%)	14 чел. (56%)	
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	есть	1 чел. (5%)	1 чел. (6%)	1 чел. (5%)	4 чел. (16%)	F = 1,349 p = 0,365
	нет	18 чел. (95%)	16 чел. (94%)	18 чел. (95%)	21 чел. (84%)	
Внематочная беременность в анамнезе	есть	1 чел. (5%)	-	1 чел. (5%)	-	F = 0,739 p = 0,532
	нет	18 чел. (95%)	19 чел. (100%)	18 чел. (95%)	25 чел. (100%)	
Текущая беременность по счету	первая	3 чел. (16%)	3 чел. (18%)	3 чел. (16%)	3 чел. (12%)	F = 0,170 p = 0,916
	вторая-третья	8 чел. (42%)	6 чел. (35%)	8 чел. (42%)	16 чел. (64%)	
	четвертая и более	8 чел. (42%)	8 чел. (47%)	8 чел. (42%)	6 чел. (24%)	
Текущие роды по счету	первые	9 чел. (47%)	6 чел. (35%)	8 чел. (42%)	5 чел. (20%)	F = 1,819 p = 0,151
	вторые-третьи	9 чел. (47%)	8 чел. (47%)	9 чел. (47%)	15 чел. (60%)	
	четвертые и более	1 чел. (6%)	3 чел. (18%)	2 чел. (11%)	5 чел. (20%)	
F – критерий Фишер дисперсии данных по группам исследования, p – вероятность межгрупповых различий по критерию Фишера, * достоверность различий при p<0,05						

Результаты данного анализа выявили только один признак, по которым зарегистрированы межгрупповые различия – наличие в анамнезе у обследуемых женщин самопроизвольного прерывания предшествующих беременностей. Этот признак в наибольшем числовом выражении отмечен только группе 4, то есть в группе, наиболее благоприятной с точки зрения перинатального заражения ребенка, и по этой причине трактоваться как потенциальный фактор риска заражения не может.

Таким образом, данный раздел исследования, посвященный общей характеристике женщин из групп наблюдения, позволил установить, что на долю беременных женщин в МГЦ СПИД, на базе которого выполнялась работа, приходится около 5%, среди них частота встречаемости коинфекции ВИЧ/ВГС составляла 27,3-30,6%. Матери, у которых родились неинфицированные дети, были наиболее благополучными с социальной точки зрения, поскольку среди них отмечено наибольшее число замужних и трудоустроенных женщин, 84% из которых входило в возрастную группу старше 30 лет, хотя привычка к курению в этой группе наблюдения тоже регистрировалась наиболее часто. В этой же группе отмечена наиболее высокая частота неблагоприятного течения предшествующих беременностей в виде их самопроизвольного прерывания. Совокупность этих данных показывает существование определенных отличий группы с относительно благоприятным для новорожденного исходом, по крайней мере, на уровне медико-социального статуса матери.

3.2. Особенности течения коинфекции ВИЧ/ВГС и гестационного процесса у беременных женщин в группах исследования

Задачей данного раздела исследования является выявление особенностей течения ВИЧ-инфекции, хронического гепатита С, а также процесса гестации по группам исследования для поиска потенциальных факторов риска перинатального инфицирования как плода, так и новорожденного ребенка.

Среди особенностей ВИЧ-инфекции анализировалось значение способа заражения, стадии этого заболевания, проведение антиретровирусной терапии (АРТ) в ходе беременности, резистентность к препаратам для АРТ, наличие и характер оппортунистических инфекций. Результаты такого анализа показаны в таблице 5 и на рисунках 6-7.

Таблица 5. Особенности ВИЧ-инфекции у женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС и входящих в группы исследования

Признаки ВИЧ-инфекции		Группа 1 n=19, чел. (%)	Группа 2 n=17, чел. (%)	Группа 3 n=19, чел. (%)	Группа 4 n=25, чел. (%)	ONE WAY ANOVA
Пути инфицирования	парентеральный	15 чел. (79%)	12 чел. (71%)	10 чел. (53%)	10 чел. (40%)	F = 2,529 p = 0,063
	половой	4 чел. (21%)	4 чел. (23%)	9 чел. (47%)	14 чел. (56%)	
	перинатальный	-	1 чел. (6%)	-	1 чел. (4%)	
Стадия ВИЧ-инфекция	2Б	-	1 чел. (6%)	-	-	F = 4,004 p = 0,011*
	3	5 чел. (26%)	8 чел. (47%)	9 чел. (47%)	12 чел. (48%)	
	4А	4 чел. (22%)	5 чел. (29%)	8 чел. (43%)	6 чел. (24%)	
	4Б	1 чел. (5%)	1 чел. (6%)	1 чел. (5%)	3 чел. (12%)	
	4В	9 чел. (47%)	2 чел. (12%)	1 чел. (5%)	4 чел. (15%)	
Получение АРТ при беременности	да	6 чел. (32%)	11 чел. (65%)	19 чел. (100%)	25 чел. (100%)	F = 30,396 p < 0,001*
	нет	13 чел. (68%)	6 чел. (35%)	-	-	
Наличие оппортунистических инфекций	да	15 чел. (79%)	12 чел. (71%)	10 чел. (53%)	14 чел. (56%)	F = 1,473 p = 0,228
	нет	4 чел. (21%)	5 чел. (29%)	9 чел. (47%)	11 чел. (44%)	
F – критерий Фишер дисперсии данных по группам исследования, p – вероятность межгрупповых различий по критерию Фишера, * достоверность различий при p<0,05						

Как показывают данные таблицы, течение ВИЧ-инфекции по ряду рассмотренных признаков проявляет взаимосвязь с риском перинатального инфицирования ребенка. Эта особенность по-разному проявлялась в группах

исследования при анализе таких факторов, как стадия ВИЧ-инфекции у матери и приверженность беременной женщины к получению АРТ.

Рисунок 6 наглядно иллюстрирует частоту встречаемости различных стадий ВИЧ-инфекции в группах исследования. В группе 1, в которой перинатальное инфицирование ребенка произошло обоими вирусами (ВИЧ и ВГС), почти половина женщин имела ВИЧ-инфекцию на стадии 4В, а в группе 3, в которой дети перинатально были инфицированы ВГС, у матерей в 43% случаев регистрировалась стадия 4А, чего не наблюдалось в других группах.

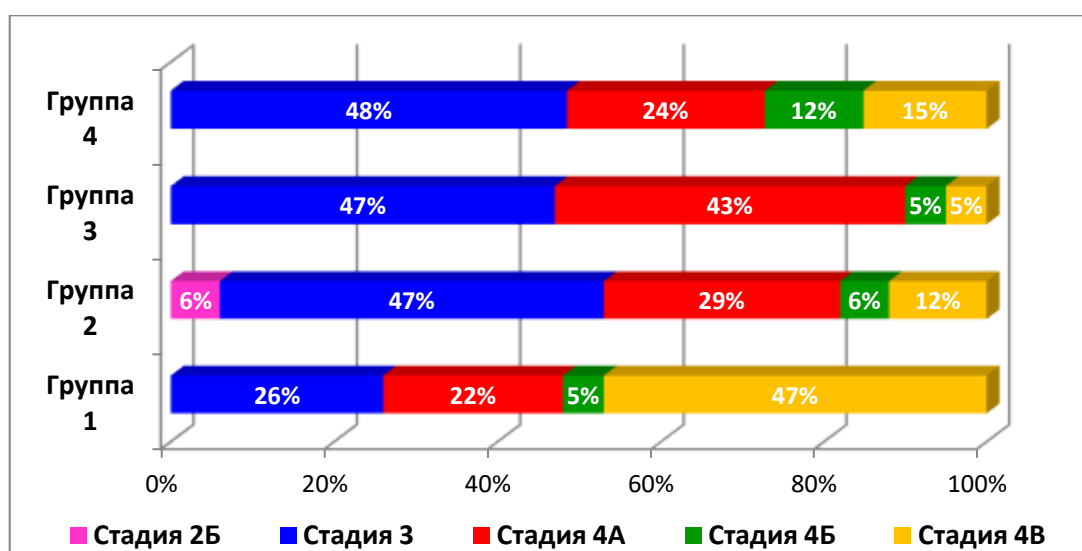


Рис. 6. Частота встречаемости различных стадий ВИЧ-инфекции в группах исследования

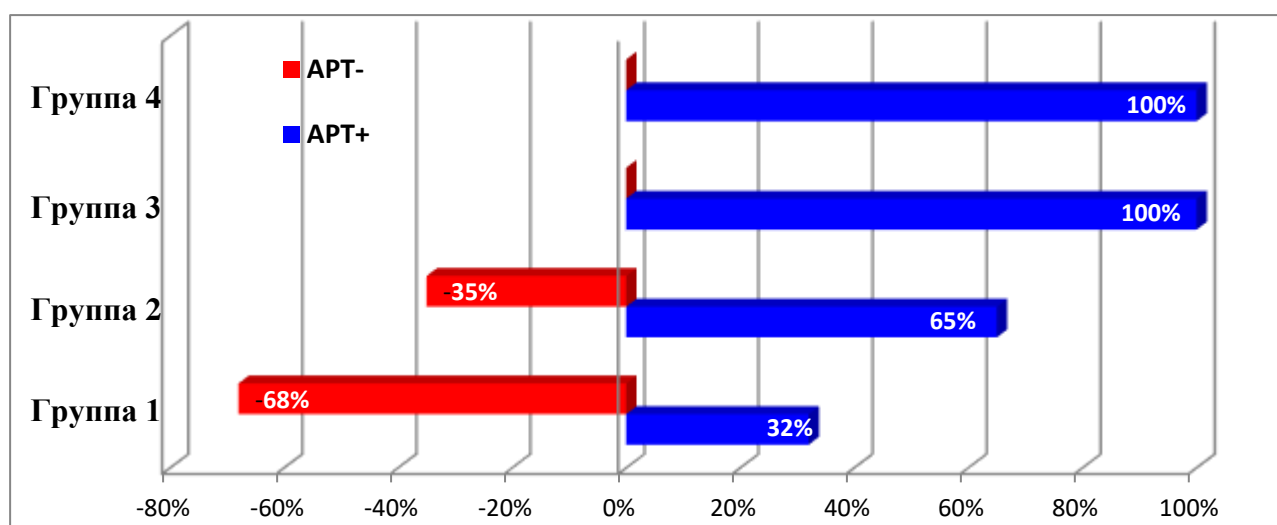


Рис. 7. Соотношение женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС, получавших и не получавших антиретровирусную терапию во время беременности в разных группах исследования

Отмечены межгрупповые различия в отношении приема женщинами в ходе беременности антиретровирусной терапии (рисунок 7). Наиболее опасная для ребенка ситуация отмечена в группах 1 и 2, где дети оказались инфицированными либо ВИЧ и ВГС (группа 1), либо только ВИЧ (группа 3) из-за низкой приверженности, соответственно, 68% и 35% беременных женщин лечению антиретровирусными препаратами.

На следующем этапе выявлялись особенности различных признаков хронического гепатита С в группах исследования, результаты определения которых представлены в таблице 6 и на рисунке 8.

При анализе массива данных по течению вирусного гепатита С у беременных женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС, наличие достоверных межгрупповых различий было установлено только для такого признака как фаза ВГС-инфекции.

Таблица 6. Особенности хронического гепатита С у женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС и входящих в группы исследования

Признаки хронического гепатита С		Группа 1 n=19, чел. (%)	Группа 2 n=17, чел. (%)	Группа 3 n=19, чел. (%)	Группа 4 n=25, чел. (%)	ONE WAY ANOVA
Генотип ВГС	1	15 чел. (79%)	9 чел. (53%)	10 чел. (53%)	10 чел. (40%)	F = 1,872 p = 0,140
	2		1 чел. (6%)	-	1 чел. (4%)	
	3	4 чел. (21%)	7 чел. (41%)	8 чел. (42%)	14 чел. (56%)	
	4	-	-	1 чел. (5%)	-	
Фаза вирусного гепатита С	Фаза репликации	13 чел. (68%)	5 чел. (29%)	7 чел. (37%)	3 чел. (12%)	F = 6,041 p = 0,001*
	Фаза интеграции	6 чел. (32%)	12 чел. (71%)	12 чел. (63%)	22 чел. (88%)	
F – критерий Фишер дисперсии данных по группам исследования, p – вероятность межгрупповых различий по критерию Фишера, * достоверность различий при p<0,05						

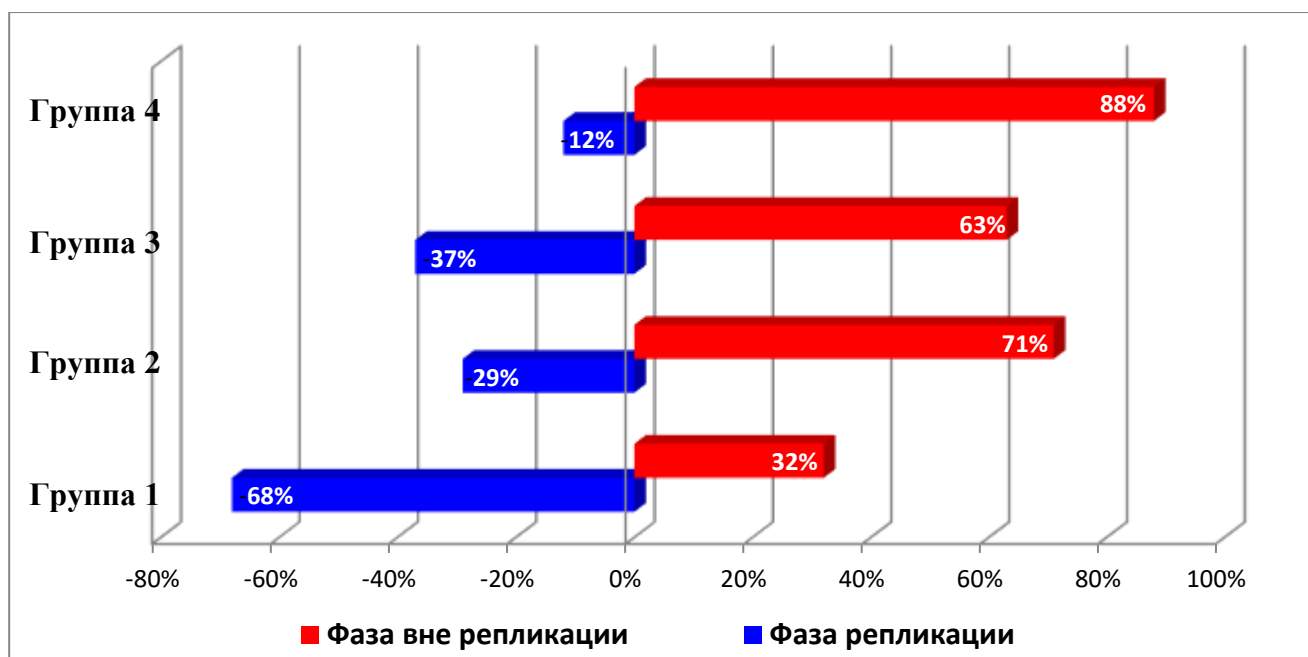


Рис. 8. Соотношение женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС на разных фазах вирусного гепатита С в различных группах исследования

Как следует из таблицы и рисунка, наименее благоприятная ситуация отмечена в группе 1, в которой на долю женщин с хроническим гепатитом С в фазе репликации приходилось 68% случаев. В 1,8 раза реже фаза репликации была зарегистрирована в группе 3 (перинатальное инфицирование детей ВГС), еще реже в группе 2, а в группе 4, в которой у детей перинатального инфицирования не происходило, число женщин с вирусным гепатитом С в фазе репликации было минимальным – 12%.

Также течение ВГС у матерей в группах характеризуется образованием фиброза печени различной степени. У женщин в группе 1 отмечалось более прогрессивное течение ХВГС, а именно фиброза печени по шкале METAVIR, так степень фиброза F0 наблюдалась в 20,0% случаев, F1- в 40,0% случаев, F3 в 20,0% случаев, F4 - в 20,0% случаев (рисунок 9).

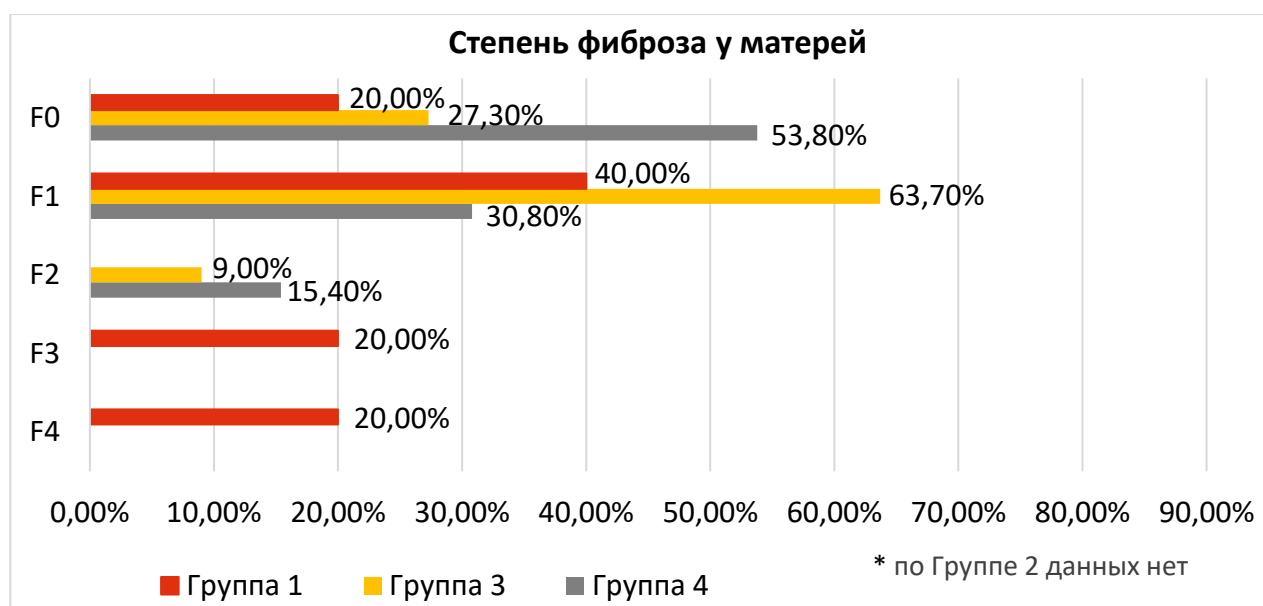


Рис. 9. Степень фиброза печени у матерей, включенных в исследование по группам

Течение ВГС у матерей в группах 3 и 4 было менее прогрессивное, что демонстрирует отсутствие протективной роли варианта течения ВГС-инфекции в перинатальной передаче вируса гепатита С в моно-варианте: у женщин в Группе 3 отмечалась степень фиброза F0 в 27,3% случаев, F1- в 63,7% случаев, а у женщин в Группе 4 отмечалась степень фиброза F0 в 53,8 % случаев, F1- в 30,8% случаев. Статистически значимых различий между группами по показателям фиброза печени установлено не было.

Было выявлено, что особенности течения ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных женщин не влияли на риск перинатальной передачи ВГС и на течение ВИЧ-инфекции во время беременности.

Существование факта влияния ВИЧ на ухудшение течения ВГС, а именно, нарастание фиброза печени до F4 по шкале METAVIR у 20,0 % беременных - позволил произвести вариацию алгоритма тактики ведения беременных. Отсутствие приема АРТ, усугубление течения ВИЧ-инфекции (от субклинической стадии до стадии вторичных заболеваний), определение вирусной нагрузки на уровне РНК ВИЧ выше 1000 коп/мл в крови и снижение иммунного статуса (уровня CD4 Т-лимфоцитов) у беременной, являются

показаниями к количественному определению вирусной нагрузки ВГС и мониторингу фиброза печени во II и III триместрах беременности (рисунок 10).

При проведении исследования была выявлена тенденция к синергичному влиянию изучаемых вирусов, а конкретно, высокий процент случаев увеличения фиброза печени до F4 на фоне определяемой ВН ВИЧ и низкой приверженности к АРТ.

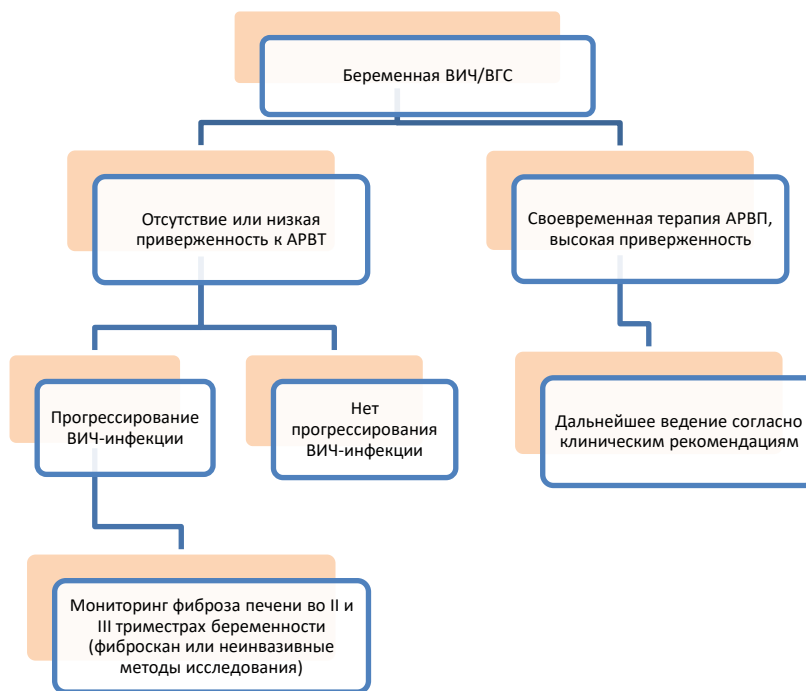


Рис. 10. Модифицированный алгоритм ведения беременных с ВИЧ/ВГС коинфекцией

В таблице 7 и на рисунке 11 показаны результаты анализа особенностей течения беременности у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС, вошедших в разные группы исследования.

Было установлено, что среди всех рассмотренных признаков неблагоприятного течения беременности и родов достоверные различия по группам исследования были получены для преждевременных родов. Как подтверждает рисунок 11, по частоте развития преждевременных родов группа 2 (у ребенка ВИЧ) в значительной степени (в 2- 6,6 раза) опережает остальные группы. Группа 1 (у ребенка ВИЧ и ВГС) по этому признаку занимает второй место (в 3 раза чаще, чем в остальных группах).

Таблица 7. Особенности течения беременности и родов у женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС и входящих в группы исследования

Признаки течения гестационного процесса		Группа 1 n=19, чел. (%)	Группа 2 n=17, чел. (%)	Группа 3 n=19, чел. (%)	Группа 4 n=25, чел. (%)	ONE WAY ANOVA
Угроза прерывания беременности	есть	2 чел. (10%)	3 чел. (18%)	8 чел. (42%)	7 чел. (28%)	F = 1,943 p = 0,130
	нет	17 чел. (90%)	14 чел. (82%)	11 чел. (58%)	18 чел. (72%)	
Преждевременные роды	есть	5 чел. (26%)	9 чел. (53%)	2 чел. (10%)	2 чел. (8%)	F = 5,267 p = 0,002*
	нет	14 чел. (74%)	12 чел. (47%)	17 чел. (90%)	23 чел. (92%)	
Инвазивные мероприятия во время родов (эпизиотомия, разрывы и др.)	есть	-	-	3 чел. (16%)	1 чел. (4%)	F = 2,279 p = 0,086
	нет	19 чел. (100%)	17 чел. (100%)	16 чел. (84%)	24 чел. (96%)	
Длительный безводный промежуток (более 6 часов)	есть	1 чел. (5%)	1 чел. (6%)	-	3 чел. (12%)	F = 0,889 p = 0,451
	нет	18 чел. (95%)	16 чел. (94%)	19 чел. (100%)	22 чел. (88%)	

F – критерий Фишер дисперсии данных по группам исследования,
p – вероятность межгрупповых различий по критерию Фишера,
* достоверность различий при p<0,05

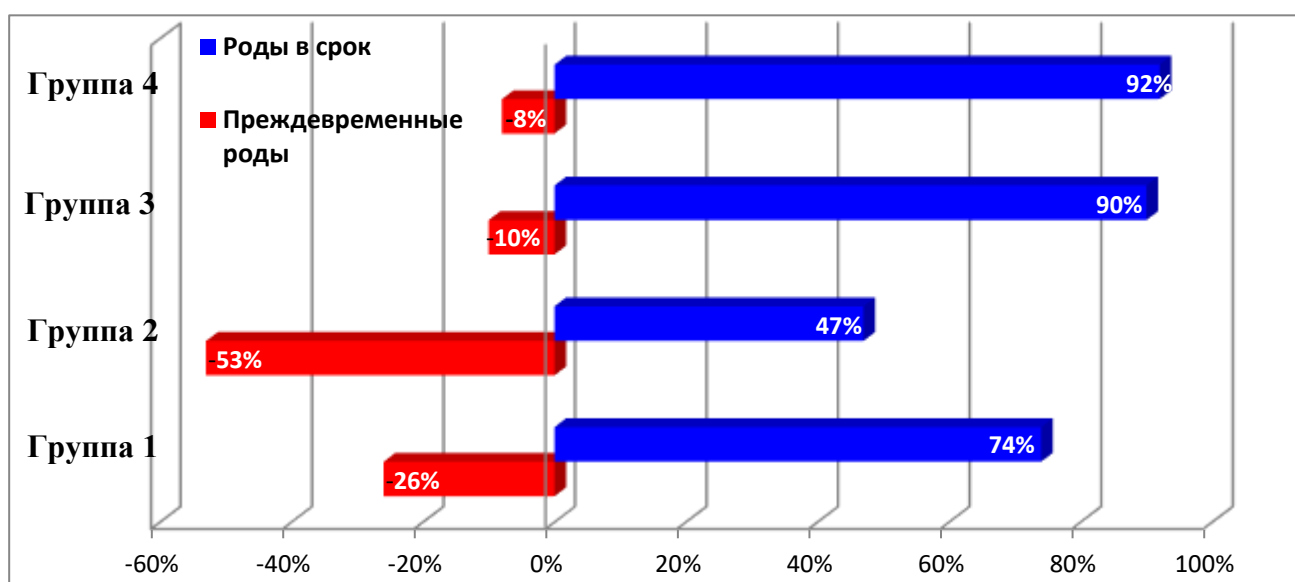


Рис. 11. Соотношение женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС по развитию преждевременных родов в различных группах исследования

Таким образом данный раздел исследований показал, что по течению коинфекции ВИЧ/ВГС и гестационного процесса у беременных женщин выявлены следующие особенности:

- для женщин группы 1 с перинатальным инфицированием ребенка ВИЧ/ВГС характерны преобладание стадий ВИЧ 4Б-4В, слабая приверженность антиретровирусной терапии, преобладание фазы репликации вирусного гепатита С;
- для женщин группы 2 с перинатальным инфицированием ребенка ВИЧ характерны ослабление приверженности антиретровирусной терапии, преждевременные роды;
- для женщин группы 3 с перинатальным инфицированием ребенка ВГС характерны преобладание стадий ВИЧ 4А-4В, повышенная частота встречаемости фазы репликации вирусного гепатита С;
- для женщин группы 4 с отсутствием перинатального инфицирования ВИЧ и ВГС характерны преобладание возрастной группы старше 30 лет, повышенная встречаемость самопроизвольных выкидышей в анамнезе.

3.3. Особенности состояния ребенка при рождении матерью с коинфекцией ВИЧ/ВГС в группах исследования

В каждой из 4-х групп исследования дети, рожденные от матерей с коинфекцией ВИЧ/ВГС, принципиально отличались по фактору перинатального инфицирования: в группе 1 – ВИЧ/ВГС, в группе 2 – ВИЧ, в группе 3 – ВГС, в группе 4 указанные вирусы при рождении не определялись.

Состояние ребенка при рождении характеризовалось определенными параметрами, анализ которых по группам исследования представлен в таблицах 8-9 и на рисунке 12.

Как следует из таблицы 8, антропометрические данные в группах 1 и 2, в которых новорожденные были инфицированы ВИЧ в сочетании и без ВГС,

достоверно снижены по сравнению с группой 4, в которой дети не были перинатально инфицированы.

Таблица 8. Особенности антропометрических данных детей, рожденных матерями с коинфекцией ВИЧ/ВГС, по группам исследования

Показатели	Группа 1 n=19, чел. (%)	Группа 2 n=17, чел. (%)	Группа 3 n=19, чел. (%)	Группа 4 n=25, чел. (%)	p
Вес при рождении (г)	2671 ± 578	2416 ± 674	3092 ± 509	3143 ± 624	p ₁ = 0,018* p ₂ = 0,002* p ₃ = 0,477
Длина тела при рождении (см)	48 ± 3,51	46 ± 5,06	50 ± 2,87	51 ± 3,04	p ₁ = 0,004* p ₂ = 0,002* p ₃ = 0,437
<p>p₁ – вероятность различий по критерию Манна-Уитни между группами 1 и 4, p₂ – вероятность различий по критерию Манна-Уитни между группами 2 и 4, p₃ – вероятность различий по критерию Манна-Уитни между группами 3 и 4, * достоверность различий при p<0,05</p>					

Таблица 9. Особенности медицинского статуса детей, рожденных матерями с коинфекцией ВИЧ/ВГС, по группам исследования

Показатели		Группа 1 n=19, чел. (%)	Группа 2 n=17, чел. (%)	Группа 3 n=19, чел. (%)	Группа 4 n=25, чел. (%)	ONE WAY ANOVA
1		2	3	4	5	6
Оценка новорожден- ного по шкале Апгар	вне нормы	5 чел. (26%)	5 чел. (29%)	-	-	F = 5,396 p = 0,002*
	норма	14 чел. (74%)	12 чел. (71%)	19 чел. (100%)	25 чел. (100%)	
Внутриутроб- ная гипотрофия	есть	5 чел. (26%)	2 чел. (12%)	1 чел. (5%)	-	F = 3,183 p = 0,029*
	нет	14 чел. (74%)	15 чел. (85%)	18 чел. (95%)	25 чел. (100%)	
Перинаталь- ное пораже- ние ЦНС	есть	8 чел. (42%)	6 чел. (35%)	5 чел. (26%)	2 чел. (8%)	F = 2,616 p = 0,057
	нет	11 чел. (58%)	11 чел. (65%)	14 чел. (74%)	23 чел. (92%)	
Абстинент- ный синдром	есть	2 чел. (10%)	4 чел. (24%)	-	-	F = 3,667 p = 0,016
	нет	17 чел. (90%)	13 чел. (76%)	19 чел. (100%)	25 чел. (100%)	
Синдром гипервозбу- димости	есть	3 чел. (16%)	2 чел. (12%)	-	1 чел. (4%)	F = 1,442 p = 0,237
	нет	16 чел. (84%)	15 чел. (88%)	19 чел. (100%)	24 чел. (96%)	
1		2	3	4	5	6

Внутриутробные инфекции	есть	4 чел. (21%)	5 чел. (29%)	1 чел. (5%)	1 чел. (4%)	F = 2,632 p = 0,056
	нет	15 чел. (79%)	12 чел. (71%)	18 чел. (95%)	24 чел. (96%)	
Синдром мышечной дистрофии	есть	2 чел. (10%)	2 чел. (12%)	-	-	F = 1,752 p = 0,164
	нет	17 чел. (90%)	15 чел. (88%)	19 чел. (100%)	25 чел. (100%)	
Морфо-функциональная незрелость	есть	3 чел. (16%)	2 чел. (12%)	-	-	F = 2,077 p = 0,110
	нет	16 чел. (84%)	15 чел. (88%)	19 чел. (100%)	25 чел. (100%)	
Синдром дыхательных расстройств	есть	2 чел. (10%)	3 чел. (18%)	2 чел. (10%)	1 чел. (4%)	F = 0,688 p = 0,562
	нет	17 чел. (90%)	14 чел. (82%)	17 чел. (90%)	24 чел. (96%)	
Неврологическая симптоматика	есть	3 чел. (16%)	4 чел. (24%)	2 чел. (10%)	2 чел. (8%)	F = 0,750 p = 0,526
	нет	16 чел. (84%)	13 чел. (76%)	17 чел. (90%)	23 чел. (92%)	
Недоношенность	есть	6 чел. (32%)	9 чел. (53%)	2 чел. (10%)	2 чел. (8%)	F = 5,328 p = 0,002*
	нет	13 чел. (68%)	8 чел. (47%)	17 чел. (90%)	23 чел. (92%)	
Органическая патология	есть	2 чел. (10%)	3 чел. (18%)	1 чел. (5%)	1 чел. (4%)	F = 0,904 p = 0,443
	нет	17 чел. (90%)	14 чел. (82%)	18 чел. (95%)	24 чел. (96%)	
Анемия	есть	2 чел. (10%)	4 чел. (24%)	1 чел. (5%)	-	F = 2,587 p = 0,059
	нет	17 чел. (90%)	13 чел. (76%)	18 чел. (95%)	25 чел. (100%)	
Неонатальная желтуха	есть	-	1 чел. (6%)	-	1 чел. (4%)	F = 0,651 p = 0,585
	нет	19 чел. (100%)	16 чел. (94%)	19 чел. (100%)	24 чел. (96%)	
Задержка внутриутробного развития	есть	1 чел. (5%)	-	-	1 чел. (4%)	F = 0,566 p = 0,639
	нет	18 чел. (95%)	17 чел. (100%)	19 чел. (100%)	24 чел. (96%)	
F – критерий Фишер дисперсии данных по группам исследования, p – вероятность межгрупповых различий по критерию Фишера, * достоверность различий при p<0,05						

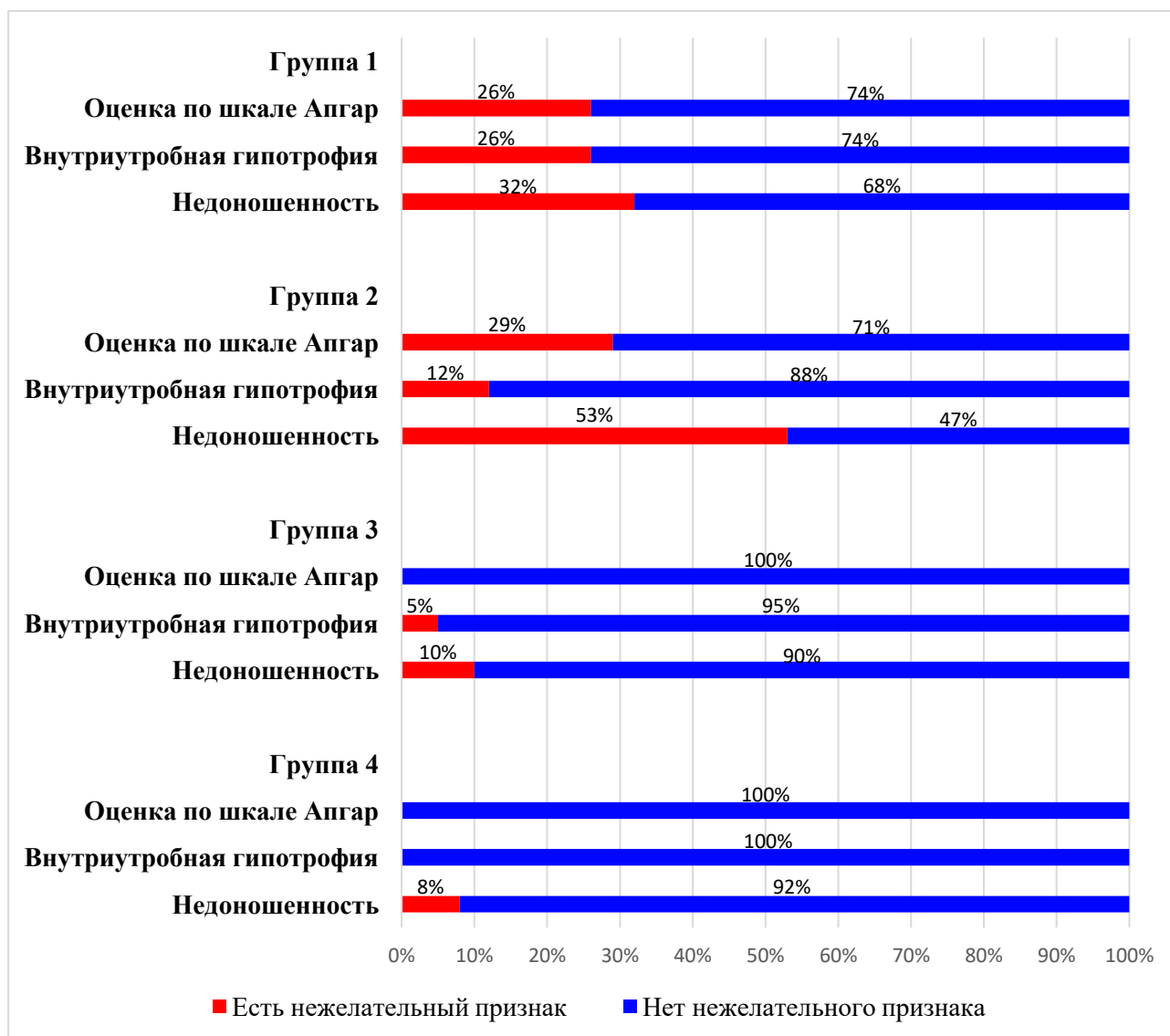


Рис. 12. Частота встречаемости соотношение женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС по развитию преждевременных родов в различных группах исследования

Вследствие проведения данного фрагмента исследований было установлено, что в случае инфицирования ВИЧ (группы 1 и 2) наряду со снижением веса и длины тела для новорожденного характерны достоверное падение баллов оценки по шкале Апгар, недоношенность примерно в 30-50% случаев, нарастание частоты встречаемости внутриутробной гипотрофии.

Таким образом, данный раздел исследований посвящен выявлению таких особенностей течения у беременных женщин коинфекции ВИЧ/ВГС, которые могли бы служить факторами риска перинатального инфицирования плода, что

достигалось сравнением групп исследования, среди которых была группа, в которой произошло инфицирование ребенка и ВИЧ и ВГС (группа 1), только ВИЧ (группа 2), только ВГС (группа 3), группой сравнения служили женщины, у которых не наблюдалось перинатального инфицирования ни одним из указанных вирусов (группа 4). Целесообразность такого исследования подтверждалась тем фактом, что на долю женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС в последние годы приходилось около 30% всех ВИЧ-инфицированных женщин, наблюдаемых в МГС СПИД.

Оценка социального статуса коинфицированных ВИЧ/ВГС беременных женщин показала, что в группе сравнения в отличие от основных групп исследования преобладали женщины старше 30 лет, замужние и трудоустроенные. В то же время примерно у половины женщин группы 4 в анамнезе отмечались самопроизвольные аборты. Поскольку по условиям инфицирования, наличию оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний состав этой группы достоверно не отличался от остальных групп исследования, логично было бы предположить наличие, в том числе, определенных генетических особенностей у женщин (или их детей) данной группы и групп, в которых наблюдалось перинатальное инфицирование ребенка.

Ретроспективное изучение характера течения ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С в группах исследования позволило установить, что для случаев перинатального инфицирования ребенка ВИЧ (группы 1 и 2) наиболее значимыми признаками было преобладание среди беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС относительно низкой приверженности антиретровирусной терапии, гипотрофия плода, а в группе 2 – еще и преждевременные роды.

Для случаев перинатального инфицирования ребенка ВГС (группы 1 и 3) в наших исследованиях было отмечено значение преобладания у беременной женщины фазы репликации вирусного гепатита С в сочетании с более высокой частотой встречаемости стадий ВИЧ-инфекции 4А-4В.

В группе 1 у беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС была отмечена совокупность большинства отмеченных факторов риска, что ассоциировалось с перинатальным инфицированием ребенка обоими вирусными возбудителями.

У детей, перинатально инфицированных ВИЧ (группы 1 и 2), отмечено снижение оценки новорожденного в баллах по шкале Апгар, рост частоты внутриутробной гипотрофии плода, недоношенности.

Оценивая в целом результаты данного раздела исследований, можно выдвинуть рабочую гипотезу, согласно которой для перинатального инфицирования плода/новорожденного могут иметь значение как фенотипические, так и генотипические признаки матери.

**Глава 4. ЛАБОРАТОРНО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН,
КОИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ/ВГС, В СООТВЕТСТВИИ
С НАЛИЧИЕМ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ
РЕБЕНКА ВИЧ И/ИЛИ ВГС**

4.1. Вирусологические особенности беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС в соответствии с наличием/отсутствием перинатального инфицирования ребенка ВИЧ и/или ВГС

В крови беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС, разделенных по группам исследования, определялась вирусная нагрузка ВИЧ в каждый из триместров беременности. Результаты этого исследования представлены в таблице 10.

Таблица 10. Особенности вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС по триместрам беременности в группах исследования

Период беременности	Медиана ВН [минимум; максимум]				p1 p2 p3 p4 p5
	Группа 1 n=19, чел. (%)	Группа 2 n=17, чел. (%)	Группа 3 n=19, чел. (%)	Группа 4 n=25, чел. (%)	
1	2	3	4	5	6
Вирусная нагрузка ВИЧ					
Первый триместр беременности	28703 [0; 66100]	8383 [0; 42689]	9257 [0; 42689]	12123 [0; 100000]	0,122 0,128 0,183 0,237 0,262
Второй триместр беременности	46251 [0; 405000]	8691 [0; 24981]	4043 [0; 24982]	3718 [0; 95500]	0,031* 0,004* 0,038* 0,734 0,462
Третий триместр беременности	31334 [0; 187265]	12913 [0; 78385]	7288 [0; 65500]	2431 [0; 42628]	0,019* 0,184 0,860 0,259 0,102

1	2	3	4	5	6
Вирусная нагрузка ВГС					
Первый триместр беременности	674723 [34769; 1921400]	537292 [34769; 1953031]	1257118 [118808; 31128463]	43431 [0; 404403]	0,008* 0,005* 0,003* 0,856 0,275
Второй триместр беременности	337046 [0; 1237483]	102943 [20658; 1963169]	1325537 [34; 5162538]	307015 [0; 963169]	0,746 0,612 0,018* 0,998 0,039*
Третий триместр беременности	473829 [0; 1299463]	223050 [0; 326455]	1273529 [0; 7155874]	33838 [0; 262316]	0,029* 0,025* <0,001* 0,539 0,330
<p> p_1 – вероятность различий по критерию Манна-Уитни между группами 4 и 1, p_2 – вероятность различий по критерию Манна-Уитни между группами 4 и 2, p_3 – вероятность различий по критерию Манна-Уитни между группами 4 и 3, p_4 – вероятность различий по критерию Манна-Уитни между группами 1 и 2, p_5 – вероятность различий по критерию Манна-Уитни между группами 1 и 3, * достоверность различий при $p < 0,05$ </p>					

Как показывают данные таблицы, вирусная нагрузка ВИЧ или ВГС у беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС в принципе может иметь прогностическое значение, которое проявлялось по-разному у каждого вируса и зависело от триместра беременности.

Вирусная нагрузка ВИЧ во втором триместре беременности выявляла достоверные различия этого показателя в группах, в которых ребенок был перинатально инфицирован ВИЧ, ВГС или обоими вирусами (группы 1-3), от группы 4, в которой вертикальной передачи вирусов от матери не происходило. Это позволяет предполагать, что, используя показатели вирусной нагрузки ВИЧ во втором триместре беременности у женщины, коинфицированной ВИЧ/ВГС, можно определить риск инфицирования будущего ребенка.

Для проверки этого предположения в группах исследования во втором триместре беременности определялись 95% доверительный интервалы вирусной нагрузки ВИЧ и устанавливалось их прогностическое значение с помощью ROC-анализа (рисунок 13).

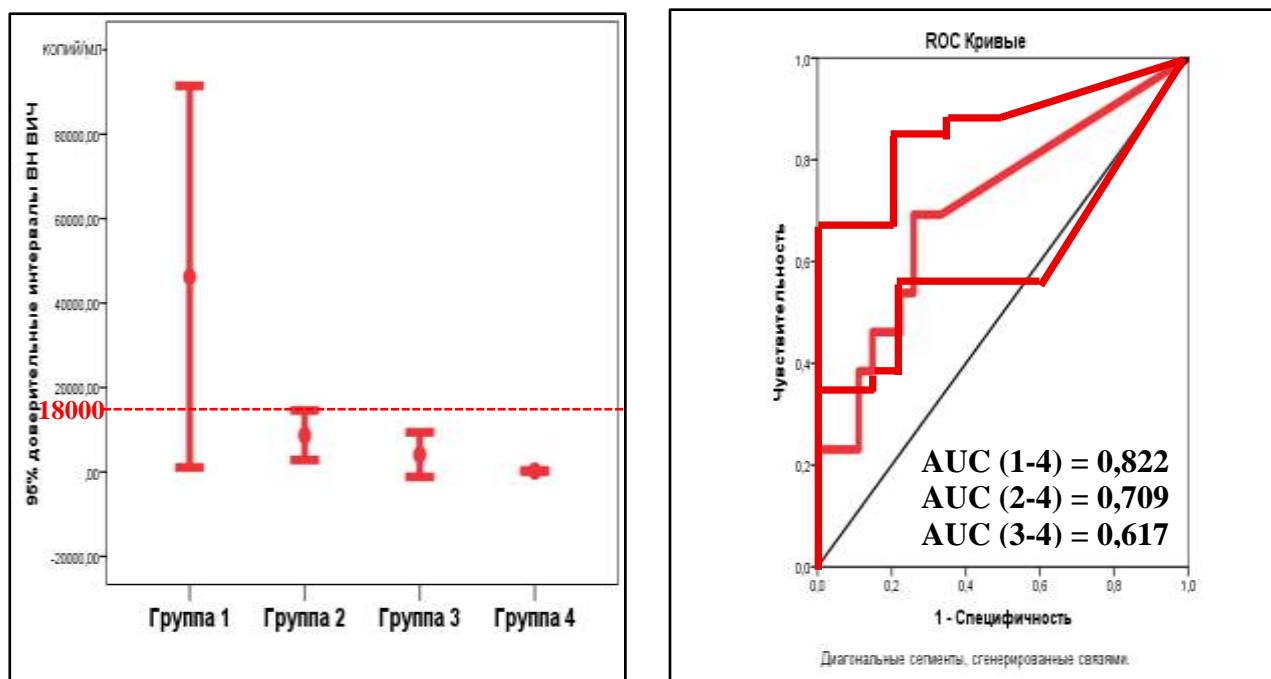


Рис. 13. 95% доверительные интервалы вирусной нагрузки ВИЧ и ROC-кривая прогностической значимости теста у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС во втором триместре беременности по группам исследования

При выполнении ROC-анализа осуществлялось построение ROC-кривой, отражающей состояние линейной регрессии между чувствительностью и специфичностью диагностического теста. Количественным критерием оценки в этих случаях служила площадь под ROC-кривой – AUC (Area Under the Curve): при значениях $AUC < 0,6$ диагностический тест не является прогностически значимым, в интервале значений $AUC 0,6-0,75$ его прогностическая значимость оценивается как умеренная, $>0,75$ как высокая, $>0,85$ как очень высокая [57].

Как показывает рисунок 13, количественным критерием разграничения 95% доверительных интервалов вирусной нагрузки ВИЧ в крови во втором триместре беременности служит величина 18000 копий/мл, которая, судя по графику, показывает, что более высокие значения характерны для вариантов перинатального инфицирования плода, наблюдаемого в группе 1. Для группы 1 при сравнении с группой 4 прогностическая значимость теста оценивается как очень высокая, поскольку при ROC-анализе величина площади под ROC-кривой (AUC) составляет 0,822. Группы 2 и 3 обладают только умеренным прогностическим значением (AUC 0,617-0,709).

Таким образом, вирусная нагрузка ВИЧ выше 18000 копий/мл во втором триместре беременности у женщины, коинфицированной ВИЧ/ВГС, свидетельствует о наличии риска перинатального инфицирования плода ВИЧ с очень высокой прогностической значимостью.

Вирусная нагрузка ВГС, по данным таблицы 10, также выявляла межгрупповые различия по вероятности перинатального инфицирования ребенка у женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС.

В первом триместре вирусная нагрузка ВГС в группах перинатального инфицирования ребенка (группы 1 и 3) была достоверно выше, чем в группе 4, в которой инфицирования ребенка не происходило. При этом различий между группами инфицирования установлено не было.

Во втором триместре достоверные отличия по вирусной нагрузке ВГС от данных группы 4 регистрировались только в группе 3, в которой ребенок был перинатально инфицирован ВГС. Эта же группа 3 значимо (в сторону более высоких величин) отличалась от группы 1, в которой ребенок оказался перинатально инфицированным и ВГС и ВИЧ.

В третьем триместре группы результаты сравнения были аналогичны данным, полученным в первом триместре беременности.

Далее определялось прогностическое значение полученных результатов по каждому триместру беременности у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС.

В первом триместре беременности, как показано в таблице 10 и на рисунке 14, 95%-ные доверительные интервалы вирусной нагрузки ВГС в значительной степени перекрывают друг друга, хотя и отличаются диапазонами колебаний значений. Несмотря на наличие достоверных различий по этому признаку, прогностического значения отличия группы 4, в которой перинатального инфицирования ребенка не происходило, не отмечено. Это следует из ROC-анализа, согласно которому высокие значения вирусной нагрузки ВГС, как правило, ассоциированы с возможностью перинатального инфицирования ребенка ВГС ($AUC = 0,889$) только в диапазоне выше 350000 копий/мл и только в группе 3, поскольку в остальных случаях $AUC < 0,75$.

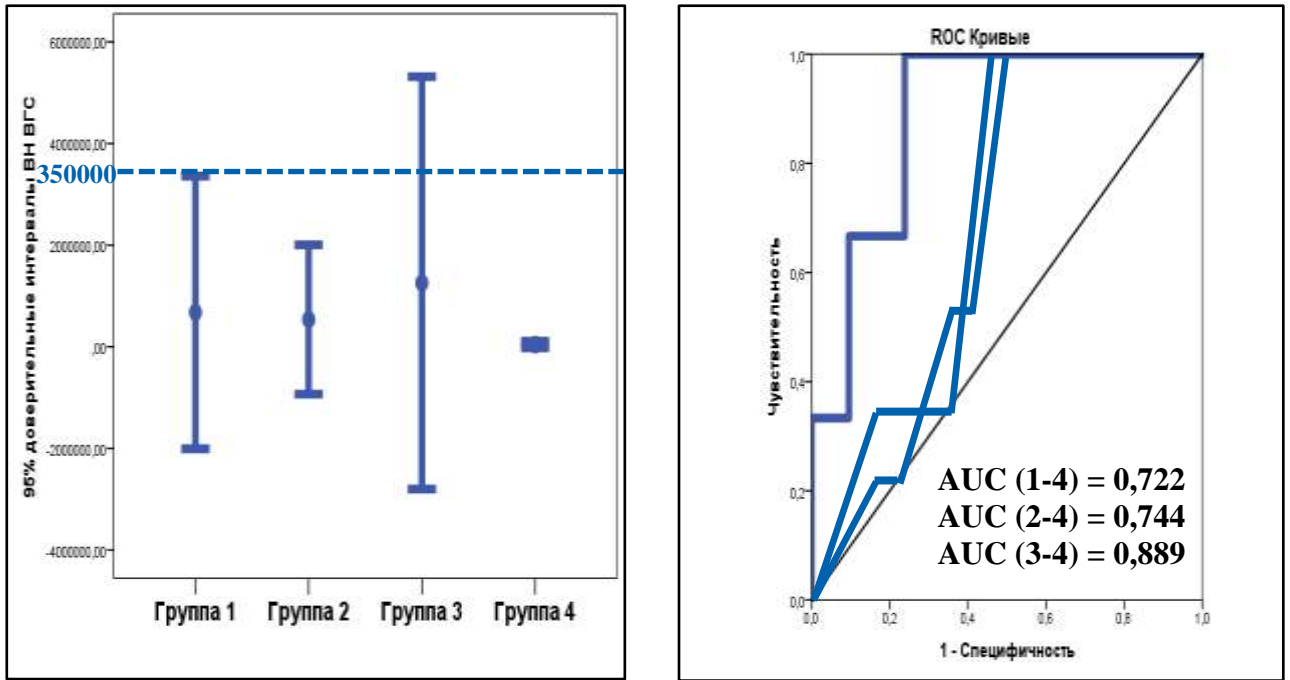


Рис. 14. 95% доверительные интервалы вирусной нагрузки ВГС и ROC-кривая прогностической значимости теста у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС в первом триместре беременности по группам исследования

Таким образом, в первом триместре определение особенностей групп исследования среди женщин, инфицированных ВИЧ/ВГС, по вирусной нагрузке ВГС ограничено только высокими значениями в группе 3.

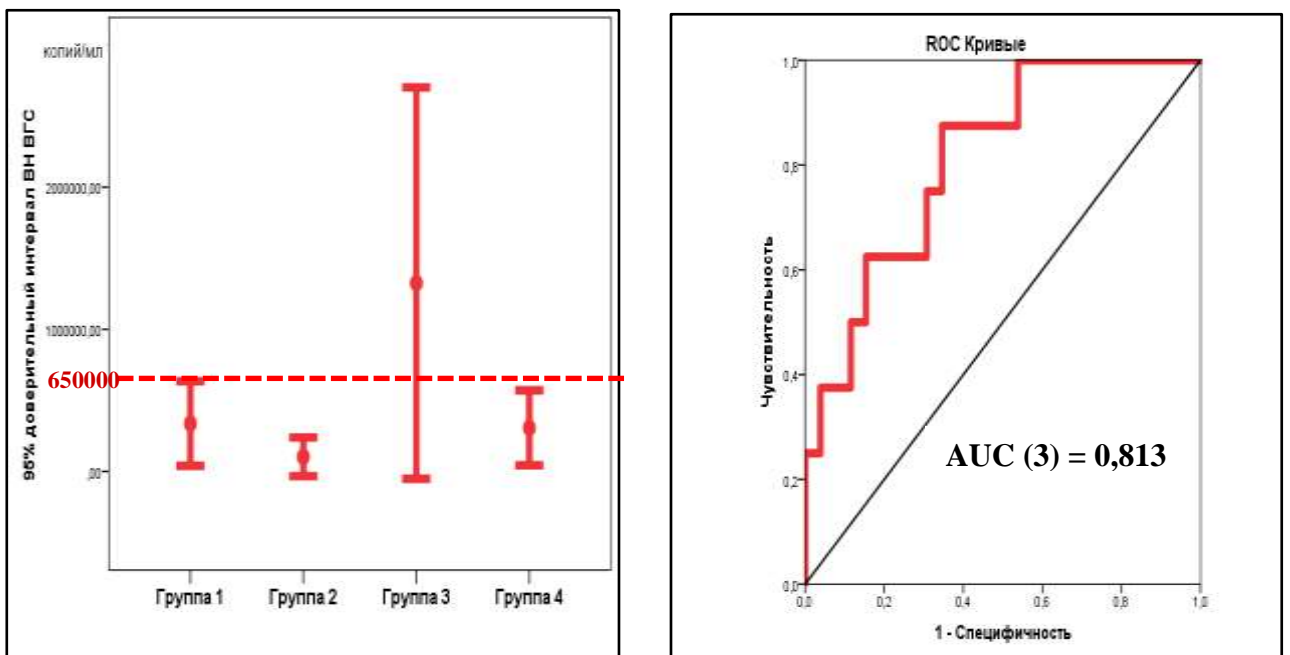


Рис. 15. 95% доверительные интервалы вирусной нагрузки ВГС и ROC-кривая прогностической значимости теста у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС во втором триместре беременности по группам исследования

Во втором триместре беременности, как следует из таблицы 10 и рисунка 15, на достоверном уровне и с точки зрения прогностического значения по вирусной нагрузке ВГС выявляются особенности группы 3, в которой ребенок перинатально инфицируется этим вирусом. В этом случае при вирусной нагрузке ВГС выше 650000 копий/мл можно с очень высокой прогностической значимостью ($AUC = 0,813$) утверждать, что существует риск инфицирования ребенка вирусом гепатита С.

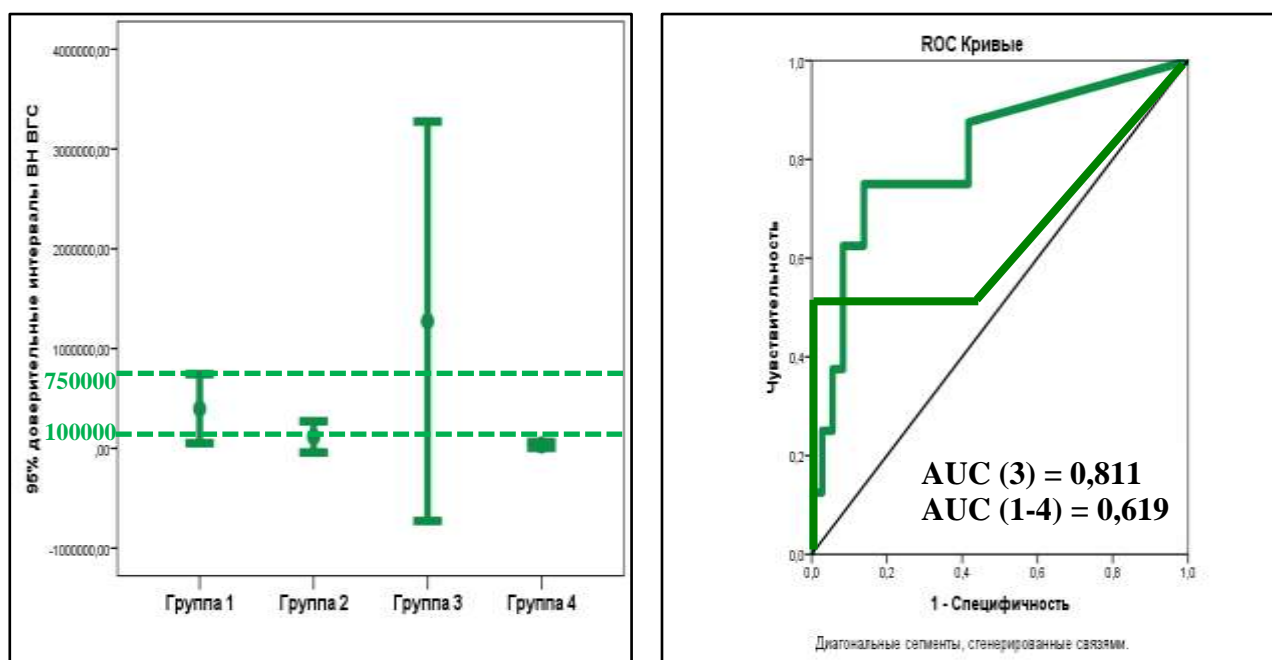


Рис. 16. 95% доверительные интервалы вирусной нагрузки ВГС и ROC-кривая прогностической значимости теста у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС во третьем триместре беременности по группам исследования

В третьем триместре (таблица 10, рисунок 16) остается очень высоко прогностически значимой ($AUC = 0,811$) вирусная нагрузка ВГС в группе 3 при величине выше 750000 копий/мл. Проявляет прогностическую значимость этот показатель при величине от 100000 до 750000 копий/мл и в группе 1, но эта значимость оценивается только как умеренная ($AUC = 0,619$).

Иными словами, вирусная нагрузка ВГС информативна с прогностической точки зрения только в группе 3 у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС при значениях >650000 копий/мл во втором триместре беременности и >750000 копий/мл в третьем триместре.

4.2. Иммунологические особенности беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС в соответствии с наличием/отсутствием перинатального инфицирования ребенка ВИЧ и/или ВГС

Для характеристики иммунологических данных в крови беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС, разделенных по группам исследования, определялось содержание (процентное и абсолютное) Т-хелперов (CD3+CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), а также рассчитывался иммунорегуляторный индекс (ИРИ) как соотношение CD3+CD4+/CD3+CD8+. Результаты анализа представлены в таблице 11.

Таблица 11. Особенности показателей иммунограмм у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС по триместрам беременности в группах исследования

Иммунологические показатели	Медиана [минимум; максимум]				p1 p2 p3 p4 p5
	Группа 1 n=19, чел. (%)	Группа 2 n=17, чел. (%)	Группа 3 n=19, чел. (%)	Группа 4 n=25, чел. (%)	
1	2	3	4	5	6
Первый триместр беременности					
Т-хелперы CD3+CD4+ %	31 [23; 36]	26 [13; 28]	27 [15; 37]	23 [4; 45]	0,575 0,895 0,539 0,249 0,813
Т-хелперы CD3+CD4+ абс.	331 [210; 463]	405 [147; 410]	363 [50; 641]	436 [51; 924]	0,352 0,511 0,390 0,730 0,661
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+ %	48 [38; 63]	46 [38; 67]	44 [21; 63]	47 [30; 76]	0,936 0,988 0,171 0,988 0,208
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+ абс.	539 [435; 694]	694 [660; 751]	580 [69; 1081]	849 [470; 2157]	0,006* 0,827 0,038* 0,128 0,437
Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD3+CD4+/CD3+CD8+	0,57 [0,48; 0,70]	0,61 [0,19; 0,68]	0,62 [0,38; 1,05]	0,42 [5; 150]	0,338 0,930 0,181 0,644 0,478

1	2	3	4	5	6
Второй триместр беременности					
Т-хелперы CD3+CD4+ %	22 [9; 27]	13 [8; 28]	30 [21; 38]	28 [11; 39]	0,018* 0,003* 0,244 0,442 0,001*
Т-хелперы CD3+CD4+ абс.	387 [98; 422]	285 [147; 405]	416 [174; 618]	522 [184; 899]	0,065 0,003* 0,034* 0,661 0,225
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+ %	58 [47; 61]	67 [46; 81]	44 [35; 64]	46 [32; 58]	0,008* 0,002* 0,112 0,323 0,003*
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+ абс.	938 [581; 1073]	751 [660; 2882]	532 [360; 1426]	802 [495; 1373]	0,279 0,953 <0,001* 0,742 0,002*
Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD3+CD4+/CD3+CD8+	0,36 [0,16; 0,54]	0,19 [0,10; 0,61]	0,78 [0,41; 0,98]	0,59 [0,24; 1,15]	0,008* 0,003* 0,026* 0,661 <0,001*
Третий триместр беременности					
Т-хелперы CD3+CD4+ %	12 [11; 20]	30 [23; 30]	31 [8; 36]	32 [5; 48]	0,001* 0,562 0,726 0,004* 0,001*
Т-хелперы CD3+CD4+ абс.	163 [146; 358]	612 [437; 612]	402 [47; 937]	620 [74; 1137]	0,003* 0,745 0,020* 0,004* 0,018*
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+ %	48 [46; 51]	48 [48; 55]	39 [10; 55]	42 [30; 67]	0,041* 0,076 0,037* 0,861 0,002*
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+ абс.	625 [523; 860]	751 [660; 2882]	394 [59; 1730]	709 [447; 1815]	0,330 0,021* <0,001* 0,016* 0,008*

1	2	3	4	5	6
Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD3+CD4+/CD3+CD8+	0,28 [0,26; 0,42]	0,62 [0,42; 0,65]	0,80 [0,54; 1,16]	0,74 [0,07; 1,52]	0,002* 0,199 0,264 0,007* <0,001*
<p>p_1 – вероятность различий по критерию Манна-Уитни между группами 4 и 1, p_2 – вероятность различий по критерию Манна-Уитни между группами 4 и 2, p_3 – вероятность различий по критерию Манна-Уитни между группами 4 и 3, p_4 – вероятность различий по критерию Манна-Уитни между группами 1 и 2, p_5 – вероятность различий по критерию Манна-Уитни между группами 1 и 3, * достоверность различий при $p < 0,05$</p>					

Как следует из таблицы, существуют иммунологические достоверные различия между группами женщин с коинфекцией ВИЧ и ВГС в разные trimestры беременности, для интерпретации и оценки которых для каждого информативного показателя рассчитывались 95%-ные доверительные интервалы показателей и проводился ROC-анализ (рисунки 17-23).

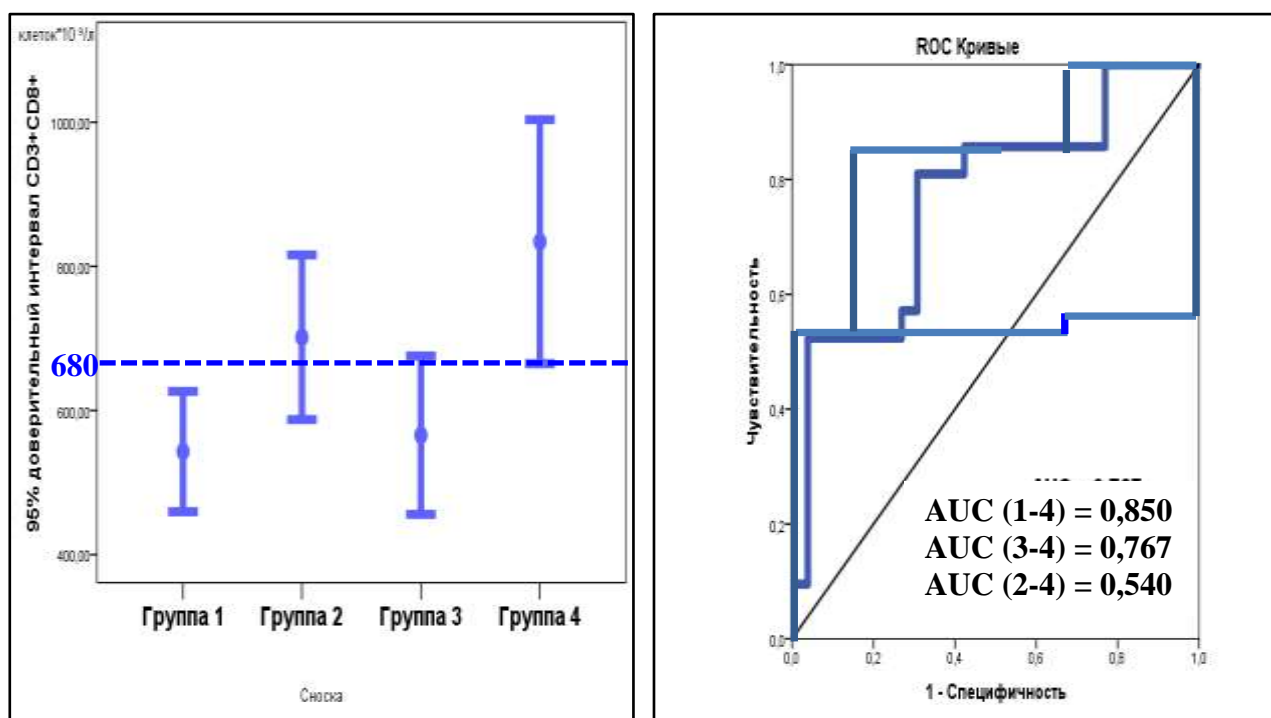


Рис. 17. 95% доверительные интервалы абсолютного числа цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) в крови и ROC-кривая прогностической значимости теста у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС в первом триместре беременности по группам исследования

В первом триместре, как следует из таблицы 11 и рисунка 17, достоверность межгрупповых различий у женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС, демонстрирует только один показатель – абсолютное число цитотоксических Т-лимфоцитов в крови. Как видно из диапазонов 95%-ных доверительных интервалов названного показателя, его значения в разных группах перекрывают друг друга, при этом наиболее высокие значения в содержании этих клеток, являющихся ключевой субпопуляцией Т-клеток, участвующей в элиминации вирусных возбудителей, отмечены для группы 4, в которой перинатального инфицирования ребенка не происходило. Группа 4 имела самое высокое прогностическое значение при сравнении с группой 1 (AUC = 0,850) и 3 (AUC = 0,767), для которых характерно перинатальное инфицирование ребенка ВГС, в том числе в сочетании с ВИЧ, как в группе 1. Однако с группой 2 она дифференцирована быть не может (AUC = 0,540), что затрудняет прогнозирование риска перинатального инфицирования ребенка ВИЧ в этом случае.

Во втором триместре все проанализированные иммунологические показатели демонстрировали статистически достоверные отклонения.

Как наглядно показывает рисунок 18, Т-хелперы в зависимости от того, относительные или абсолютные значения подвергались анализу, показывали во втором триместре беременности во многом схожие тенденции по содержанию в крови женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС в разных группах исследования. Так, в группе 4 данные по относительным значениям этого показателя четко выявляли различия с группами 1 и 2, в которых дети подвергались перинатальному инфицированию ВИЧ и в которых содержание Т-хелперов было достоверно ниже (<25%), а AUC составляла 0,811. В то же время процентное содержание Т-хелперов в группах 3 и 4 различалось мало и не было прогностически значимым (AUC = 0,539). Что касается абсолютного содержания Т-хелперов в крови коинфицированных женщин, то в этом случае особенности группы 4 были отмечены по отношению ко всем остальным группам, но прогностическая значимость такого теста была умеренной (AUC = 0,728).

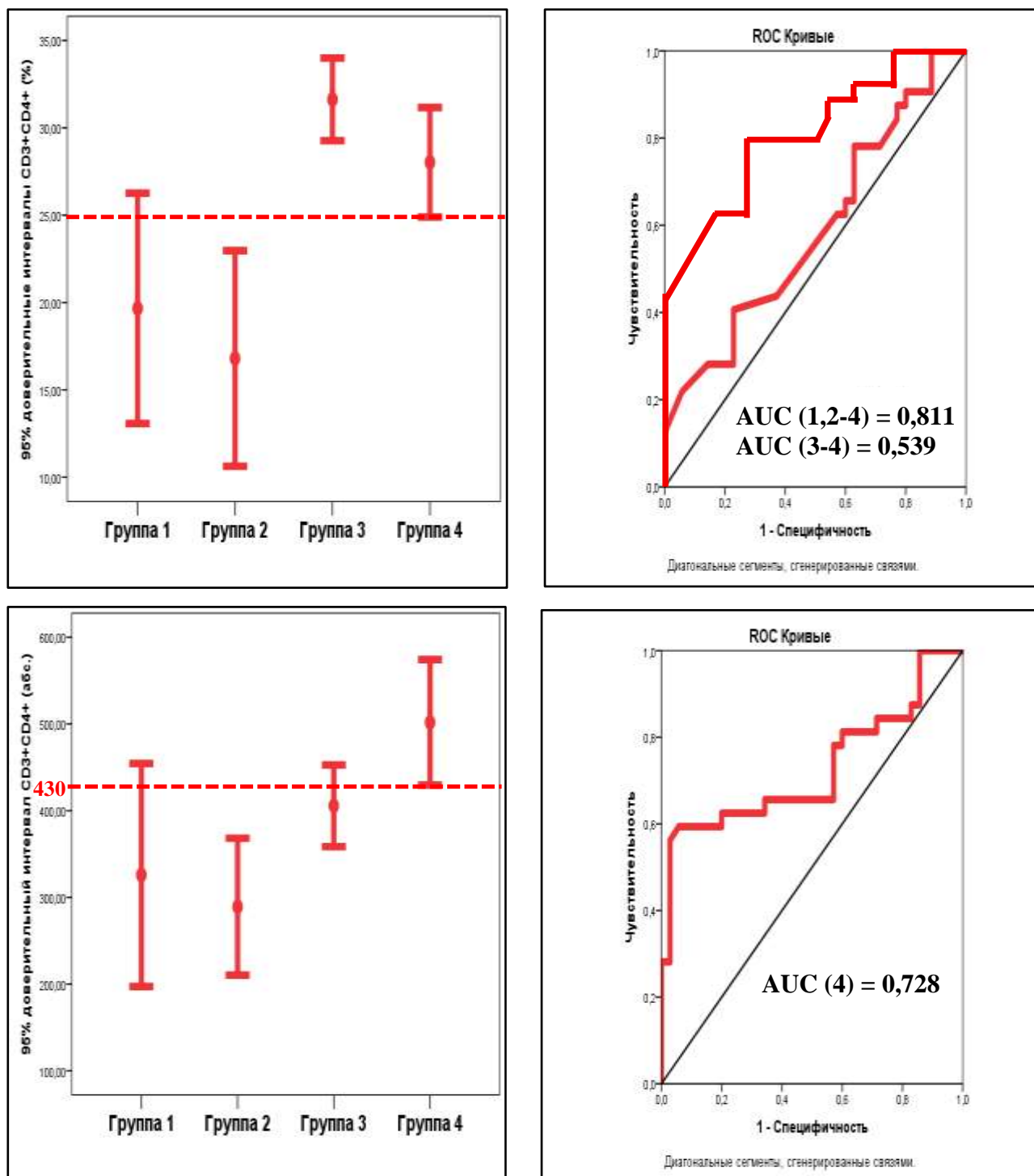


Рис. 18. 95% доверительные интервалы относительного и абсолютного числа Т-хелперов (CD3+CD4+) в крови и ROC-кривые прогностической значимости теста у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС во втором триместре беременности по группам исследования

Как следует из рисунка 19, относительные значения цитотоксических Т-лимфоцитов при значениях выше 50% с очень высоким прогностическим значением ($AUC = 0,804$) свидетельствовали о перинатальном инфицировании ВИЧ (принадлежность к группам 1 и 2), в то же время группа 4, в которой

ребенок у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС перинатальному инфицированию не подвергался, при сравнении с группой 3 (ребенок перинатально инфицировался ВГС) прогностической значимостью не обладала ($AUC = 0,163$).

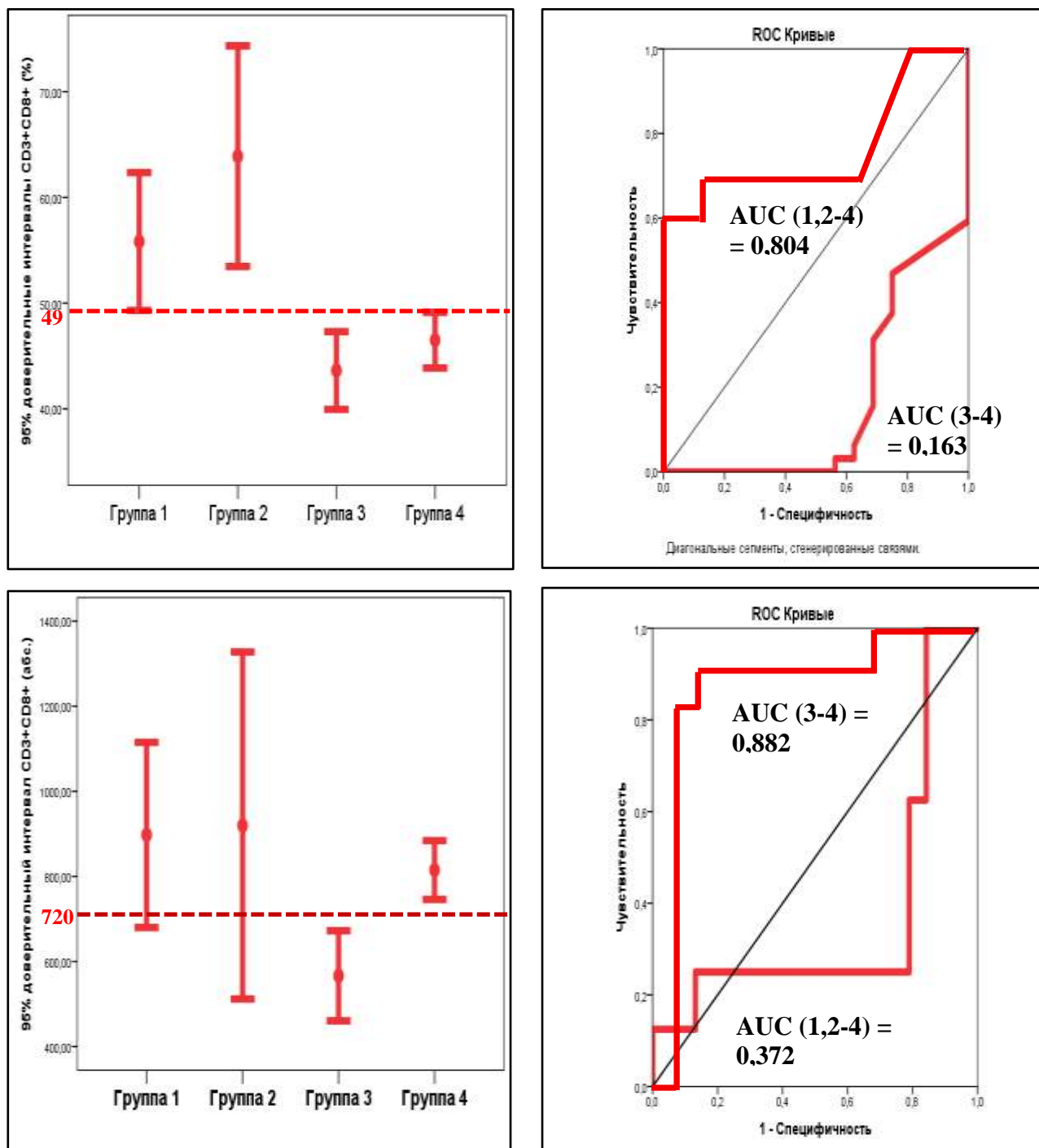


Рис. 19. 95% доверительные интервалы относительного и абсолютного числа цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) в крови и ROC-кривые прогностической значимости теста у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС во втором триместре беременности по группам исследования

Абсолютные значения содержания цитотоксических Т-лимфоцитов в крови женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС во втором триместре беременности, наоборот, не имели прогностического значения при сравнении группы 4 с группами 1 и 2 ($AUC = 0,372$), но при сравнении с группой 3 (перинатальное инфицирование ребенка ВГС) прогностическое значение теста при значениях ниже 720 клеток $\times 10^9/\text{л}$ возрастало до очень высокого ($AUC = 0,882$).

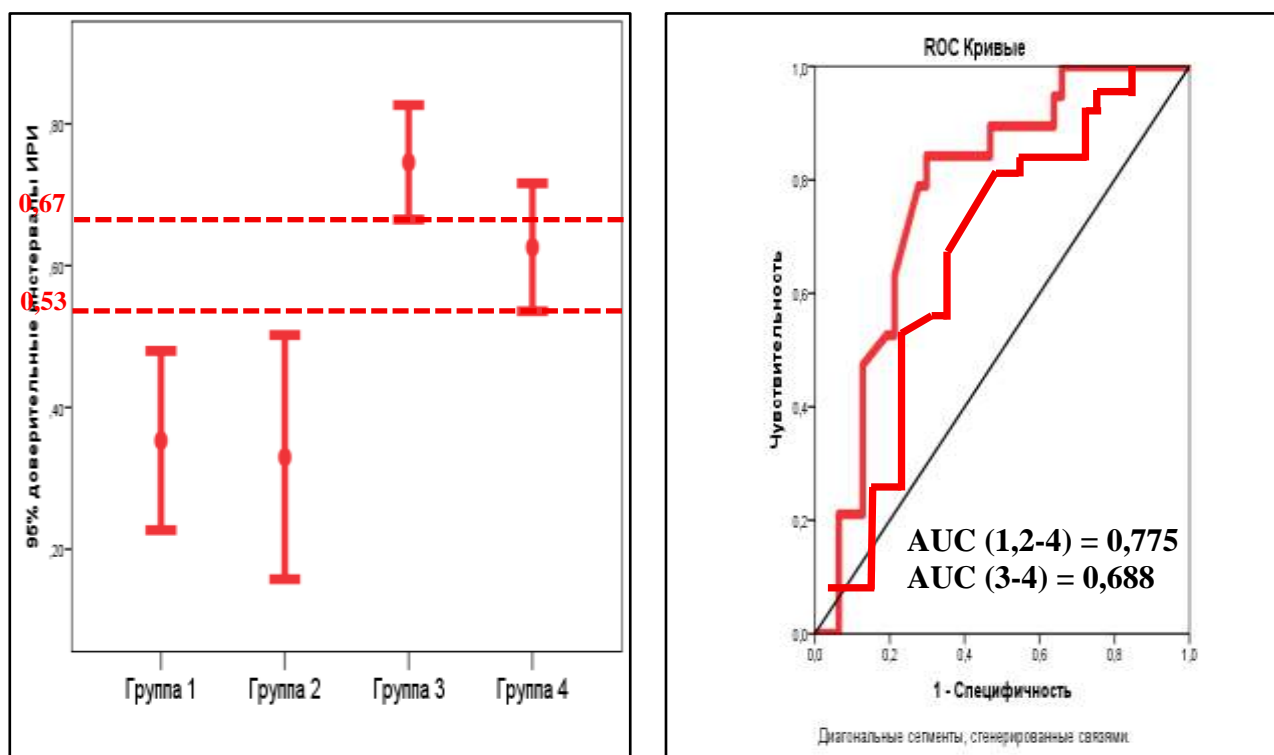


Рис. 20. 95% доверительные интервалы иммунорегуляторного индекса (ИРИ, $CD3+CD4+/CD3+CD8+$) в крови и ROC-кривая прогностической значимости теста у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС во втором триместре беременности по группам исследования

Прогностическая значимость иммунорегуляторного индекса во втором триместре беременности женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС была несколько ниже (рисунок 20). Так, группы 1 и 2 отличались от группы 4 при величинах ИРИ $< 0,53$ с высокой прогностической значимостью ($AUC = 0,775$), а группа 3 при величине ИРИ $> 0,67$ – с умеренной ($AUC = 0,688$).

Таким образом, во втором триместре беременности у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС среди иммунологических показателей наибольшей прогностической значимостью ($AUC > 0,8$) обладали процент Т-хелперов и

цитотоксических Т-лимфоцитов среди лимфоцитов крови, позволяющих прогнозировать перинатальное инфицирование ребенка ВИЧ, а также абсолютное содержание в крови цитотоксических Т-лимфоцитов с возможностью прогноза внутриутробного инфицирования ребенка ВГС.

Анализ иммунологических данных, характерных для прогноза риска инфицирования плода в ходе третьего триместра беременности у женщин, представлен как в таблице 11, так и на рисунках 21-23.

Т-хелперы крови женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС, содержание которых оценивалось как в относительных, так и абсолютных величинах, демонстрировали прогностическую значимость группы 1, в которой происходило перинатальное инфицирование плода обоими вирусами – и ВИЧ, и ВГС. При этом процентное содержание этих клеток среди лимфоцитов крови было особенно информативным. Так, доля Т-хелперов крови ниже 22% свидетельствовала о принадлежности женщины к группе 1 с очень высоким риском коинфицирования плода при AUC = 0,908. Остальные группы по этому признаку с такой высокой эффективностью дифференцировать не удастся при AUC, соответствующей умеренной прогностической значимости и равной 0,632.

Абсолютное содержание Т-хелперов в крови женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС, также снижалось. При величине ниже 350 клеток $\times 10^9/\text{л}$ этот показатель позволял предполагать риск внутриутробного инфицирования ребенка одновременно ВИЧ и ВГС (группа 1), но прогностическая значимость этого показателя была значительно ниже и составляла в единицах AUC 0,716.

Таким образом, в третьем триместре беременности имеется уникальная возможность прогнозировать коинфицирование будущего ребенка ВИЧ/ВГС по процентному содержанию в крови женщины Т-лимфоцитов хелперной субпопуляции (CD3+CD4+).

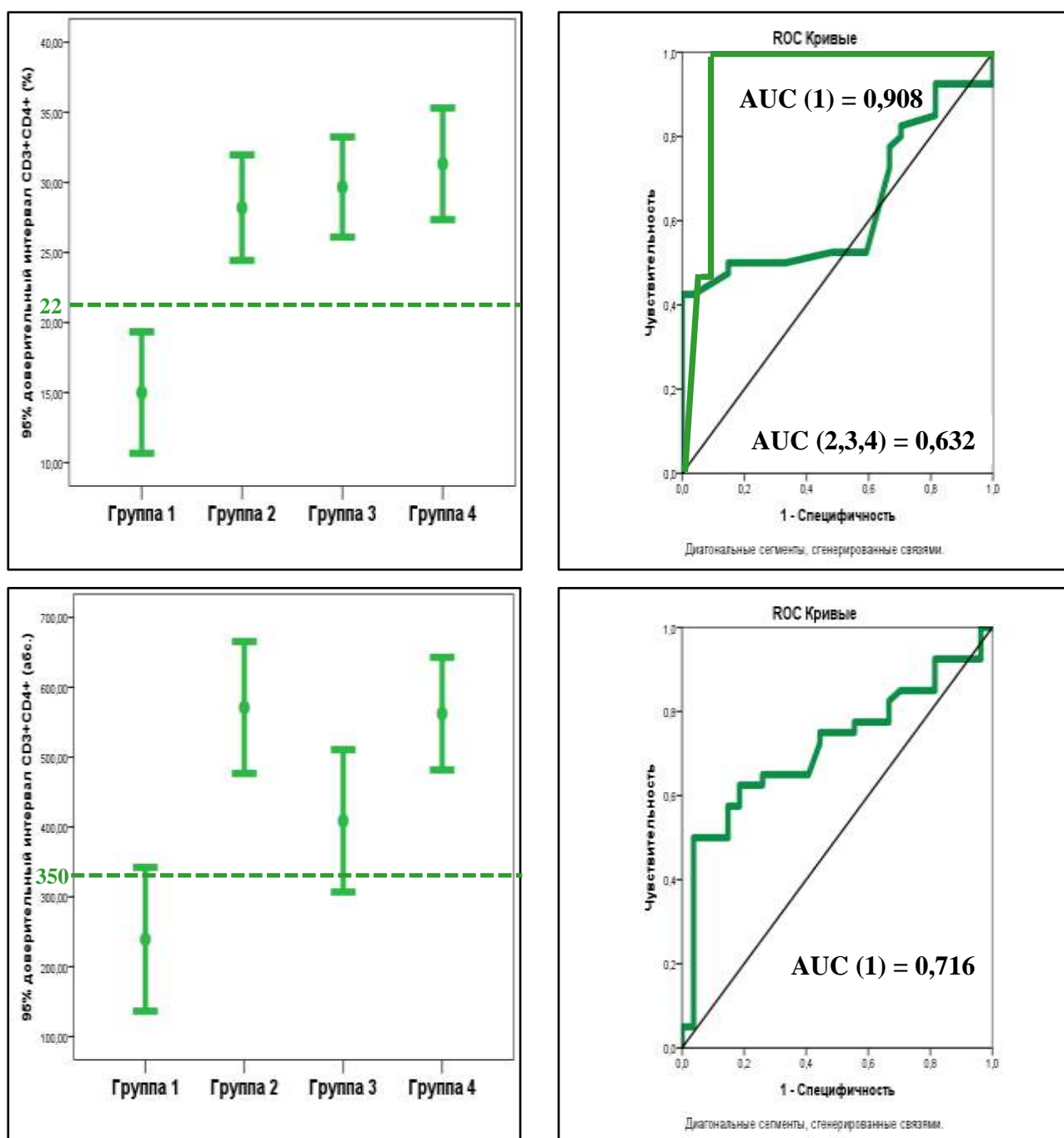


Рис. 21. 95% доверительные интервалы относительного и абсолютного числа Т-хелперов (CD3+CD4+) в крови и ROC-кривые прогностической значимости теста у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС в третьем триместре беременности по группам исследования

Относительное и абсолютное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) в крови женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС в третьем триместре беременности либо не показывали прогностической значимости, либо проявляли ее на умеренном уровне при колебаниях величины AUC от 0,500 до 0,683, как это наглядно показывает рисунок 22.

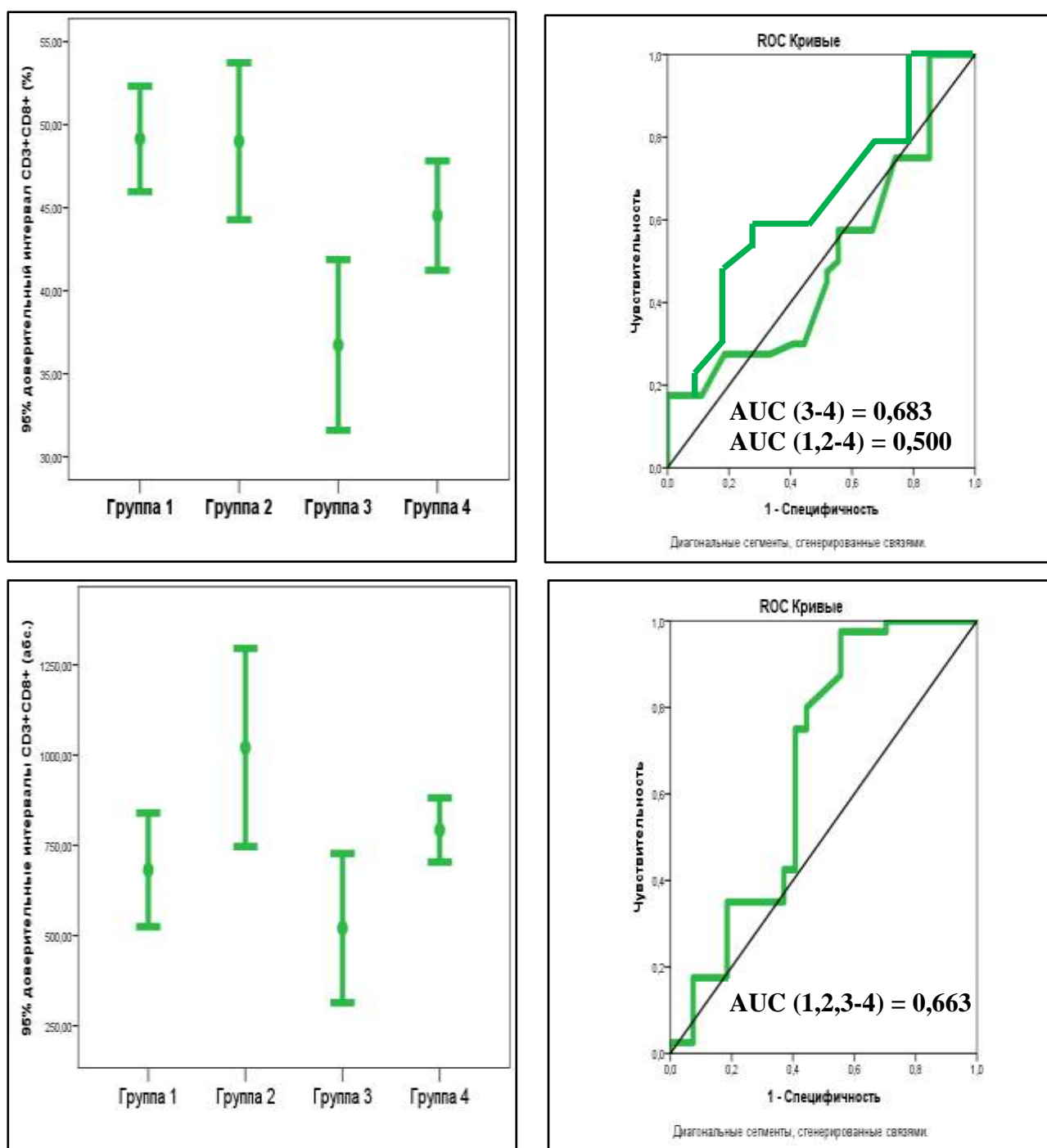


Рис. 22. 95% доверительные интервалы относительного и абсолютного числа цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) в крови и ROC-кривые прогностической значимости теста у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС в третьем триместре беременности по группам исследования

Иммунорегуляторный индекс проявлял большую информативность. При ИРИ <0,63 у беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС в третьем триместре повышается риск рождения ребенка, перинатального инфицированного либо ВИЧ (группа 2), либо одновременно ВИЧ и ВГС

(группа 1) с высокой прогностической значимостью ($AUC = 0,791$), но не ВГС (группа 3).

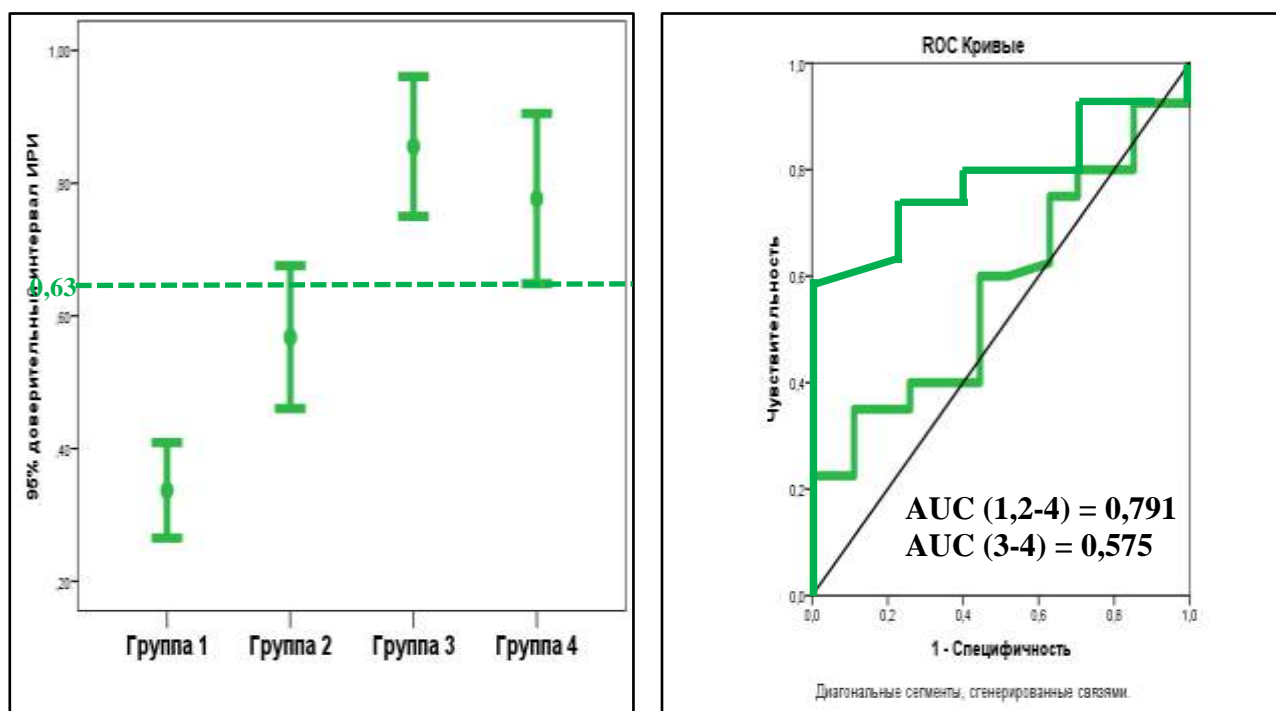


Рис. 23. 95% доверительные интервалы иммунорегуляторного индекса (ИРИ, $CD3+CD4+/CD3+CD8+$) в крови и ROC-кривая прогностической значимости теста у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС в третьем триместре беременности по группам исследования

Можно заключить, что в первом триместре беременности у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС среди иммунологических показателей необходимой информативностью обладал только один, а во втором и третьем триместрах целый ряд показателей позволяет определить риск заражения либо одновременно ВИЧ и ВГС, либо только ВИЧ, либо только ВГС.

Таким образом, в данном разделе исследований была осуществлена попытка разработать количественные интегральные показатели, которые позволили бы прогнозировать вертикальную передачу вирусных возбудителей (ВИЧ и/или ВГС) от коинфицированной матери ребенку. Результаты суммарной оценки прогностического значения лабораторных данных по результатам статистического анализа представлены в таблице 12.

Таблица 12. Суммарная оценка лабораторных данных по определению вирусной нагрузки и иммунологических показателей у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС

Прогностическая направленность лабораторного теста	Период осуществления прогноза	Показатель в крови женщины	Критериальное количественное значение	Прогностическая значимость в единицах AUC
Перинатальное инфицирование ребенка одновременно ВИЧ и ВГС (принадлежность к группе 1)	I триместр беременности	Абсолютное содержание ЦТЛ	<680 клеток x 10 ⁹ /л	0,767
	II триместр беременности	Вирусная нагрузка ВИЧ	>18000 копий/мл	0,822
		Процентное содержание Тх	<25%	0,811
		Процентное содержание ЦТЛ	>49%	0,804
		ИРИ	<0,53	0,775
	III триместр беременности	Процентное содержание Тх	<22%	0,908
		ИРИ	<0,63	0,791
Перинатальное инфицирование ребенка ВИЧ (принадлежность к группе 2)	II триместр беременности	Процентное содержание Тх	<25%	0,811
		Процентное содержание ЦТЛ	>49%	0,804
		ИРИ	<0,53	0,775
	III триместр беременности	ИРИ	<0,63	0,791
Перинатальное инфицирование ребенка ВГС (принадлежность к группе 2)	I триместр беременности	Вирусная нагрузка ВГС	>350000 копий/мл	0,889
		Абсолютное содержание ЦТЛ	<680 клеток x 10 ⁹ /л	0,767
	II триместр беременности	Вирусная нагрузка ВГС	>650000 копий/мл	0,813
		Абсолютное содержание ЦТЛ	<720 клеток x 10 ⁹ /л	0,882
	III триместр беременности	Вирусная нагрузка ВГС	>750000 копий/мл	0,811
ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты, Тх – Т-хелперы, ИРИ – иммунорегуляторный индекс, ВН – вирусная нагрузка				

Комментируя данные таблицы 12, следует отметить следующие особенности:

- наибольшую информативность вирусологические и иммунологические показатели проявляют во втором и третьем триместре беременности у женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС;

- при перинатальном инфицировании ребенка ВИЧ в качестве прогностических критериев высокую информативность проявляют исключительно иммунологические показатели беременной женщины;

- при перинатальном инфицировании ребенка ВГС в качестве прогностических критериев более высокую информативность проявляет вирусная нагрузка этого вируса в крови беременной женщины, а также цитотоксические Т-лимфоциты – та субпопуляция иммунокомпетентных клеток, которая в наибольшей степени контролирует процессы элиминации вирусных возбудителей;

- при перинатальном инфицировании ребенка и ВИЧ и ВГС в число прогностических критериев входят преимущественно все тестированные иммунологические показатели, а также вирусная нагрузка ВИЧ;

- полученные результаты позволяют предположить, что ключевое значение в перинатальном инфицировании ребенка приобретает способность не только организма матери (значение иммунологических показателей), но и организма ребенка (значение вирусной нагрузки) противодействовать переходу вирусных возбудителей от матери к плоду, то есть через плаценту.

Глава 5. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, КОИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ/ВГС, В СООТВЕТСТВИИ С НАЛИЧИЕМ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ РЕБЕНКА ВИЧ И/ИЛИ ВГС

5.1. Различные варианты однонуклеотидные полиморфизмы rs2430561 гена ИФН γ у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС и рожденных ими детей в соответствии с наличием перинатального инфицирования ребенка ВИЧ и/или ВГС

Как следует из обзора литературы, представленного в главе 1, основную роль в защитных реакциях плаценты от инфицирования и от обмена матери и плода аллоантигенами играют клетки врожденного иммунитета – натуральные киллеры. В этой связи именно функциональное состояние натуральных киллеров рассматривалось нами в качестве основного фактора, способного влиять на процессы инфицирования плода вирусными патогенами, циркулирующими в организме матери.

Для решения этой научной задачи нами изучалось носительство у матери и ребенка однонуклеотидных полиморфизмов генов интерферона γ (ИФН γ) как основного секреторного продукта натуральных киллеров и генов NKG2D – активирующего рецептора натуральных киллеров лектиновой природы.

Результаты исследования носительства различных вариантов однонуклеотидного полиморфизма rs2430561 гена ИФН γ как у матери, так и у ребенка, показаны в таблице 13 и на рисунках 24-25.

Статистическая обработка данных генетического анализа крови матери и ребенка по сравнению различных групп исследования проводилась методом ONE WAY ANOVA (однофакторного дисперсионного анализа) с расчетом коэффициента дисперсии Фишера и определением вероятности межгрупповых различий.

**Таблица 13. Соотношение частоты встречаемости различных
однонуклеотидных полиморфизмов rs2430561 гена ИФН γ
в разных группах «мать-ребенок»**

Группа «мать – ребенок»	Вариант полиморфизма (чел. / %)			ONE WAY ANOVA	
	AA	AT	TT	F	p
Однонуклеотидный полиморфизм у матери, прогнозирование у ребенка ВИЧ/ВГС					
Группа 1 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: ВИЧ/ВГС»	-	6 чел. 67%	3 чел. 33%	3,795	0,060
Группа 4 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: здоров»	12 чел. 44%	9 чел. 33%	6 чел. 23%		
Однонуклеотидный полиморфизм у матери, прогнозирование у ребенка ВИЧ					
Группа 2 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: ВИЧ»	6 чел. 50%	6 чел. 50%	-	1,206	0,279
Группа 4 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: здоров»	12 чел. 44%	9 чел. 33%	6 чел. 23%		
Однонуклеотидный полиморфизм у матери, прогнозирование у ребенка ВГС					
Группа 3 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: ВГС»	11 чел. 65%	3 чел. 17,5%	3 чел. 17,5%	1,005	0,322
Группа 4 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: здоров»	12 чел. 44%	9 чел. 33%	6 чел. 23%		
Однонуклеотидный полиморфизм у ребенка, прогнозирование у ребенка ВИЧ/ВГС					
Группа 1 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: ВИЧ/ВГС»	3 чел. 33%	6 чел. 67%	-	3,188	0,083
Группа 4 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: здоров»	18 чел. 67%	9 чел. 33%	-		
Однонуклеотидный полиморфизм у ребенка, прогнозирование у ребенка ВИЧ					
Группа 2 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: ВИЧ»	3 чел. 25%	6 чел. 50%	3 чел. 25%	11,385	0,002*
Группа 4 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: здоров»	18 чел. 67%	9 чел. 33%	-		
Однонуклеотидный полиморфизм у ребенка, прогнозирование у ребенка ВГС					
Группа 3 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: ВГС»	5 чел. 29%	12 чел. 71%	-	7,281	0,015*
Группа 4 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: здоров»	18 чел. 67%	9 чел. 33%	-		

Примечание: F – критерий Фишера распределения данных по группам, p – вероятность различий в распределении данных по критерию Фишера в группах, * - достоверность различий в распределении данных по критерию Фишера при $p < 0,05$

Как показывают данные таблицы 13, попытка определить носительство различных вариантов однонуклеотидного полиморфизма rs2430561 гена ИФН γ показала неоднозначные результаты. Так, межгрупповые сопоставления частоты встречаемости этого полиморфизма у беременных женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС, показал отсутствие влияния данного фактора на перинатальное инфицирование ребенка.

В то же время носительство того же однонуклеотидного полиморфизма у ребенка оказалось значимым при развитии перинатального инфицирования ВИЧ или ВГС, но не двумя вирусами одновременно.

Так, инфицирование ребенка ВИЧ (рисунок 24) оказалось взаимосвязано с частотой встречаемости полиморфизма rs2430561 гена ИФН γ . У инфицированных детей вариант АА регистрировался в 2,7 раза реже, чем у детей, рожденных здоровыми. Встречаемость генотипа АТ по тенденции у инфицированных детей была выше, но эта тенденция не была подкреплена статистической достоверностью. Примерно у четверти детей, инфицированных ВИЧ, регистрировался генотип ТТ, не встречающийся у здоровых детей, в связи с чем наличие этого варианта предположительно можно отнести к факторам риска перинатального инфицирования ВИЧ.

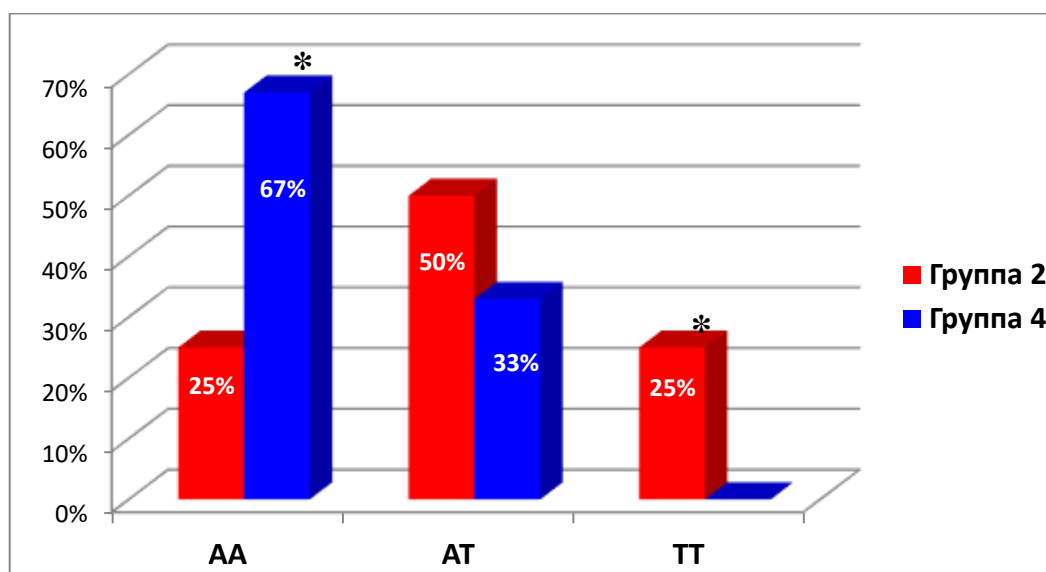


Рис. 24. Частота встречаемости различных вариантов SNP rs2430561 гена ИФН γ у детей, инфицированных ВИЧ (группа 2) и здоровых (группа 4), рожденных женщинами с коинфекцией ВИЧ/ВГС

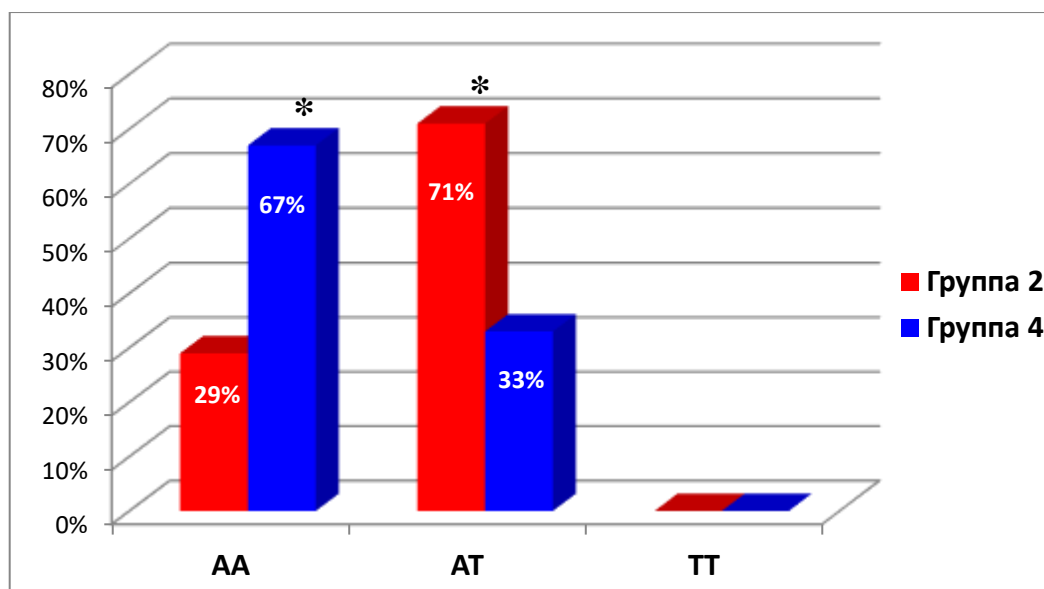


Рис. 25. Частота встречаемости различных вариантов SNP rs2430561 гена ИФН γ у детей, инфицированных ВГС (группа 3) и здоровых (группа 4), рожденных женщинами с коинфекцией ВИЧ/ВГС

Аналогичный анализ с использованием сравнительной статистики показал, что в группе детей, инфицированных ВГС, генотип AA также и с той же кратностью регистрировался реже, чем у здоровых детей, вариант TT не регистрировался вообще ни в одной из групп сравнения, а генотип AT отмечался в 2,2 чаще в группе детей, инфицированных ВГС, и предположительно может служить неспецифическим маркером инфицирования этим вирусом.

5.2. Различные варианты однонуклеотидного полиморфизма rs2617160 гена NKG2D у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС и у рожденных ими детей в соответствии с наличием перинатального инфицирования ребенка этими вирусами

В данном разделе у матери и ребенка исследовались носительство вариантов однонуклеотидного полиморфизма rs2617160 гена NKG2D путем сравнения данных по группам исследования, в которых ребенок был инфицирован (группы 1, 2, 3), с группой 4, в которой перинатального инфицирования ребенка не происходило. Результаты представлены в таблице 14 и на рисунках 26-28.

Таблица 14. Соотношение частоты встречаемости различных вариантов однонуклеотидного полиморфизма в разных группах «мать-ребенок»

Группа «мать – ребенок»	Вариант полиморфизма (чел. / %)			ONE WAY ANOVA	
	AA	AT	TT	F	p
Однонуклеотидный полиморфизм гена NKG2D rs2617160 у матери, прогнозирование у ребенка ВИЧ/ВГС					
Группа 1 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: ВИЧ/ВГС»	3 чел. 33%	6 чел. 67%	-	7,286	0,011*
Группа 4 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: здоров»	-	12 чел. 50%	12 чел. 50%		
Однонуклеотидный полиморфизм гена NKG2D rs2617160 у матери, прогнозирование у ребенка ВИЧ					
Группа 2 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: ВИЧ»	6 чел. 50%	3 чел. 25%	3 чел. 25%	5,165	0,029*
Группа 4 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: здоров»	-	12 чел. 50%	12 чел. 50%		
Однонуклеотидный полиморфизм гена NKG2D rs2617160 у матери, прогнозирование у ребенка ВГС					
Группа 3 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: ВГС»	-	8 чел. 47%	9 чел. 53%	1,038	0,314
Группа 4 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: здоров»	-	12 чел. 50%	12 чел. 50%		
Однонуклеотидный полиморфизм гена NKG2D rs2617160 у ребенка, прогнозирование у ребенка ВИЧ/ВГС					
Группа 1 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: ВИЧ/ВГС»	3 чел. 33%	6 чел. 67%	-	9,466	0,004*
Группа 4 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: здоров»	3 чел. 11%	9 чел. 33%	15 чел. 56%		
Однонуклеотидный полиморфизм гена NKG2D rs2617160 у ребенка, прогнозирование у ребенка ВИЧ					
Группа 2 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: ВИЧ»	6 чел. 50%	-	6 чел. 50%	2,462	0,125
Группа 4 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: здоров»	3 чел. 11%	9 чел. 33%	15 чел. 56%		
Однонуклеотидный полиморфизм гена NKG2D rs2617160 у ребенка, прогнозирование у ребенка ВГС					
Группа 3 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: ВГС»	3 чел. 18%	6 чел. 35%	8 чел. 47%	0,446	0,508
Группа 4 – «Мать: ВИЧ/ВГС - Ребенок: здоров»	3 чел. 11%	9 чел. 33%	15 чел. 56%		

Примечание: F – критерий Фишера распределения данных по группам, p – вероятность различий в распределении данных по критерию Фишера в группах, серым цветом показана достоверность различий в распределении данных по критерию Фишера при $p < 0,05$

Как следует из таблицы, есть основание предполагать взаимосвязь между носительством однонуклеотидного полиморфизма rs2617160 гена NKG2D-рецептора и перинатальным инфицированием ребенка ВИЧ и/или ВГС при наличии у матери коинфекции ВИЧ/ВГС. При этом указанный полиморфизм имеет значение как со стороны матери, так и ребенка.

Так, однофакторный дисперсионный анализ выявил взаимосвязь между носительством однонуклеотидного полиморфизма rs2617160 гена NKG2D у матери и перинатальным инфицированием ребенка одновременно ВИЧ и ВГС, как это наглядно представлено на рисунке 26.

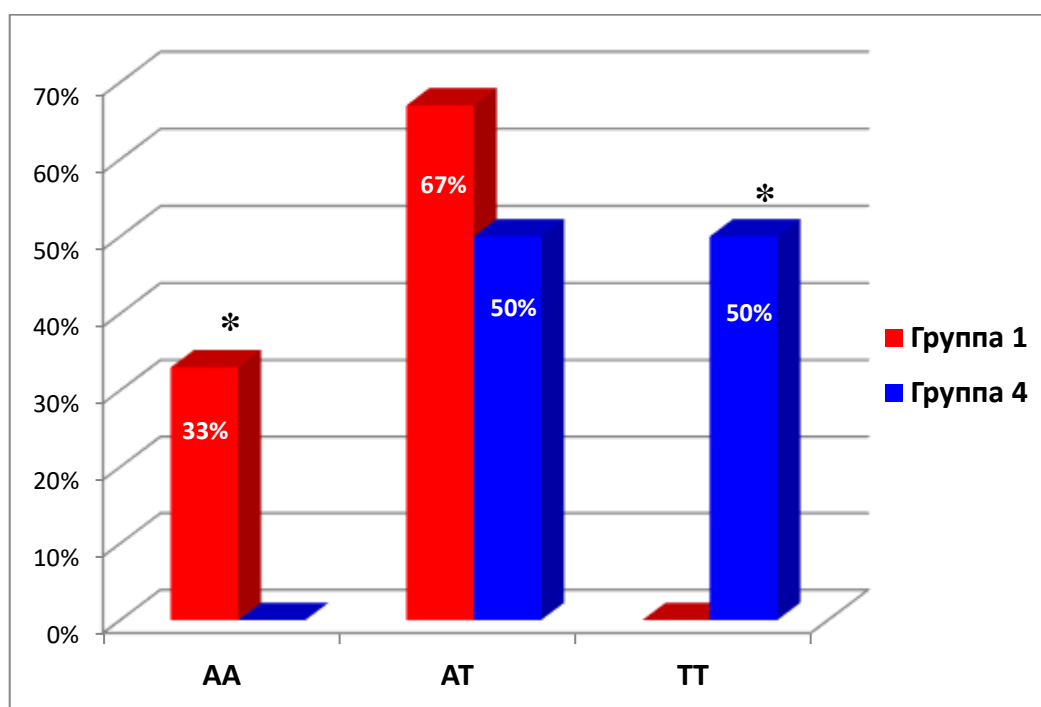


Рис. 26. Частота встречаемости различных вариантов SNP rs2617160 гена NKG2D у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС, родивших детей, инфицированных ВИЧ/ВГС (группа 1), по сравнению с парой «мать-ребенок» при рождении последнего здоровым (группа 4)

Рисунок показывает, что генотип AA регистрируется только у матерей с коинфекцией ВИЧ/ВГС, дети которых оказались перинатально инфицированными одновременно ВИЧ и ВГС, а частота его встречаемости – примерно треть женщин группы 1, находившихся под наблюдением. Остальные женщины являлись носителями варианта AT, частота встречаемости которого

достоверно от таковой в группе 4, в которой рождались здоровые дети, не отличалась. Генотип ТТ регистрировался только в группе 4.

Отмечена также взаимосвязь между носительством однонуклеотидного полиморфизма rs2617160 гена NKG2D у матери и перинатальным инфицированием ребенка ВИЧ (рисунок 27).

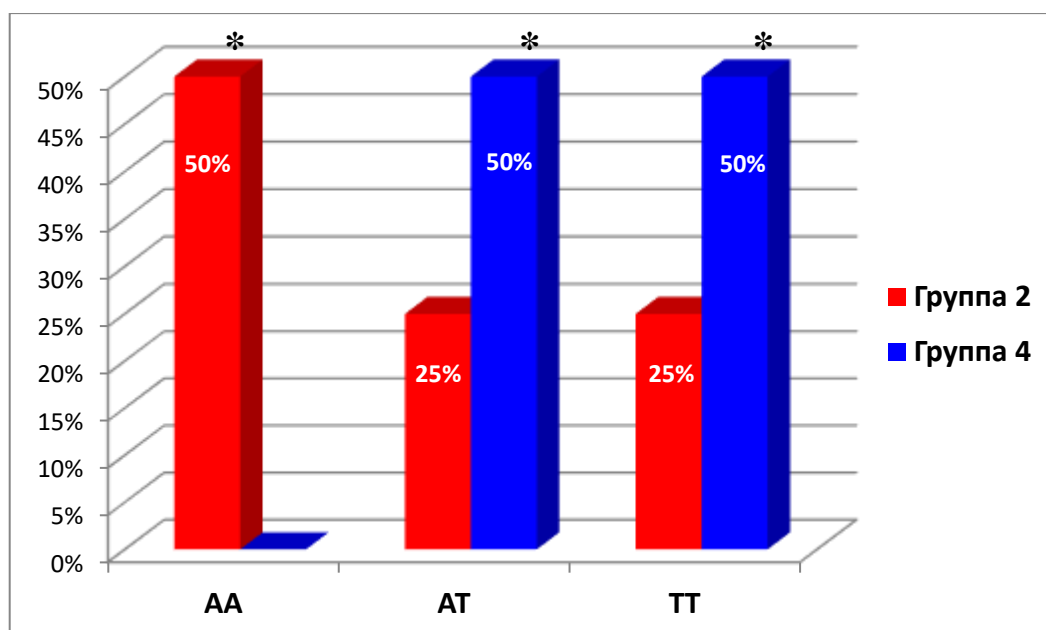


Рис. 27. Частота встречаемости различных вариантов SNP rs2617160 гена NKG2D у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС, родивших детей, инфицированных ВИЧ (группа 2), по сравнению с парой «мать-ребенок» при рождении последнего здоровым (группа 4)

Результаты показывают, что у половины женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС, родивших детей, инфицированных ВИЧ, был отмечен генотип AA однонуклеотидного полиморфизма rs2617160 гена NKG2D. Другие варианты полиморфизма (AT и TT) встречались с частотой в 2 раза меньшей (25%). У матерей, родивших здоровых детей, генотип AA не регистрировался вообще, а варианты AT и TT отмечались с одинаковой частотой.

Таким образом, перинатальное инфицирование ребенка ВИЧ (изолированно или одновременно с ВГС) было связано с наличием у матери, коинфицированной ВИЧ/ВГС, однонуклеотидного полиморфизма в виде варианта AA SNP rs2617160 гена NKG2D, что предположительно связано с процессами активации натуральных киллеров.

Во взаимосвязи перинатального инфицирования детей ВИЧ и ВГС, рожденных матерями с коинфекцией ВИЧ/ВГС, с однонуклеотидным полиморфизмом rs2617160 гена NKG2D имел значение вариант полиморфизма не только у матери, но и у ребенка (рисунок 28).

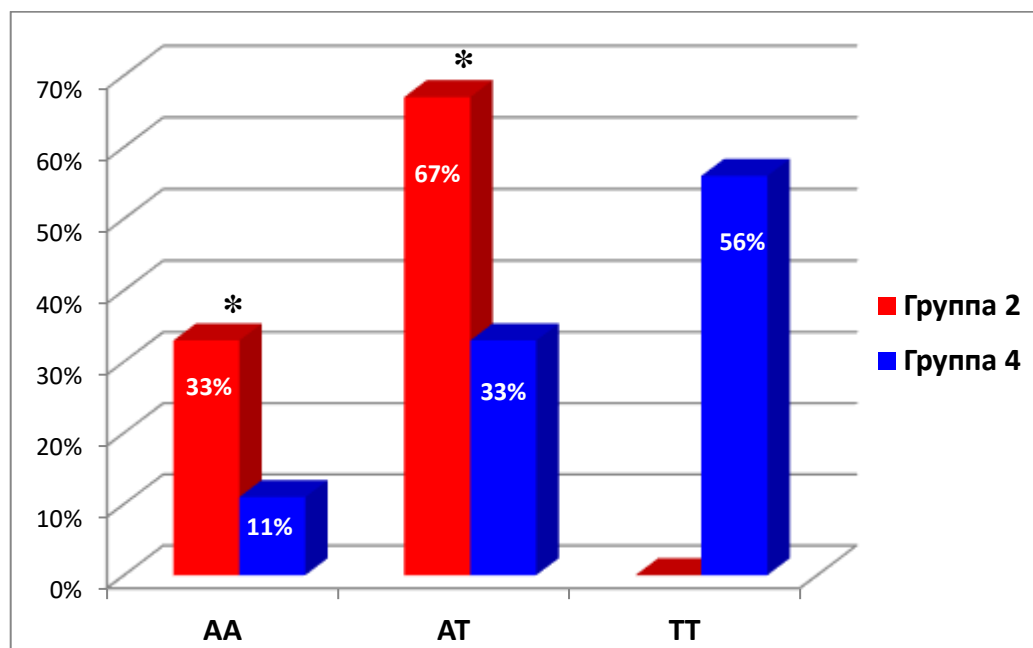


Рис. 28. Частота встречаемости различных вариантов SNP rs2617160 гена NKG2D у детей, инфицированных ВИЧ/ВГС (группа 1) и здоровых (группа 4), рожденных женщинами с коинфекцией ВИЧ/ВГС

У детей, инфицированных одновременно ВИЧ и ВГС, матери которых принадлежали к группе 1, преобладали варианты AA и AT. При этом генотип AA встречался у детей этой группы в 3 раза чаще, а вариант AT в 2 раза чаще, чем у детей, рожденных здоровыми (группа 4), несмотря на наличие коинфекции ВИЧ/ВГС у матери.

5.3. Корреляционные связи полиморфизмов генов ИФН γ и NKG2D в группах исследования с информативными лабораторными показателями

На схеме рисунка 29 в обобщенном виде представлены данные по взаимозависимости исследованных полиморфизмов с перспективой перинатального инфицирования ребенка.

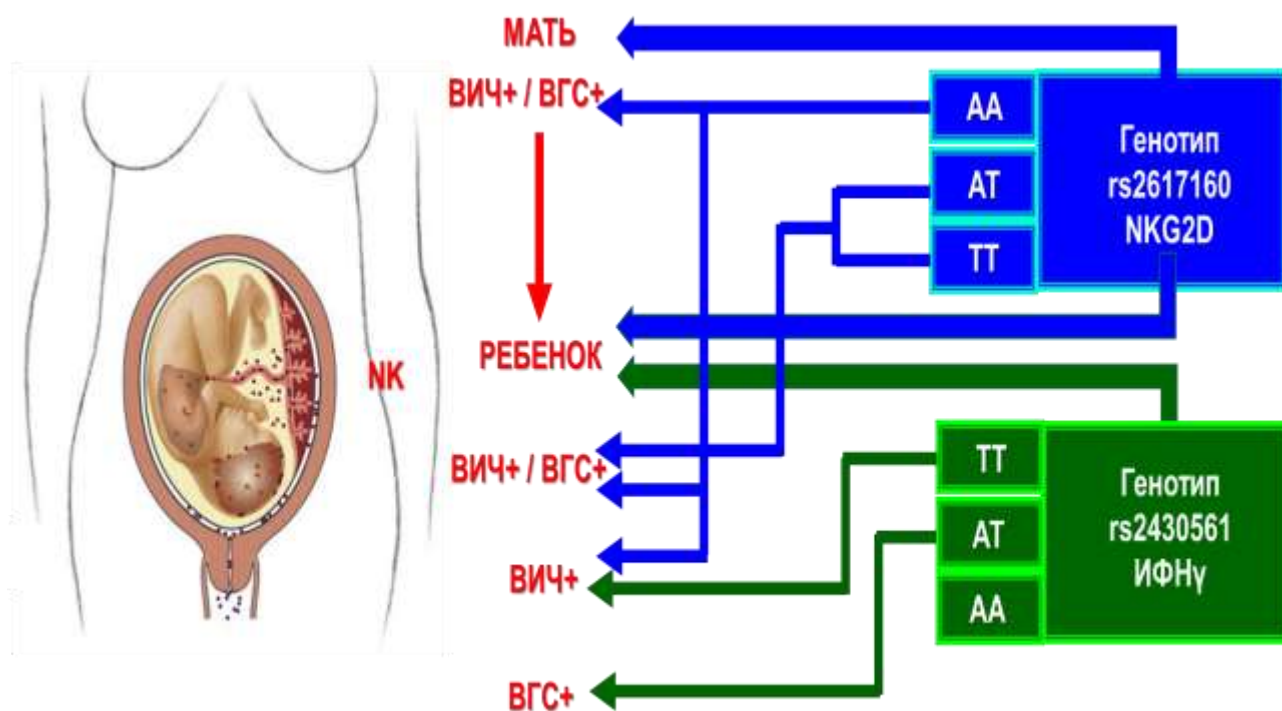


Рис. 29. Схема взаимосвязи полиморфизмов генов ИФН γ и NKG2D с перспективой перинатального инфицирования ребенка ВИЧ и ВГС

Как лишний раз иллюстрирует схема, исследованный полиморфизм гена ИФН γ имеет значение только при обнаружении у ребенка, то есть, по существу, прогностической значимостью без инвазивного способа забора проб для исследования не обладает. Полиморфизм гена NKG2D с этой точки зрения более перспективен, поскольку обладает информативностью при обнаружении как у матери, так и ребенка.

В связи с этим целесообразно установить, существует ли корреляционная взаимосвязь установленных полиморфизмов с теми лабораторными признаками, которые в случае обнаружения их у матери свидетельствовали в пользу того или иного варианта прогноза перинатального инфицирования ребенка.

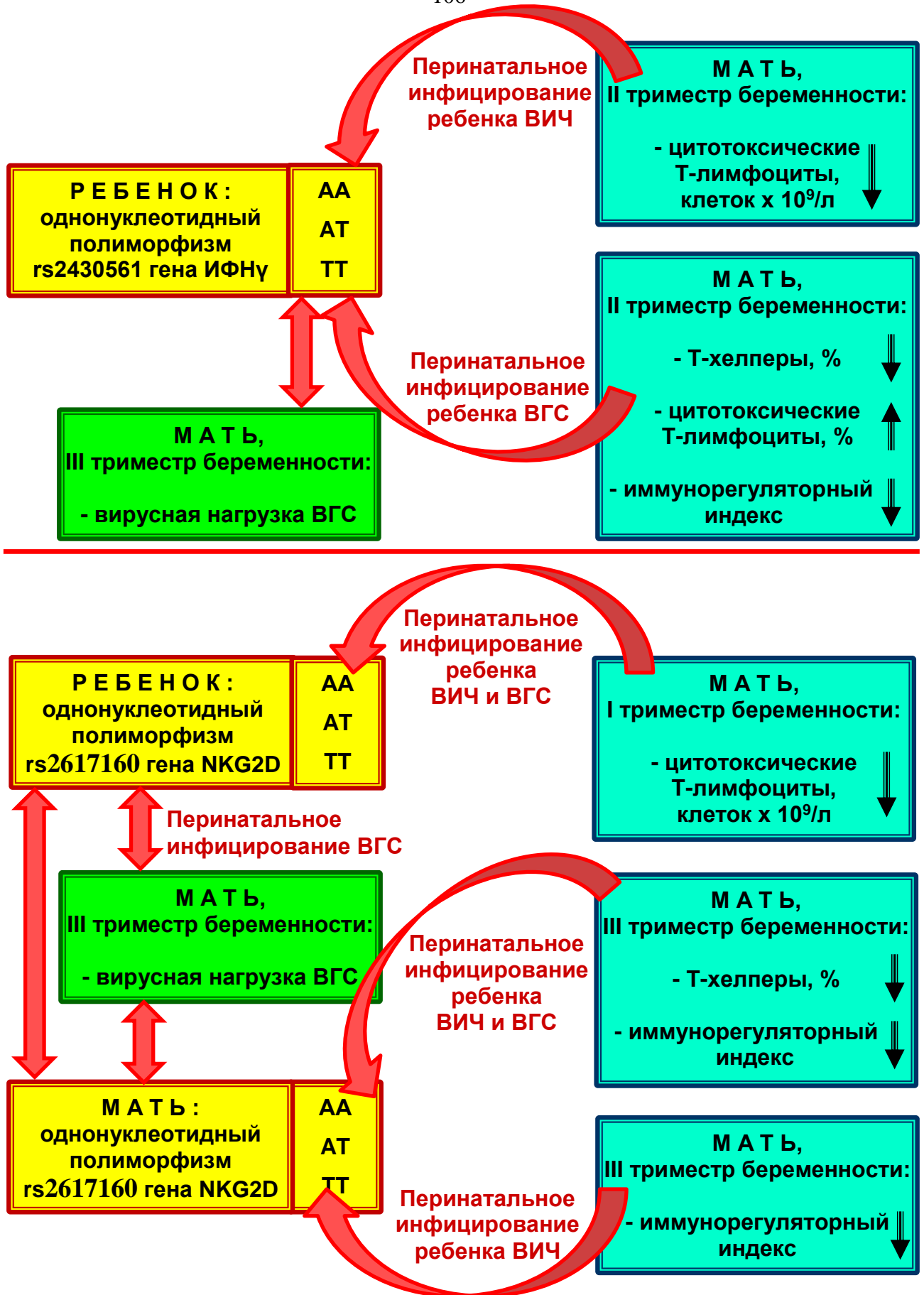


Рис. 30. Схемы взаимосвязи тестированных генетических полиморфизмов и клинико-лабораторных данных в системе «мать – ребенок»

Результаты корреляционного анализа на уровне достоверных значений коэффициента корреляции Спирмена представлены на схеме рисунка 30. При проведении корреляционного анализа использовался весь набор лабораторных показателей крови матери с коинфекцией ВИЧ/ВГС, включая данные вирусологических и иммунологических исследований.

Как следует из рисунка, наличие того или иного полиморфизма как у матери, так и у плода, показывало достоверные корреляционные связи с результатами информативных вирусологических исследований, но только в случае перинатального инфицирования ребенка ВГС. Все исследованные полиморфизмы (как правило, вариант ТТ) показывали корреляции с вирусной нагрузкой ВГС в третьем триместре, что сопровождалось перинатальным инфицированием ребенка вирусом гепатита С.

С иммунологическими данными исследованные полиморфизмы были связаны многочисленными корреляциями, но по-разному в соответствии с тем геном, прогностическое значение полиморфизма которого было установлено.

Так, генотип АА SNP rs2430561 гена ИФН γ , прогностическое значение которого подтверждалось только при наличии его у ребенка и заключалось в высокой вероятности перинатального инфицирования ребенка одним из вирусов (ВИЧ или ВГС), был корреляционно связан:

- в случае инфицирования ребенка ВГС – с низким содержанием у матери в крови во втором триместре беременности абсолютного числа цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+);

- в случае инфицирования ребенка ВИЧ – с нарушением во втором триместре беременности процентного соотношения Т-хелперов (CD3+CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) в сторону снижения доли Т-хелперов и роста доли цитотоксических Т-лимфоцитов, что сопровождалось падением значений иммунорегуляторного индекса.

Прогностическое значение однонуклеотидного полиморфизма rs2617160 гена NKG2D отмечалось как при варианте АА у матери, так и при вариантах АА и АТ у ребенка.

Риск перинатального инфицирования ребенка одновременно ВИЧ и ВГС, связанный с носительством вариантов AA и AT, сочетался, судя по достоверности коэффициента корреляции Спирмена, со сниженной концентрацией у матери в крови абсолютного содержания цитотоксических Т-клеток, причем уже в первом триместре беременности.

Наличие варианта AA SNP rs2617160 гена NKG2D у матери в сочетании со снижением доли Т-хелперов среди лимфоцитов крови и низкими значениями иммунорегуляторного индекса в третьем триместре было характерно для перинатального инфицирования плода одновременно ВИЧ и ВГС, а при сочетании с относительно низкими значениями только ИРИ в третьем триместре – для инфицирования только ВИЧ.

В связи с этим, при методической возможности определения носительства у беременной женщины с коинфекцией ВИЧ/ВГС однонуклеотидного полиморфизма rs2617160 гена NKG2D, наличии варианта AA в сочетании с низким содержанием у нее Т-хелперов (CD3+CD4+) и низких значений ИРИ уже в первом триместре беременности можно прогнозировать риск рождения у нее ребенка, перинатально инфицированного вирусами ВИЧ и ВГС. Если указанный полиморфизм сочетается с низкими значениями ИРИ, отмеченными в третьем триместре беременности, то более вероятен риск инфицирования ребенка только ВИЧ.

При отсутствии данных генетического анализа определение риска инфицирования ребенка ВИЧ и/или ВГС можно провести на основе вирусологического и иммунологического анализов крови, как это обсуждалось в главе 4.

В целом, анализ результатов определения носительства однонуклеотидных полиморфизмов rs2430561 гена ИФН γ и rs2617160 гена NKG2D как у матери, так и у ребенка, и их корреляционных взаимосвязей с данными вирусологических и иммунологических исследований позволяет судить о преобладающих патогенетических механизмах, сопутствующих

коинфекции ВИЧ/ВГС у женщины, которые могут привести с перинатальному инфицированию ребенка указанными вирусными возбудителями.

Таким образом, проведенные исследования позволяют предложить рекомендации их клинического использования, представленные на рисунке 31.



Рис. 31. Рекомендации использования результатов исследования в клинической практике

5.4. Клинические примеры прогностического значения комплекса анамнестических, генетических, вирусологических и иммунологических данных у беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС

Пример №1. (ВИЧ/ВГС-инфекция)

Ребенок Х., 2014 года рождения находится на учете в амбулаторно-поликлиническом педиатрическом отделении МГЦ СПИД с диагнозом: ВИЧ-инфекция стадия вторичных заболеваний 4А. ХВГС, генотип 1b, фаза минимальной репликативной активности.

Из анамнеза известно, что ребенок рожден женщиной 30 лет с диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия 4Б; Хронический вирусный гепатит С, генотип 1b, фаза

репликативной активности, F3 (инфицирование произошло половым путем). Ребенок от 2 беременности, протекавшей на фоне анемии, курения на протяжении всей беременности. Профилактику перинатальной передачи ВИЧ во время беременности не получала. Терапию против ВГС до беременности не получала.

Лабораторные данные во время беременности:

	I триместр	II триместр	III триместр
ПЦР РНК ВИЧ	данных нет	данных нет	19 783 коп/мл
ПЦР РНК ВГС	данных нет	данных нет	564 234 МЕ/мл
CD4+	данных нет	данных нет	20% (358 кл/мл)
CD8+	данных нет	данных нет	48% (860 кл/мл)
CD4+/CD8+	данных нет	данных нет	0,42

Роды 2, в срок, путем кесарева сечения. Масса тела при рождении – 3000гр, рост – 51,0 см, окружность головы – 34,0 см, окружность груди – 33,0 см. Апгар – 7/8 баллов.

В общем анализе крови новорожденного: гемоглобин – 141 г/л, эритроциты – $3,52 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты - 136×10^9 /л, лейкоциты – $20,4 \times 10^9$ /л. Биохимический анализ крови без особенностей. ИБ ВИЧ – положительный. а-НСV – положительный. ПЦР РНК ВИЧ – 20 748 коп/мл. Повторный анализ ПЦР РНК ВИЧ – 32 653 коп/мл. Выставлен диагноз ВИЧ-инфекция, стадия 2А. Назначена АРВТ.

Неонатальный период протекал без особенностей.

В возрасте 4-х месяцев выявлены маркеры ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1 и 2 типов.

В возрасте 9 месяцев при объективном осмотре: отмечается задержка физического развития, лимфаденопатия (задние шейные, затылочные, подмышечные лимфоузлы до 0,7см), гепатолиенальный синдром (печень выступает из-под края реберной дуги на 2-2,5 см, селезенка–на 1,5-2 см), анемия легкой степени, тромбоцитопения.

Лабораторные данные в 9 месяцев:

В Общем анализе крови: гемоглобин – 95 г/л, эритроциты – $4,19 \times 10^{12}/л$, тромбоциты - $58 \times 10^9/л$, лейкоциты – $8,1 \times 10^9/л$, с/я – 25%, лимфоциты – 65%, моноциты – 10%;

В Биохимическом анализе крови: общий билирубин – 5,0 мкмоль/л, АЛТ – 256 Ед/л, АСТ – 206 Ед/л, билирубин связанный – 1,8 мкмоль/л.

ПЦР РНК ВИЧ – не обнаружена.

а-НСV – отрицательный

CD4+ - 35% (2215 кл/мл); CD8+ - 30% (1949 кл/мл); CD4+/CD8+ - 1,14.

УЗИ брюшной полости – Гепатомегалия. Спленомегалия. Множественные увеличенные лимфоузлы парапанкреатической области.

В возрасте 1 года 10 месяцев в крови методом ПЦР выявлена вирусная нагрузка ВГС. РНК ВГС – 193568 МЕ/мл. GT1 1b.

Ребенку был выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4А, лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром. ХВГС. Генотип 1b.

В возрасте 3 лет у ребенка произошла элиминация вируса.

В настоящее время репликации вирусов ВИЧ и ВГС не отмечается. Уровень РНК ВИЧ и РНК ВГС не определяется. Показатели иммунного статуса: CD4+ - 53% (1828 кл/мл); CD8+ - 28% (965 кл/мл); CD4+/CD8+ - 1,89.

Анализ крови матери на носительство однонуклеотидных полиморфизмов:

SNP NKG2D rs2617160 – A/A

SNP IFN γ rs2430561 – A/T

Анализ крови ребенка на носительство однонуклеотидных полиморфизмов:

SNP NKG2D rs2617160 – T/A

SNP IFN γ rs2430561 – A/T.

Пример № 2. (ВИЧ-инфекция)

Ребенок Х., 2005 года рождения находится на учете в амбулаторно-поликлиническом педиатрическом отделении МГЦ СПИД с диагнозом: ВИЧ-инфекция стадия вторичных заболеваний 4А.

Из анамнеза известно, что ребенок рожден женщиной 26 лет с диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия 4А, Хронический вирусный гепатит С, генотип 3, фаза

репликативной активности. Нейросифилис. Слепота. Ребенок от 4 беременности, протекавшей на фоне фетоплацентарной недостаточности, анемии и тромбоцитопении, угрозы прерывания беременности, курения и злоупотребления алкоголем во время беременности. Профилактику перинатальной передачи ВИЧ получала с 14 недели беременности нерегулярно. Терапию против ВГС до беременности не получала.

Лабораторные данные во время беременности:

	I триместр	II триместр	III триместр
ПЦР РНК ВИЧ	66100 коп/мл	23610 коп/мл	11 600 коп/мл
ПЦР РНК ВГС	данных нет	данных нет	367 542 МЕ/мл
CD4+	данных нет	8% (285 кл/мл)	данных нет
CD8+	данных нет	81% (2882 кл/мл)	данных нет
CD4+/CD8+	данных нет	0,1	данных нет

Роды 1, в срок, путем кесарева сечения. Профилактику перинатальной передачи ВИЧ во время родов получала. Масса тела при рождении – 2400 гр, рост – 49,0 см, окружность головы – 33 см, окружность груди – 33 см. Апгар – 7/7 баллов.

В общем анализе крови новорожденного: гемоглобин – 110 г/л, эритроциты – $2,67 \times 10^{12}/л$, тромбоциты - $315 \times 10^9/л$, лейкоциты – $13,3 \times 10^9/л$. Биохимический анализ крови без особенностей. ИБ ВИЧ – положительный. а-НСV – положительный. Нbs Ag – отрицательный.

Диагноз у ребенка при выписке из роддома: Хроническая внутриутробная гипоксия. Синдром снижения двигательной активности. Синдром угнетения ЦНС. Носительство а-НСV. Короткая уздечка языка. Неокончательный тест на ВИЧ. Назначен Зидовудин на 42 дня в качестве профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции.

В возрасте 4-х месяцев отмечается лимфаденопатия (увеличение лимфоузлов во всех группах до 0,5 см), гепатолиенальный синдром (печень +1,5 см, селезенка + 2,0 см), с подозрением на ВИЧ-инфекцию ребенку было назначено проведение анализов крови на вирусную нагрузку ВИЧ. ПЦР РНК ВИЧ – 602 000 коп/мл. В возрасте 8 месяцев, после получения второго

положительного результата на вирусную нагрузку (ПЦР РНК ВИЧ – 471 000 коп/мл) был выставлен диагноз: ВИЧ инфекция 2В, лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром; гидроцефальный синдром. Была назначена трехкомпонентная антиретровирусная терапия (Зидовудин-Ламивудин-Лопинавир+Ритонавир).

За время наблюдения в МГЦ СПИД отмечались: частые бактериально-вирусные инфекции, тромбоцитопения, анемия, задержка физического развития. Перенесла аппендектомию, перитонит в возрасте 2 лет 4 месяцев. Отмечается резистентность к некоторым препаратам антиретровирусной терапии.

Лабораторные данные на момент проведения исследования:

В Общем анализе крови: гемоглобин – 100 г/л, эритроциты – $3,89 \times 10^{12}/л$, тромбоциты - $276 \times 10^9/л$, лейкоциты – $4,0 \times 10^9/л$.

В Биохимическом анализе крови: общий билирубин – 4,4 мкмоль/л, АЛТ – 6 Ед/л, АСТ – 17 Ед/л, билирубин связанный – 2,5 мкмоль/л.

ПЦР РНК ВИЧ – 11985 коп/мл.

CD4+ - 21% (293 кл/мл); CD8+ - 62% (855 кл/мл); CD4+/CD8+ - 0,34.

Анализ крови матери на носительство однонуклеотидных полиморфизмов:

SNP NKG2D rs2617160 – A/A

SNP IFN γ rs2430561 – A/A

Анализ крови ребенка на носительство однонуклеотидных полиморфизмов:

SNP NKG2D rs2617160 – A/A

SNP IFN γ rs2430561 – A/A.

Пример № 3. (ХВГС)

Ребенок Х., 2017 года рождения на учете в амбулаторно-поликлиническом педиатрическом отделении МГЦ СПИД с диагнозом: Неокончателный тест на ВИЧ, Хронический вирусный гепатит С.

Из анамнеза известно, что ребенок рожден женщиной 41 года с диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия 4Б, Хронический вирусный гепатит С, генотип 1а, фаза минимальной репликативной активности, F0 (инфицирование

произошло половым путем). Ребенок от 5 беременности (1 беременность – роды, ребенок здоров, 2 беременность – мед.аборт, 3 беременность – ребенок умер (внутренние пороки развития), 4 беременность – роды, ребенок здоров) протекавшей на фоне ОРВИ в первом триместре беременности и острого бронхита в третьем триместре беременности. На момент наступления беременности находилась на антиретровирусной терапии. Терапию против ВГС до беременности не получала.

Лабораторные данные во время беременности:

	I триместр	II триместр	III триместр
ПЦР РНК ВИЧ	не обнаружена	не обнаружена	не обнаружена
ПЦР РНК ВГС	2 375 814 МЕ/мл	данных нет	4 822 175 МЕ/мл
CD4+	25% (445кл/мл)	28% (416 кл/мл)	29% (436 кл/мл)
CD8+	36% (657 кл/мл)	35% (532 кл/мл)	25% (371 кл/мл)
CD4+/CD8+	0,68	0,8	1,16

Роды 4, на сроке 40 недель, физиологические. В родах получила Зидовудин внутривенно. Околоплодные воды светлые. Масса тела при рождении – 3490 гр, рост – 53,0 см, окружность головы – 36,0 см, окружность груди – 34,0 см. Апгар – 8/9 баллов.

В общем анализе крови новорожденного: гемоглобин – 140 г/л, эритроциты – $4,62 \times 10^{12}/л$, тромбоциты - $238 \times 10^9/л$, лейкоциты – $11,1 \times 10^9/л$. Биохимический анализ крови без особенностей. ИБ ВИЧ – положительный. а-НСV – положительный. ПЦР РНК ВИЧ – не обнаружена. С диагнозом Неокончателный тест на ВИЧ был выписан из роддома на 5 сутки, с рекомендациями по приему Зидовудина до 28 дней для профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции.

Физическое и психомоторное развитие гармоничное, соответствовало возрасту. При первичном посещении МГЦ СПИД был проведен второй анализ на вирусную нагрузку ВИЧ методом ПЦР, результат отрицательный.

В возрасте 4-х месяцев выявлена репликация ВГС. ПЦР РНК ВГС – 457687 МЕ/мл. Выставлен диагноз: Неокончателный тест на ВИЧ. Хронический вирусный гепатит С.

Определен генотип гепатита 1a.

Лабораторные данные на момент проведения исследования:

В Биохимическом анализе крови: общий билирубин – 10,7 мкмоль/л, АЛТ – 91 Ед/л, АСТ – 65 Ед/л, билирубин связанный – 4,5 мкмоль/л.

ПЦР РНК ВИЧ – не обнаружена.

а-НСV – положительный.

ПЦР РНК ВГС – 107 106 МЕ/мл

Анализ крови матери на носительство однонуклеотидных полиморфизмов:

SNP NKG2D rs2617160 – T/A

SNP IFN γ rs2430561 – T/T

Анализ крови ребенка на носительство однонуклеотидных полиморфизмов:

SNP NKG2D rs2617160 – T/T

SNP IFN γ rs2430561 – A/T.

Пример № 4. (Неокончателный тест на ВИЧ)

Ребенок Х., 2020 года рождения находится на учете в амбулаторно-поликлиническом педиатрическом отделении МГЦ СПИД с диагнозом: Неокончателный тест на ВИЧ.

Из анамнеза известно, что ребенок рожден женщиной 26 лет с диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия 3, Хронический вирусный гепатит С, генотип 3, фаза минимальной репликативной активности, F0 (инфицирование произошло половым путем); Хронический бронхит. Ребенок от 3 беременности (1 беременность – неразвившаяся, 2 беременность – роды, ребенок здоров), протекавшей на фоне ОРВИ во втором триместре, курения на протяжении всей беременности. Мать была на постоянной антиретровирусной терапии на момент наступления беременности. Терапию против ВГС до беременности не получала.

Лабораторные данные во время беременности:

	I триместр	II триместр	III триместр
ПЦР РНК ВИЧ	не обнаружена	не обнаружена	не обнаружена
ПЦР РНК ВГС	8 836 МЕ/мл	данных нет	6 732 МЕ/мл

CD4+	45% (714 кл/мл)	данных нет	47% (780 кл/мл)
CD8+	30% (470 кл/мл)	данных нет	31% (523 кл/мл)
CD4+/CD8+	1,5	данных нет	1,52

Роды 2, на сроке 40 недель, физиологические. В родах получила Зидовудин внутривенно. Безводный промежуток 20 минут. Околоплодные воды зеленые. Масса тела при рождении – 3200 гр, рост – 50,0 см, окружность головы – 34,0 см, окружность груди – 33,0 см. Апгар – 8/9 баллов.

В общем анализе крови новорожденного: гемоглобин – 128 г/л, эритроциты – $3,98 \times 10^{12}/л$, тромбоциты - $224 \times 10^9/л$, лейкоциты – $9,8 \times 10^9/л$. Биохимический анализ крови без особенностей. ИБ ВИЧ – положительный. а-НСV – положительный. ПЦР РНК ВИЧ – не обнаружена. С диагнозом Неокончателный тест на ВИЧ был выписан из роддома на 5 сутки, с рекомендациями по приему Зидовудина до 28 дней для профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции.

Физическое и психомоторное развитие соответствует возрасту. Второй анализ на вирусную нагрузку ВИЧ методом ПЦР при первичном посещении МГЦ СПИД был так же отрицательный.

Лабораторные данные на момент проведения исследования:

В Биохимическом анализе крови: общий билирубин – 3,4 мкмоль/л, АЛТ – 19 Ед/л, АСТ – 37 Ед/л, билирубин связанный – 1,7 мкмоль/л.

ПЦР РНК ВИЧ – не обнаружена.

а-НСV – отрицательный.

ПЦР РНК ВГС – не обнаружена

Анализ крови матери на носительство однонуклеотидных полиморфизмов:

SNP NKG2D rs2617160 – T/T

SNP IFN γ rs2430561 – A/A

Анализ крови ребенка на носительство однонуклеотидных полиморфизмов:

SNP NKG2D rs2617160 – T/T

SNP IFN γ rs2430561 – A/A.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предпосылками для выполнения исследований послужили сведения из источников литературы по проблеме и наличие определенных противоречий, например:

1. Частота случаев коинфекции ВИЧ/ВГС колеблется от 30 до 90%, что обусловлено идентичностью путей передачи возбудителей, основным из которых считается парентеральный [1, 9, 28, 123, 173, 189, 199]. Актуальность проблемы коинфекции ВИЧ/ВГС определяется, в том числе, потенциальным риском передачи инфекции от матери ребенку во время беременности и родов [52, 107]. В Российской Федерации отсутствуют точные статистические данные о распространенности ВГС среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин [25].

2. Основным способом перинатального инфицирования ребенка ВГС является интранатальный путь [15, 49, 204]. 15–35% случаев перинатальной передачи ВИЧ приходится на трансплацентарный путь, 50–75% случаев - заражение во время родов, 10–20% — при грудном вскармливании [34, 59]. Употребление инъекционных наркотиков является ключевым фактором риска как для ВИЧ, так и для ВГС, и провоцирует рост инфицирования этими вирусами среди женщин репродуктивного возраста [69, 75, 171]. В число основных факторов риска перинатального инфицирования ребенка входят вирусная нагрузка ВИЧ и, особенно, ВГС, проявления иммунодефицита у беременных женщин, отсутствие полноценной (3-х этапной) химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ [23, 86, 165]. Однако, количественные критерии риска пока окончательно не установлены.

3. Существуют ошибочные представления о снижении иммунологической реактивности у женщин при развитии беременности в связи со значительным ростом представительства регуляторных Т-лимфоцитов с иммуносупрессорной активностью. Однако, будучи клетками адаптивного иммунного ответа, регуляторные Т-клетки проявляют иммуносупрессорную активность только в

отношении отцовских антигенных молекул, что, наоборот, создает благоприятные условия для вынашивания плода и практически не сказывается на проявлении противомикробных функций иммунной системы [121]. Гораздо большее значение имеют изменения иммунного статуса у женщин, инфицированных ВИЧ, в частности: снижение количества Т-хелперов, рост числа цитотоксических лимфоцитов, падение числа натуральных киллеров, что в свою очередь увеличивает количество вируса в крови [4]. Оптимальной стратегии лечения или профилактики внутриутробного заражения ребенка ВИЧ и ВГС, учитывающей все эти факторы, до сих пор не существует [194].

4. На современном этапе изучения проблемы признается, что природа межклеточных взаимодействий в маточно-плацентарной области чрезвычайно сложна, включает в качестве одного из ключевых механизмов как в поддержании физиологического течения беременности, так и в клеточной иммунной защите плода от возможности инфицирования участие тканерезидентных децидуальных натуральных киллеров, реализуемое через продукцию цитокинов [87, 97, 212, 213]. Этот аспект пока не нашел своего применения ни в оценке механизмов перинатального инфицирования ребенка ВИЧ и ВГС, ни в системе его прогнозирования, лечебных мероприятий или профилактики.

В связи с этим целью данного исследования служило прогнозирование рисков перинатальной передачи ВИЧ, ВГС и коинфекции ВИЧ/ВГС от ВИЧ/ВГС-инфицированной матери ребенку на основе анализа клинико-иммунологических и молекулярно-генетических данных.

Для реализации этой цели в исследование вошли 80 пар «мама-ребенок», находящихся на учете в поликлиническом и амбулаторно-поликлиническом педиатрическом отделениях Московского Городского Центра профилактики и борьбы со СПИДом (МГЦ СПИД) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы». Исследование носило ретроспективно-перспективный характер.

Вошедшие в исследование пары «мама-ребенок» были распределены по реализации перинатальной передачи вирусов на 4 группы: группа 1 – пары «мама-ребенок» с перинатальным инфицированием ребенка ВИЧ и ВГС - 19 пар (24%); группа 2 – пары «мама-ребенок» с перинатальным инфицированием ребенка ВИЧ – 17 пар (21%); группа 3 – пары «мама-ребенок» перинатальным инфицированием ребенка ВГС – 19 пар (24%); группа 4 – пары «мама-ребенок» с неокончательным тестом у ребенка на ВИЧ и отсутствием ВГС – 25 пар (31%).

Клинические методы исследования включали: сбор анамнеза с акцентом на уточнение особенностей течения беременности перинатального и раннего неонатального развития, соблюдения трехэтапной профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции, характера вскармливания. Особое внимание уделялось наличию оппортунистических инфекций, сопутствующей патологии различных органов и систем, гинекологических заболеваний, осложнений беременности. Соматический осмотр проводился по традиционной схеме. Диспансерное наблюдение осуществлялось 1 раз в 3 месяца и включало в себя объективный осмотр, лабораторные исследования крови. В клиническую характеристику хронического гепатита С входило обязательное определение стадии фиброзного процесса по данным транзистентной фиброэластометрии печени.

Лабораторные исследования крови включали клинический анализ (гемометрию), биохимические исследования, иммуноферментный анализ, проточную цитофлуориметрию, полимеразную цепную реакцию

Статистическая обработка результатов проводилась на основе пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 24 с использованием описательная и сравнительной непараметрической статистики, однофакторный дисперсионный анализ, корреляционный анализ, ROC-анализ.

В процессе выполнения исследований решался целый ряд задач.

Первая задача исследования предусматривала оценку распространенности ВИЧ/ВГС-инфекции у беременных женщин в структуре пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Было установлено, что среди всех ВИЧ-инфицированных пациенток, состоящих на учете в МГЦ СПИД, доля беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС в течение последних 3-х лет составляет 27,3-30,6%; частота перинатальной передачи коинфекции за указанный период составила не более 0,56%. Всего, по консолидирующим данным за период с 1987 по 2021 гг., число детей с ВИЧ/ВГС коинфекцией, инфицированных перинатальным путем составило 7,8%.

Значение этих сведений связано с тем, что в РФ отсутствуют точные статистические данные о распространенности ВГС среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин [25], хотя они и являются востребованными при оценке успехов в сфере прогнозирования, лечения и профилактики вертикальной передачи названных вирусов от матери ребенку.

Согласно европейским исследованиям, распространенность коинфекции ВИЧ/ВГС среди беременных женщин с ВИЧ составляет от 2 до 12% [64]. Есть сведения о том, что у женщин с коинфекцией ВГС/ВИЧ передача ВГС от матери ребенку происходит в 15–16% случаев, в то время как при моноинфекции ВГС - в 3,5-5% [37, 117]. Отмечается, что риск развития инфекции, вызванной вирусом гепатита С у ВИЧ-инфицированных оказался в 6 раз выше по сравнению с здоровыми лицами [172]. Например, установлен рост распространенности ВГС среди детей в возрасте до 2 лет в последние годы в США [146]. В зарубежной печати последних лет при этом также отмечается, что, несмотря на негативное влияние коинфекции ВИЧ/ВГС на исходы беременности и увеличение риска перинатальной передачи, информация о бремени коинфекции среди населения различных стран остается недостаточной, поскольку в большинство масштабных проспективных исследований такой контингент как беременные женщины обычно не включается [84].

Следующая задача исследования касалась определения информативности медико-социальных, клинических и анамнестических характеристик

беременных женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС, как факторов риска перинатального инфицирования ребенка ВИЧ и/или ВГС.

Так, оценка социального статуса коинфицированных ВИЧ/ВГС беременных женщин показала, что в группе сравнения с отсутствием перинатального инфицирования ребенка в отличие от основных групп исследования преобладали женщины старше 30 лет, замужние и трудоустроенные, хотя примерно у половины женщин этой группы в анамнезе отмечались самопроизвольные аборты. С нашей точки, подобная медико-социальная характеристика женщин, принадлежащих к этой относительно благоприятной по признаку перинатального инфицирования ребенка группе, косвенно психологически связана с определенной социальной ответственностью и приверженностью этих женщин антиретровирусной терапии, которая влияет на инфицирование плода. Поскольку по условиям инфицирования, наличию оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний состав этой группы достоверно не отличался от остальных групп исследования, логично было бы предположить также наличие определенных генетических особенностей у женщин (или их детей) данной группы, как и групп, в которых наблюдалось перинатальное инфицирование ребенка.

При проведении исследований были получены данные о неблагоприятном влиянии курения и приема психоактивных веществ (ПАВ) на перинатальное инфицирование ребенка. Эти результаты подтверждаются и данными научной литературы. Показано, что внутривенное употребление ПАВ во время беременности повышает риски перинатальной передачи ВГС от матери ребенку, так как наряду с курением, ПАВ повышают проницаемость фетоплацентарного барьера [23, 29, 32, 135].

Ретроспективное изучение характера течения ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С в группах исследования позволило установить, что для случаев перинатального инфицирования ребенка ВИЧ (группы 1 и 2) наиболее значимыми признаками было преобладание среди беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС относительно низкой приверженности

антиретровирусной терапии, гипотрофия плода, а в группе 2 – еще и преждевременные роды. У ребенка, перинатально инфицированного ВИЧ (группы 1 и 2), отмечено снижение оценки новорожденного в баллах по шкале Апгар, рост частоты внутриутробной гипотрофии плода, недоношенности.

Для случаев перинатального инфицирования ребенка ВГС (группы 1 и 3) в наших исследованиях было отмечено значение преобладания у беременной женщины фазы репликации вирусного гепатита С в сочетании с более высокой частотой встречаемости стадий ВИЧ-инфекции 4А-4В.

В группе 1 у беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС была определена совокупность большинства отмеченных факторов риска, что ассоциировалось с перинатальным инфицированием ребенка обоими вирусными возбудителями.

Другими исследователями также описаны такие осложнения как преждевременные роды, задержка внутриутробного развития, госпитализация в отделение интенсивной терапии новорожденных, низкий вес при рождении и врожденные аномалии [64, 119, 176], но четкой взаимосвязи этих осложнений с характером перинатального инфицирования прослежено не было.

Третья задача исследований включает в ходе гестационного процесса клиничко-иммунологические и вирусологические критерии риска перинатального инфицирования ВИЧ и/или ВГС детей, рожденных женщинами с коинфекцией ВИЧ/ВГС.

Результаты исследований при выполнении этой задачи регистрировались в соответствии с триместрами беременности женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС и учитывались по группам, то есть в зависимости от наличия и характера перинатального инфицирования ребенка.

Было установлено, что вирусная нагрузка ВИЧ выше 18000 копий/мл во втором триместре беременности у женщины, коинфицированной ВИЧ/ВГС, свидетельствует о наличии риска перинатального инфицирования плода обоими вирусами с очень высокой прогностической значимостью (AUC = 0,822).

Вирусная нагрузка ВГС также выявляла межгрупповые различия по вероятности перинатального инфицирования ребенка у женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС.

В первом триместре беременности вирусную нагрузку ВГС выше 350000 копий/мл при значениях $AUC = 0,889$ (очень высокая прогностическая значимость) можно расценивать как фактор риска перинатального инфицирования плода ВГС. Во втором триместре беременности при вирусной нагрузке ВГС выше 650000 копий/мл можно с очень высокой прогностической значимостью ($AUC = 0,813$) утверждать, что существует риск инфицирования ребенка вирусом гепатита С. В третьем триместре высокое прогностическое значение вирусной нагрузки ВГС сохраняется ($AUC = 0,811$), но при величине выше 750000 копий/мл.

Значение вирусной нагрузки как ВИЧ, так и ВГС подчеркивается и другими авторами. Так, вирусная нагрузка ВИЧ как фактор риска при перинатальной передаче этого вируса подтверждается исследованиями, проведенными в разных странах [62, 80, 106, 209], в том числе и в РФ [30, 34]. Например, было показано, что определяемый уровень репликации ВИЧ, повышающий риск инфицирования плода и новорожденного, выявлен у 23% женщин с ВИЧ-инфекцией. Еще в одном исследовании указывается, что из 12 ВИЧ-инфицированных женщин, родивших ВИЧ-инфицированных детей, у 8 вирусная нагрузка ВИЧ к моменту родов была более 1000 копий/мл [32].

Важным фактором риска является высокая вирусная нагрузка ВГС у матери во время беременности, поскольку медикаментозное снижение уровня ВГС во время беременности в настоящее время, как правило, не проводится в связи с противопоказаниями для назначения препаратов для лечения ВГС [88, 148]. В исследованиях, проведенных в США до появления направленной этиотропной терапии против ВГС, также прослеживается зависимость перинатальной передачи вируса гепатита С от величины вирусной нагрузки ВГС у матери [125].

Несмотря на наличие этих данных, они с методической точки зрения по информативности, как правило, уступали нашей работе. Во-первых, большинство данных в других источниках были получены при моноинфекции, во-вторых, количественные характеристики изучаемого феномена не носили адекватного статистического подтверждения, в-третьих, в большинстве случаев взаимосвязи между сроками беременности и прогностическим значением вирусной нагрузки не прослеживалась.

Что касается данных, полученных нами при изучении прогностического значения иммунологических показателей в крови женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС, то их можно суммировать следующим образом.

В первом триместре достоверность межгрупповых различий у женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС, демонстрировал только один показатель – абсолютное число цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) в крови. Прогностическое значение этого показателя проявлялось в группе, в которой дети были инфицированы одновременно ВИЧ и ВГС, при числе ЦТЛ в крови беременных женщин выше $680 \text{ клеток} \times 10^9/\text{л}$ на самом высоком уровне ($AUC = 0,850$), а также в группе, в которой дети были перинатально инфицированы только ВИЧ при тех же значениях, но с несколько меньшей прогностической значимостью ($AUC = 0,767$).

Во втором триместре все проанализированные иммунологические показатели демонстрировали статистически достоверные отклонения. Для перинатального инфицирования детей одновременно ВИЧ и ВГС или только ВИЧ с высокой прогностической значимостью были характерны: доля Т-хелперов среди лимфоцитов крови беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС менее 25% ($AUC = 0,822$); доля ЦТЛ выше 49% ($AUC = 0,804$); иммунорегуляторный индекс (ИРИ) менее 0,53 ($AUC = 0,775$). Перинатальное инфицирование детей только ВГС наблюдалось в эти сроки при падении числа ЦТЛ ниже $720 \text{ клеток} \times 10^9/\text{л}$ при $AUC = 0,882$.

Наконец, в третьем триместре беременности женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС показательным было: для перинатального инфицирования детей ВИЧ

и ВГС – доля Т-хелперов среди лимфоцитов крови менее 22% при очень высокой прогностической значимости ($AUC = 0,908$), а также ИРИ менее 0,63 ($AUC = 0,791$); для перинатального инфицирования детей ВИЧ – ИРИ менее 0,63 ($AUC = 0,791$). Для перинатального инфицирования детей ВГС в третьем триместре иммунологические показатели критериального прогностического значения не имели.

Механизмы перинатальной передачи вирусов вообще и, особенно, ВИЧ и ВГС от матери ребенку очень широко обсуждаются в современной литературе.

Что касается механизмов передачи ВИЧ, то иммунный статус матери, а именно: снижение уровня $CD4^+$ Т-лимфоцитов, признается ведущим фактором риска передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку [34, 47].

На общее содержание лейкоцитов, Т-лимфоцитов в крови беременность и ВИЧ-инфекция оказывают взаимное влияние. ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний способствует снижению общего (абсолютного) количества лейкоцитов в крови. При этом ВИЧ-инфицированные женщины имеют более высокое относительное содержание Т-лимфоцитов, чем беременные без инфекции. Это связано с большим содержанием клеток цитотоксической субпопуляции ($CD8^+$) и меньшим содержанием Т-хелперов ($CD4^+$) в периферической крови [4].

У ВИЧ-инфицированных женщин во II и III триместрах беременности содержание $CD4^+$ лимфоцитов ниже, чем у здоровых, а количество $CD8^+$ лимфоцитов – выше [12]. Риск передачи ВИЧ от матери ребенку возрастает при относительном содержании $CD4^+$ лимфоцитов менее 29% и $CD8^+$ лимфоцитов более 50% [136], что примерно соответствует нашим данным.

Помимо снижения количества Т-хелперов и увеличения количества цитотоксических Т-лимфоцитов у женщин, инфицированных ВИЧ, отмечается падение числа натуральных киллеров, возникает гипериммуноглобулинемия, уменьшается экспрессия маркеров ранней активации лимфоцитов и повышается экспрессия маркеров поздней активации и апоптоза, что в свою очередь увеличивает количество вируса в крови [4].

Как уже отмечалось, особое значение при беременности играют тканерезидентные (децидульные) натуральные киллеры (НК), основные иммунорегуляторные и тканерегенеративные свойства которых были впервые описаны на моделях вирусной резистентности, при этом показано, что тканерезидентные НК обеспечивают наиболее мощные и быстрые реакции на гаптены, вирусы или вирусоподобные частицы [132, 202, 215].

Известно также, что беременность и ВИЧ-инфекция оказывают совместное влияние на содержание натуральных киллеров, что подтверждается наименьшим содержанием данного типа клеток. Вследствие этого у ВИЧ-инфицированных беременных женщин при низком содержании НК чаще возникают послеродовые осложнения [4].

Это определило следующую задачу исследования: охарактеризовать прогностическое значение носительства однонуклеотидных полиморфизмов генов NKG2D-рецепторов НК-клеток и генов ИФН γ у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС и рожденных ими детей как факторов риска перинатального инфицирования ребенка. При этом в качестве изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов было решено избрать таковые, связанные с функциональной активностью натуральных киллеров – гена ИФН γ как основного секреторного продукта этих клеток и их активирующего лектинового рецептора NKG2D.

Попытка определить значение носительства однонуклеотидного полиморфизма одной (rs2430561) гена ИФН γ показала неоднозначные результаты. Так, межгрупповые сопоставления частоты встречаемости этого полиморфизма у беременных женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС, показали отсутствие влияния данного фактора на перинатальное инфицирование ребенка.

В то же время тот же однонуклеотидный полиморфизм у ребенка оказался значимым при развитии перинатального инфицирования ВИЧ или ВГС, но не двумя вирусами одновременно.

Так, инфицирование ребенка ВИЧ оказалось взаимосвязано с носительством SNP rs2430561 гена ИФН γ . У инфицированных детей генотип

АА регистрировался в 2,7 раза реже, чем у детей, рожденных здоровыми. Встречаемость генотипа АТ по тенденции у инфицированных детей была выше, но эта тенденция не была подкреплена статистической достоверностью. Примерно у четверти детей, инфицированных ВИЧ, регистрировался вариант ТТ, не встречающийся у здоровых детей, в связи с чем наличие этого варианта предположительно можно отнести к факторам риска перинатального инфицирования ВИЧ.

В группе детей, инфицированных ВГС, генотип АА также и с той же кратностью регистрировался реже, чем у здоровых детей, вариант ТТ не регистрировался вообще ни в одной из групп сравнения, а генотип АТ отмечался в 2,2 чаще в группе детей, инфицированных ВГС, и предположительно может служить неспецифическим маркером инфицирования этим вирусом.

Установлена взаимосвязь между вариантом SNP rs2617160 гена NKG2D и перинатальным инфицированием ребенка ВИЧ и/или ВГС при наличии у матери коинфекции ВИЧ/ВГС. При этом носительство указанного полиморфизма имело значение как со стороны матери, так и ребенка.

Генотип АА регистрировался только у матерей с коинфекцией ВИЧ/ВГС, дети которых оказались перинатально инфицированными одновременно ВИЧ и ВГС, а частота его встречаемости – 33%. Остальные женщины являлись носителями варианта АТ, частота встречаемости которого достоверно от таковой в группе, в которой рождались здоровые дети, не отличалась. Вариант ТТ регистрировался только у здоровых детей.

У половины женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС, родивших детей, инфицированных ВИЧ, был отмечен вариант АА однонуклеотидного полиморфизма rs2617160 гена NKG2D. Другие варианты полиморфизма (АТ и ТТ) встречались с частотой в 2 раза меньшей (25%).

У детей, инфицированных одновременно ВИЧ и ВГС, генотип АА встречался в 3 раза чаще, а вариант АТ в 2 раза чаще, чем у детей, рожденных здоровыми, несмотря на наличие коинфекции ВИЧ/ВГС у матери.

Из современной научной литературы известно, что полиморфизм гена NKG2D влияет на предрасположение к инфекционным заболеваниям, раку и аутоиммунным расстройствам [152], а полиморфизм SNP rs2617160 (генотип TT) гена NKG2D - единственный маркер и независимый фактор, связанный с восприимчивостью к хроническому гепатиту В [147].

Установлено также, что полиморфизм SNP rs2430561 может влиять на экспрессию IFN- γ [190], а наличие аллелей T и A на уровне положения +874 от места начала трансляции связано с высокой и низкой экспрессией IFN- γ соответственно [177, 185]. Полиморфизмы в некодирующих областях IFN- γ связаны с аутоиммунными нарушениями, хроническими воспалительными заболеваниями, ангиогенезом и онкогенезом. В частности, полиморфизм IFN- γ тесно связан с чувствительностью человека к ряду вирусов, таких как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирус гепатита С (HCV) [130].

Прогностическое значение указанных полиморфизмов в системе «мать-ребенок» детально не изучалось.

Последняя из задач исследования предусматривала выявление взаимосвязи клинических, генетических, вирусологических и иммунологических характеристик риска перинатального инфицирования детей, рожденных женщинами с коинфекцией ВИЧ/ВГС.

Было установлено, что наличие того или иного полиморфизма как у матери, так и у ребенка, показывало достоверные корреляционные связи с результатами информативных вирусологических исследований, но только в случае перинатального инфицирования ребенка ВГС. Все исследованные полиморфизмы (как правило, вариант TT) показывали корреляции с вирусной нагрузкой ВГС в третьем триместре, что сопровождалось перинатальным инфицированием ребенка вирусом гепатита С.

С иммунологическими данными исследованные полиморфизмы были связаны многочисленными корреляциями, но по-разному в соответствии с тем геном, прогностическое значение полиморфизма которого было установлено.

Так, генотип AA SNP rs2430561 гена ИФН γ у ребенка был корреляционно связан:

- в случае инфицирования ребенка ВГС – с низким содержанием у матери в крови во втором триместре беременности абсолютного числа цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+);

- в случае инфицирования ребенка ВИЧ – с нарушением во втором триместре беременности процентного соотношения Т-хелперов (CD3+CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) в сторону снижения доли Т-хелперов и роста доли цитотоксических Т-лимфоцитов, что сопровождалось падением значений иммунорегуляторного индекса.

Прогностическое значение носительства однонуклеотидного полиморфизма rs2617160 гена NKG2D отмечалось как при генотипе AA у матери, так и при вариантах AA и AT у ребенка. Риск перинатального инфицирования ребенка одновременно ВИЧ и ВГС был связан с превалированием у него генотип AA и AT, сочетался, судя по достоверности коэффициента корреляции Спирмена, с падением у матери в крови абсолютного содержания цитотоксических Т-клеток, причем уже в первом триместре беременности.

Наличие варианта AA SNP rs2617160 гена NKG2D у матери в сочетании с падением доли Т-хелперов среди лимфоцитов крови и низкими значениями иммунорегуляторного индекса в третьем триместре было характерно для перинатального инфицирования плода одновременно ВИЧ и ВГС, а при сочетании с относительно низкими значениями только ИРИ в третьем триместре – для инфицирования только ВИЧ.

Таким образом, в результате последовательного решения задач исследования удалось получить как количественные (вирусологические и иммунологические), так и качественные (наличие определенных генетических полиморфизмов у матери и/или ребенка) критерии для прогноза перинатального инфицирования ребенка ВИЧ, ВГС или обоими вирусами одновременно.

Было показано, что условия для перинатального инфицирования ВГС или ВИЧ/ВГС могут возникать уже на ранних этапах беременности (в первом триместре) и могут иметь связь как с высокой вирусной нагрузкой ВГС, так и со значительным снижением содержания цитотоксических Т-лимфоцитов у матери. Оба фактора имели определяющее значение именно при перинатальной передаче ВГС.

Гораздо чаще механизмы, способствующие перинатальному инфицированию ребенка, формировались во втором, реже третьем триместрах. При этом для передачи ребенку ВИЧ в виде как моно, так и коинфекции, преобладающее значение имело сочетание иммунологических признаков, набор которых был корреляционно связан с наличием у матери и/или ребенка однонуклеотидного полиморфизма генов ИФН γ или рецептора NKG2D.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность ВИЧ/ВГС коинфекции у беременных, находящихся на учете по ВИЧ-инфекции в г. Москве в период с 2019 по 2021 гг., составляет от 27,9 до 30,6 %. Перинатальная передача ВИЧ/ВГС-инфекции детям в настоящее время отмечается на уровне 0,56% случаев в год. Всего перинатальную сочетанную передачу вируса иммунодефицита человека и вируса гепатита С реализовали 7,8 % относительно всех детей, состоявших на учете с диагнозом ВИЧ-инфекция в период с 1987 по 2021 гг.

2. Социальными и клиническими предикторами риска перинатальной передачи ВИЧ и/или ВГС являются: стадия ВИЧ-инфекции 4А-4В ($p \leq 0,05$), приверженность к антивирусной терапии (в 100% случаев отсутствовала), фаза репликации ВГС, социальный статус (незамужние и нетрудоустроенные, курение и прием психоактивных препаратов ($p \leq 0,05$)).

3. Вирусологическими и иммунологическими предикторами риска перинатальной передачи ВИЧ/ВГС-коинфекции являются:

- в первом триместре - уровень в крови матери CD8+(цитотоксических) Т-лимфоцитов < 680 клеток $\times 10^9$ /л;
- во втором триместре - вирусная нагрузка ВИЧ выше 18000 копий/мл при относительном значении CD4+ лимфоцитов $< 25\%$ и CD 8+лимфоцитов $> 49\%$, иммунорегуляторном индексе (CD4+/CD8+) $< 0,53$;
- в третьем триместре – иммунорегуляторный индекс $< 0,63$ при относительном значении CD 4+ $< 22\%$.

Аналогичные изменения концентрации субпопуляций Т-лимфоцитов в крови во втором триместре беременности и значения иммунорегуляторного индекса (но с меньшей прогностической значимостью, AUC = 0,688) во втором и третьем триместрах беременности являются предикторами риска перинатальной передачи моно-ВИЧ.

4. Вирусологическими и иммунологическими предикторами риска перинатальной передачи ВГС являются:

- в первом триместре – вирусная нагрузка ВГС выше 350000 копий/мл и концентрация CD 8+ Т-лимфоцитов <680 клеток x 10⁹/л;
- во втором триместре – вирусная нагрузка ВГС выше 650000 копий/мл и концентрация цитотоксических Т-лимфоцитов <720 клеток x 10⁹/л;
- в третьем триместре – вирусная нагрузка ВГС более 750000 копий/мл.

5. Наличие у ребенка генотипов ТТ, АТ аллельного варианта rs2430561 гена секреторного белка ИФН γ служит фактором риска перинатальной передачи ВИЧ или ВГС, а наличие генотипов АА, АТ аллельного варианта rs2617160 рецептора NKG2D является фактором риска вертикальной передачи ВИЧ, в том числе в сочетании с ВГС от коинфицированной матери, при достоверной корреляции с вирусологическими и иммунологическими критериями риска. Генетическое тестирование детей позволяет выделить группы высокого риска, дифференцированные в зависимости от возбудителя, что позволяет оптимизировать раннюю диагностику, в первую очередь, перинатальной ВИЧ-инфекции.

6. Наличие у матери генотипа АА аллельного варианта rs2617160 гена рецептора NKG2D является предиктором риска вертикальной передачи ВИЧ при достоверной корреляции с вирусологическими и иммунологическими критериями. Генетическое тестирование женщин на этапе планирования беременности позволяет выделить группу высокого риска перинатальной передачи ВИЧ. Носительство Т аллеля полиморфизма rs2617160 гена NKG2D-рецептора в 15 раз уменьшает риск передачи ВИЧ ($p = 0,018$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью профилактики перинатальной передачи вируса гепатита С рекомендовать лечение гепатита С на этапе планирования беременности.

2. С целью выявления группы высокого риска на этапе планирования беременности у ВИЧ/ВГС коинфицированной женщины следует определять однонуклеотидные полиморфизмы гена секреторного белка ИФН γ (rs2430561) и гена рецептора NKG2D натуральных киллеров (rs2617160).

3. Для усиления мотивации приверженности антиретровирусной терапии женщин из группы высокого риска по перинатальной передаче ВИЧ и/или ВГС необходим междисциплинарный подход с участием инфекциониста, акушера-гинеколога и терапевта.

4. Коинфицированным женщинам с целью улучшения прогноза перинатальной ВИЧ и/или ВГС инфекции показано определение вирусной нагрузки ВГС в каждом триместре беременности наряду с рутинными исследованиями на иммунный статус и вирусную нагрузку ВИЧ (Таблица № 12).

5. Для контроля прогрессирования ВГС-инфекции коинфицированным женщинам показан мониторинг фиброза печени во время беременности.

6. Для ранней диагностики перинатальной ВИЧ и/или ВГС инфекции следует проводить генетическое тестирование для определения носительства однонуклеотидного полиморфизма rs2430561 гена секреторного белка ИФН γ и rs2617160 гена рецептора NKG2D натуральных киллеров детям.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в результате исследования данные демонстрируют перспективы дальнейшей разработки темы по оценке потенциальных ассоциаций между полиморфизмами генов рецепторов NKG2D и цитокина ИФН γ натуральных киллеров с уровнем вирусной нагрузки, иммунного статуса и осложнениями течения коинфекции ВИЧ/ВГС. Персонализированный подход к диагностике и прогнозу течения вирусных инфекций является актуальным направлением как инфектологии, так неонатологии и педиатрии в целом. Представляет интерес продолжение исследования изученных полиморфизмов генов как предикторов перинатальной передачи различных вирусных инфекций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРТ	- антиретровирусная терапия
ВГС	- вирус гепатита С
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	- Всемирная Организация Здравоохранения
ВН	- вирусная нагрузка
ГМ-КСФ	- гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
дНК	- децидуальные натуральные киллеры
ИЛ	- интерлейкин
ИРИ	- иммунорегуляторный индекс
ИФН γ	- гамма-интерферон
ЛВИ	- лимфоциты врожденного иммунитета
мНК	- маточные натуральные киллеры
НК	- натуральные киллеры
ПАВ	- психоактивные вещества
РНК	- рибонуклеиновая кислота
СПИД	- синдром приобретенного иммунодефицита
Трег	- регуляторные Т-клетки
трНК	- тканерезидентные натуральные киллеры
ТФР	- трансформирующий фактор роста
Тх	- Т-хелперы
ФНО α	- фактор некроза опухолей альфа
ХГС	- хронический гепатит С
ХГЧ	- хорионический гонадотропин
цНК	- циркулирующие натуральные киллеры
ЦТЛ	- цитотоксические Т-лимфоциты
CD	- маркер кластерной дифференцировки лейкоцитов
HLA	- молекула (антиген) гистосовместимости человека

IgG	- иммуноглобулин класса G
KIR	- киллинггибирующий рецептор к классическим молекулам гистосовместимости I класса
MIC	- стрессиндуцированные молекулы на поверхности клеток - лиганды для NKG2D рецептора
NCR	- рецепторы для активации натуральной цитотоксичности
NKG2A	- киллинггибирующие рецепторы лектиновой природы натуральных киллеров
NKG2D	- активирующие рецепторы лектиновой природы натуральных киллеров
NKp44	- разновидность активирующих рецепторов группы NCR
SNP	- однонуклеотидный полиморфизм
PTdNK	- «обученные» децидуальные натуральные киллеры беременности
VEGF	- фактор роста сосудистого эндотелия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балмасова, И.П. Механизмы взаимодействия вирусных возбудителей у больных, коинфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатита С / И.П. Балмасова, М.С. Аристанбекова, Е.С. Малова, Р.И. Сепиашвили Р.И. // Журнал микробиологии. – 2016. - № 5. – С. 101-109.
2. Балмасова, И.П. ВИЧ-инфекция и проблема коинфицирования ВИЧ/ВГС / И.П.Балмасова, Е.С.Малова, Е.П.Ефратова // Российский иммунологический журнал. - 2019. - Т. 22. N 2-1. - С. 144-146.
3. Балмасова, И.П. Структурно-функциональная организация иммунной системы: учебно-методическое пособие / И.П. Балмасова, И.В. Нестерова, Е.С. Малова, Р.И.Сепиашвили // М.: Практическая медицина, 2019. - 72 с.
4. Барановская, Е.И. ВИЧ-инфекция и беременность: монография / Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок О.А. Теслова // Минск: БК Хелс Принт, 2012. – 196 с.
5. Бармина, А.Ю. Медико-социальные аспекты профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку: выпускная квалификационная работа /А.Ю. Бармина // Екатеринбург, 2018. – 80 с.
6. Белопольская, М.А. Особенности течения беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с хроническим вирусным гепатитом С и ВИЧ-инфекцией: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Белопольская Мария Андреевна – Москва, 2003. – 116 с.
7. Белоцерковцева, Л.Д. Морфофункциональные изменения в плаценте у пациенток с ВИЧ при вирусном поражении детей инфекцией / Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Н.А. Тэфнанц, А.Э. Каспарова // Вестник Новгородского государственного университета. – 2018. - № 6. – С. 4-8.
8. Бикмухаметов, Д.А. Гепатит С и ВИЧ-инфекция: профилактика, диагностика, лечение / Д.А. Бикмухаметов. // - М.: Фонд развития межсекторного социального партнерства, 2010. – 54 с.

9. Богач, В.В. ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты на Дальнем Востоке России / В.В. Богач. // - Хабаровск, 1998. - 372 с.
10. Глобальная статистика по ВИЧ 2020. Информационный бюллетень [Электронный ресурс]. - Женева: ЮНЭЙДС., 2020. – Режим доступа: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_ru.pdf
11. Глобальный доклад о гепатите [Электронный ресурс]. - Женева: ВОЗ., 2017. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255898/WHO-HIV-2017.06-rus.pdf?sequence=1>
12. Горленко, А.В. Анализ иммунологических показателей у беременных с ВИЧ-инфекцией / А.В. Горленко, О.А. Белых // Иммунология. – 2005. - Т. 26, № 3. – С. 167-170.
13. Данные мониторинга ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора 2018. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.hiv-spb.ru/Forum_HIV/2018/04-10-2018/Congress (дата обращения: 28.04.2022).
14. Должапская, Н.А. Медико-социальные особенности распространения парентеральных гепатитов В, С и ВИЧ-инфекции среди больных алкоголизмом и наркоманиями на разных этапах эпидемии этих инфекций / Н.А. Должапская // Мир вирусных гепатитов. – 2005. - № 3. – С. 1-7.
15. Ершова, О.Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи, совершенствование профилактики этой инфекции: автореф. дис. ... д-ра мед.наук : 14.00.30 / О.Н. Ершова // Москва, 2006. – 47 с.
16. Жээналиева, Г.М. Хронический гепатит С и ВИЧ-инфекция / Г.М.Жээналиева, А.К.Канатбекова, М.М.Абдикеримова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2021. – № 6. – С. 57-62; URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13231> (дата обращения: 07.04.2023).
17. Информационный бюллетень, всемирный день борьбы со СПИДом 2017 года [Электронный ресурс]. - Женева: ЮНЭЙДС., 2018. - Режим доступа:

http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2019/01/UNAIDS_FactSheet_ru-2017.pdf.

18. Информационный бюллетень № 43 ВИЧ-инфекция 2018 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2019/05/Byulleten-43-VICH-infektsiya-2017g.pdf> (дата обращения: 05.05.2022).

19. Иоанниди, Е.А. Хронические вирусные гепатиты и ВИЧ- инфекция: учебное пособие / Е.А. Иоанниди, О.А. Чернявская, Н.В. Горшкова // - Волгоград: ВолГМУ, 2008. - 51с.

20. Кочнева Г.В. Генотипы и субтипы изолятов вируса гепатита В на территории Сибири / Г.В. Кочнева, В.А. Мануйлов, И. Нетесова и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2011. - № 3 (109). - С. 31 – 35.

21. Кравченко А.В. ВИЧ-инфекция и хронический гепатит С: вчера, сегодня, завтра [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/vich/17/october/prez/6-K-05.pdf> (дата обращения: 10.05.2022).

22. Кругляк, С. П. Распространение генотипов вируса гепатита С в Приморском крае / С.П. Кругляк, Е.С. Махно, Н.Ф. Самойлова // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2009. – №4 (38). - С. 39-40.

23. Крылова, Т.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика сочетания ВИЧ-инфекции с гепатитом С у беременных женщин и активность перинатальной передачи возбудителей этих инфекций: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.10, 14.00.30 / Т.В. Крылова // Москва, 2009. – 33 с.

24. Кюрегян, К.К. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов / К.К. Кюрегян, М.И. Михайлов // - М.: Изд-во. Икар, 2013. – 336 с.

25. Ладыгин, К.В. Эпидемиологические аспекты хронических гепатитов у ВИЧ-инфицированных женщин во время их беременности / К.В. Ладыгин, А.В. Болдырев, О.А. Стативко, И.В. Авдеева // Научные ведомости

Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. - № 4 (175). – С. 5-10.

26. Лаптева, Н.И. Интеграционная эпидемиология инфекций с гемоконтактным механизмом передачи (ВИЧ, гепатиты В и С) в Республике Саха (Якутия): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02 / Н.И. Лаптева // Омск, 2014. – 22 с.

27. Мазус, А.И. Опыт применения глекапревира/пибрентасвира у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС в Московском городском центре профилактики и борьбы со СПИД / А.И. Мазус, Ю.Ф. Влацкая, Д.Р. Набиуллина // Журнал инфектологии. – 2021. - Т. 13, № 4. - С. 35-43.

28. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита.: Пер.с нем. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2004. - 717 с.

29. Матейко, Г.Б. Реализация внутриутробного инфицирования у матери с коинфекцией ВИЧ/HSV / Г.Б. Матейко, М.В. Матвисив // Клиническая инфектология и паразитология. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 96-104.

30. Матузкова, А.Н. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции и профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ на Юге России / А.Н. Матузкова, А.Г. Суладзе, А.А. Рындич, Т.И. Твердохлебова // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 91-96.

31. Медведева, Т.В. О необходимости обязательного исследования образцов крови на присутствие ВИЧ, положительных по отношению к гепатиту С / Т.В. Медведева, О.М. Некипелов, Е.Г. Никитина, Р.Г. Скворцова // Байкальский медицинский журнал. - 2010. - № 6. - С. 187-188.

32. Ниаури, Д.А. Плацента человека как эпидемический фактор риска вертикальной передачи ВИЧ в условиях коморбидности / Д.А. Ниаури, А.В. Колобов, В.А. Цинзерлинг и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016; Т. 8, № 4. – С. 7-16.

33. Новикова, О.Н. Факторы риска и особенности течения беременности, родов и состояния новорожденного у ВИЧ-инфицированных

женщин / О.Н. Новикова, Е.М. Швец // *Мать и дитя в Кузбассе*. - 2017. - №3.
<https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/108/214>

34. Обоскалова, Т.А. ВИЧ-инфекция и беременность: учебное пособие / Т.А. Обоскалова, О.В. Прохорова, А.В. Воронцова. – Екатеринбург: УГМУ, 2019. – 64 с.

35. Петри, А. Наглядная медицинская статистика. 2-е издание.: Пер. с англ. / А. Петри / М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. – 168 с.

36. Плавинский С.Л. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией, ИППП и гепатитом С среди женщин — потребительниц инъекционных наркотиков, являющихся участницами программ снижения вреда / С.Л. Плавинский, А.Н. Барина, К.М. Ерошина и др. // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. - 2012. - Т. 4, № 2. - С. 89–94.

37. Рахманова, А.Г. Хронические вирусные гепатиты С и ВИЧ-инфекция / А.Г. Рахманова, А.А. Яковлев // - СПб.: ВВМ, 2011. - 164 с.

38. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С [Электронный ресурс]. - М., 2017. 69 с. Режим доступа: <http://gepatitnews.ru/wp-content/uploads/2017/04/rekomendacii-gepatit-C-minzdrav-ru.pdf>

39. Ройтберг, Г.Е. Возможности эластометрии и биохимических маркеров в диагностике фиброза печени / Г.Е. Ройтберг, О.О. Шархун // *Медицинский альманах*. - 2017. - № 1 (46). - С. 65-68.

40. Садовникова, В.Н. Дети, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями. Пути совершенствования медико-социальной помощи / В.Н. Садовникова, О.В. Чумакова, Н.В. Вартапетова, А.В. Карпушкина // *Вопросы практической педиатрии*. – 2008. – Т. 7, № 1. — С. 18-20.

41. Самарина, А.В. Реализация подходов по снижению перинатальной передачи ВИЧ / А.В. Самарина, Н.А. Беляков // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*, - 2014. – Т. 6, № 2. – С. 7-24.

42. Сепиашвили, Р.И. Физиология естественных киллеров / Р.И. Сепиашвили, И.П. Балмасова // - М.: Медицина – Здоровье, 2005. – 456 с.

43. Слепцов, А. П. Вирусный гепатит в Якутии / А.П. Слепцов // Сибирский медицинский журнал. - 2007. - № 2. - С. 52-54.
44. Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2019 г. [Электронный ресурс]. - Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора., 2019. – Режим доступа: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossijskoi-Federatsii-na-31.12.2019.pdf>
45. Старостина, И.С. Парентеральные вирусные гепатиты и состояние функции печени у ВИЧ-инфицированных из учреждений пенитенциарной системы / И.С. Старостина, О.Е. Троценко, А.Н. Иванов и др. // Библиотека инфекционной патологии. Хабаровск. – 2009. – Вып. 29. – 209 с.
46. Статистика гепатита С за 2020 год: знают ли пациенты о своем диагнозе? [Электронный ресурс].- Gepatit ABC., 2020.- Режим доступа: <https://gepatit-abc.ru/statistika-gepatita-s-za-2020-god-znayut-li-pacienty-o-svoem-diagnoze/>
47. Терехина, Л.А. Особенности иммунного статуса ВИЧ-позитивных женщин во время беременности и после родов / Л.А. Терехина, А.Н. Рымашевский, А.В. Опруженков // Мать и дитя: материалы IX всероссийского научного форума., Москва, 2-5 октября, 2007. – М., 2007. – С. 259.
48. Тимофеева, Е.В. Современные представления о репродуктивном здоровье и потенциале у женщин с ВИЧ-инфекцией и гемоконтактными гепатитами / Е.В. Тимофеева, О.Я. Лещенко // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. - 2014. - № 3 (97). - С. 128–133.
49. Фарбер, Н.А. Вирусные гепатиты у беременных / Н.А. Фарбер, К.А. Мартынов, Б. Л. Гуртовой // – М.: Медицина, 1990. – 208 с.
50. Халезова, Н.Б. Женщины с коинфекцией ВИЧ и вирусный гепатит С. Часть 1. Психосоциальная характеристика и готовность к противовирусной терапии / Н.Б. Халезова, Е.В. Боева, В.В. Рассохин и др. // Вич-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10. N 3. - С. 30-39.

51. Шмагель, К.В. Иммуитет беременной женщины / К.В. Шмагель, В.А. Черешнев // – М.: Медицинская книга, 2003. – 224 с.
52. Ястребова, Е.Б. Анализ клиничко-анамнестических и иммунологических показателей у женщин репродуктивного возраста с ВИЧ-инфекцией и хроническим вирусным гепатитом С / Е.Б. Ястребова, Л.В. Гугова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2016. - Т. 8, № 2. - С. 39–46.
53. Ястребова, Е.Б. Дети, рожденные с ВИЧ: проблемы развития и возможности для здоровой жизни / Е.Б. Ястребова, Л.В. Гугова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8. N 4. - С. 94.
54. Ackerman 4th, W.E. Role of the placenta in adverse perinatal outcomes among HIV-1 seropositive women / W.E. Ackerman 4th, J.J. Kwiek // J. Nippon. Med. Sch. – 2013. - Vol. 80, Iss. 2. - P. 90–94.
55. ACOG educational bulletin. Viral hepatitis in pregnancy. Number 248, July 1998 (replaces №. 174, November 1992). American College of Obstetricians and Gynecologists / No authors listed // Int. J. Gynecol. Obstet. – 1998. – Vol. 63, Iss. 2. – P. 195–202.
56. Aebi-Popp, K. Vertical transmission of hepatitis C: towards universal antenatal screening in the era of new direct acting antivirals (DAAs)? Short review and analysis of the situations in Switzerland / K. Aebi-Popp, A. Duppenenthaler, A. Rauch et al. // J. Virus Erad. – 2016. - Vol. 2, Iss. 1. – P. 52-54.
57. Altman, D.G. Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity / D.G. Altman, J.M. Bland // BMJ. - 1994. - Vol. 308., Iss. 6043. - P. 1552.
58. Aluvihare, V.R. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus / V.R. Aluvihare, M. Kallikourdis, A.G. Betz // Nat. Immunol. – 2004. - Vol. 5, Iss. 3. – P. 266–271.
59. Anderson, J.R. A guide to the clinical care of women with HIV / J.R. Anderson // In: HIV/AIDS Bureau: Womenscare. USA, 2001. – 508 p. URL:

<https://webharvest.gov/peth04/20041016164119/http://hab.hrsa.gov/publications/womencare.htm>

60. Armstrong, G.L. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002 / G.L. Armstrong, A. Wasley, E.P. Simard et al. // *Ann. Intern. Med.* - 2006. – Vol. 144, Iss. 10. – P. 705-714.

61. Arshad, M. Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period – are they opportunities for treatment? / M. Arshad, S.S. El-Kamary, R. Jhaveri // *J. Viral Hepat.* – 2011. – Vol.18, Iss. 4. – P. 229– 236.

62. Bagga, R. HIV in Pregnancy / R. Bagga, P. Arora // *J. Fetal Med.* – 2020. – Vol. 7. – P. 73-79.

63. Baroncelli, S. HCV-HIV co-infected pregnant women: data from a multicenter study in Italy / S. Baroncelli, M.F. Pirillo, R. Amici et al. // *Infection.* – 2016. – Vol. 44, N 2. – P. 235–242.

64. Benhammou, V. HBV or HCV coinfection in HIV-1-infected pregnant women in France: prevalence and pregnancy outcomes / V. Benhammou, R. Tubiana, S.Matheron et al. // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2018. – Vol. 77, N 5. – P. 439–450.

65. Benova, L. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis / L.Benova, Y.A. Mohamoud, C. Calvert et al. // *Clin Infect Dis.* – 2014. – Vol. 59, N 6. - P. 765–773.

66. Berrien-Elliott, M.M. Human cytokine-induced memory-like natural killer cells / M.M. Berrien-Elliott, J.A. Wagner, T.A. Fehniger // *J. Innate Immun.* – 2015. – Vol. 7, Iss. 6. – P. 563-571.

67. Björkström, N.K. Emerging insights into natural killer cells in human peripheral tissues / N.K. Björkström, H.G. Ljunggren, J. Michaëlsson // *Nat. Rev. Immunol.* - 2016. – Vol.16, Iss. 5. – P. 310-320.

68. Bortolotti, F. Epidemiological profile of 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15-year period / F. Bortolotti, R. Iorio, M. Resti et al. // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46, Iss. 5. – P. 783–790.

69. Bosh, K.A. HIV and viral hepatitis coinfection analysis using surveillance data from 15 US states and two cities / K.A. Bosh, J.R.Coyle, V. Hansen et al. // *Epidemiol Infect.* – 2018. – Vol. 146, N 7. – P. 920–930.

70. Brosens, I. The ‘Great Obstetrical Syndromes’ are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, P. Puttemans, G. Benagiano // *Am J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204, Iss. 3. – P. 193–201.

71. Bruno, A. Myeloid derived suppressor cells interactions with Natural Killer cells and pro-angiogenic activities: roles in tumor progression / A. Bruno, L. Mortara, D. Baci et al. // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 771.

72. Bulmer, J.N. Immune cells in the placental bed / J.N. Bulmer, P.J. Williams, G.E. Lash // *Int. J. Dev. Biol.* – 2010. – Vol. 54. – P. 281-294.

73. Carrega, P. CD56(bright)perforin(low) noncytotoxic human NK cells are abundant in both healthy and neoplastic solid tissues and recirculate to secondary lymphoid organs via afferent lymph / P. Carrega, I. Bonaccorsi, E. Di Carlo et al. // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 192, Iss. 8. – P. 3805-3815.

74. Castera, L. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APR1 and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C / L. Castera, J. Vergniol, J. Foucher et al. // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128, Iss. 2. – P. 343-350.

75. Centers for Disease Control and Prevention. Viral hepatitis surveillance — United States. 2018. <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/SurveillanceRpts.htm>. Accessed 13 June 2022.

76. Cerwenka, A. Natural killer cell memory in infection, inflammation and cancer / A. Cerwenka, L.L. Lanier // *Nat. Rev. Immunol.* – 2016. – Vol. 16, Iss. 2. – P. 112-123.

77. Chalifour, A. Direct bacterial protein PAMP recognition by human NK cells involves TLRs and triggers alpha-defensin production / A. Chalifour, P. Jeannin, J.F. Gauchat et al. // *Blood.* – 2004. – Vol. 104, Iss. 6. – P. 1778-1783.

78. Chappell, C.A. Hepatitis C virus screening among children exposed during pregnancy / C.A. Chappell, S.L. Hillier, D. Crowe et al. // *Pediatrics*. – 2018. – Vol. 141, Iss. 6. P. - e20173273.
79. Cherrier, M. Development and function of intestinal innate lymphoid cells / M. Cherrier, C. Ohnmacht, S. Cording, G. Eberl // *Curr. Opin. Immunol.* – 2012. – Vol. 24, Iss. 3. – P. 277-283.
80. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations [electronic resource]. – Geneva: World Health Organization, 2016. – WHO 2016 – CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241511124>.
81. Conte, D. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women / D. Conte, M. Fraquelli, D. Prati et al. // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31, Iss. 3. – P. 751–755.
82. Cottrell, E.B. Reducing risk for mother-to-infants of Hepatitis C virus: a systematic review for the U.S preventive services task force / E.B. Cottrell, R. Chou, N. Wasson et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 158, Iss. 2. – P. 109-113.
83. Croy, B.A. Uterine natural killer cells: insights into their cellular and molecular biology from mouse modelling / B.A. Croy, H. He, S. Esadeg et al. // *Reproduction*. – 2003. – Vol. 126, Iss. 2. – P. 149-160.
84. Curtis, M.R. Evidence for implementation: HIV/HCV coinfection and pregnancy / M.R.Curtis, C.Chappell // *Curr HIV/AIDS Rep.* – 2023. – Vol. 20, N 1. – P. 1-8.
85. Daussy, C. T-bet and Eomes instruct the development of two distinct natural killer cell lineages in the liver and in the bone marrow / C. Daussy, F. Faure, K. Mayol et al. // *J. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 211, Iss. 3. – P. 563-577.
86. Dore, G. Coinfection: HIV and viral hepatitis: a guide for clinical management / G. Dore, J. Sasadeusz // Darlinghurst, N.S.W.: ASHM, 2003. – 36 p.
87. Costa, H. Effector functions of human decidual NK cells in healthy early pregnancy are dependent on the specific engagement of natural cytotoxicity receptors

/ H. El Costa, J. Tabiasco, A. Berrebi et al. // *J. Reprod. Immunol.* - 2009. – Vol. 82, Iss. 2. – P. 142-147.

88. Elrazek, A. Prediction of HCV vertical transmission: what factors should be optimized using data mining computational analysis / A. Elrazek, M. Amer, B. El-Hawary et al. // *Liver Int.* – 2016. - Vol. 37, Iss. 4. – P. 529–533.

89. Epidemiology of HIV/AIDS--United States, 1981–2005 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2006. – Vol. 55, Iss. 21. – P. 589–592.

90. Erbe, A.K. Genotyping single nucleotide polymorphisms and copy number variability of the FCGRs expressed on NK cells / A.K. Erbe, W. Wang, M. Gallenberger et al. // *Methods Mol Biol.* – 2016. – N 1441 – P. 43-56.

91. Eriksson, M. TLRs mediate IFN-gamma production by human uterine NK cells in endometrium / M. Eriksson, A.K. Meadows, S. Basu et al. // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176, Iss. 10. – P. 6219-6224.

92. Erlebacher, A. Immunology of the maternal-fetal interface / A. Erlebacher // *Annu. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 387–411.

93. Faas, M.M. Uterine NK cells and macrophages in pregnancy / M.M. Faas, P. De Vos // *Placenta.* – 2017. – Vol. 56. – P. 44-52.

94. Foster, C.J. Preventing mother-to-child transmission of HIV-1 / C.J. Foster, E.G.H. Lyall // *Pediatrics and Child Health.* – 2007. – Vol. 17, Iss. 4. – P. 126-131.

95. Frempong, M.T. Hepatitis B and C infections in HIV-1 and non-HIV infected pregnant women in the Brong-Ahafo Region, Ghana / M.T. Frempong, et al. // *PLoS ONE.* – 2019. – Vol. 14, N 7. - e0219922.

96. Fujiwara, H. Immune cells contribute to systemic cross-talk between the embryo and mother during early pregnancy in cooperation with the endocrine system/ H. Fujiwara // *Reprod. Med. Biol.* - 2006. – Vol. 5, Iss. 1. – P. 19-29.

97. Gamliel, M. Trained memory of human uterine NK cells enhances their function in subsequent pregnancies / M. Gamliel, D. Goldman-Wohl, B. Isaacson et al. // *Immunity.* – 2018. – Vol. 48, Iss. 5. – P. 951-962.

98. Gao, Q.J. Polymorphisms of some cytokines and chronic hepatitis B and C virus infection / Q.J. Gao, D.W. Liu, S.Y. Zhang et al. // *World J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, N 44. – P. 5610-5619.
99. García, Y.D. HBV, HCV, or syphilis coinfection with HIV in pregnant women seen at the main hospital in the capital of Venezuela / Y.D. García, F.A. Ureña, F.S. Carrión-Nessi et al. // *HIV Med*, 2023. – Vol. 24, N 3. – P. 372-375.
100. Garcia-Tejedor, A. Risk factors for vertical transmission of hepatitis C virus: a single center experience with 710 HCV-infected mothers / A. Garcia-Tejedor, V. Maiques-Montesinos, V.J. Diago-Almela et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 194. – P. 173-177.
101. Gasim, G.I. Hepatitis B and C virus infections among pregnant women in Arab and African countries / G.I. Gasim, I.A. Murad, I. Adam // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2013. – Vol. 7. – P. 566–578.
102. Ghazaryan, L. Hepatitis C seroprevalence among HIV-infected childbearing women in New York State in 2006 / L. Ghazaryan, L. Smith, M. Parker et al. // *Matern Child Health J.* – 2016. – Vol. 20, N 3. – P. 550–555.
103. Global hepatitis report, 2017 [electronic resource]. - Geneva: World Health Organization, 2017. - 83 p. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>
104. Goldman-Wohl, D. Learning from experience: cellular and molecular bases for improved outcome in subsequent pregnancies / D. Goldman-Wohl, M. Gamliel, O. Mandelboim, S. Yagel // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 221, Iss. 3. P. 183-193.
105. Gomez-Lopez, N. Invasion of the leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy / N. Gomez-Lopez, L.J. Guilbert, D.M. Olson // *J. Leukoc. Biol.* – 2010. – Vol. 88, Iss. 4. – P.625–633.
106. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. – Atlanta: U.S. Department of health and human services. Centers for Disease Control and Prevention; Panel on Clinical Practices for the Treatment of

HIV Infection (U.S.); National Institutes of Health (U.S.). Office of AIDS Research. Advisory Council, 2016. – 287 p. URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/7385>

107. Hanna, J. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface / J. Hanna, D. Goldman-Wohl, Y. Hamani et al. // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12, Iss. 9. – P. 1065-1074.

108. Hashemi, E. Tissue-resident NK cells: development, maturation, and clinical relevance / E. Hashemi, S. Malarkannan // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 12, Iss. 6. – P. 1553.

109. Heikkinen, J. Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human decidua / J. Heikkinen, M. Möttönen, A. Alanen, O. Lassila // *Clin. Exp. Immunol.* – 2004. – Vol. 136, Iss. 2. – P. 373–378.

110. Helige, C. Distribution of decidual natural killer cells and macrophages in the neighbourhood of the trophoblast invasion front: a quantitative evaluation / C. Helige, H. Ahammer, G. Moser et al. // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29, Iss. 1. – P. 8-17.

111. Hepatitis B and breastfeeding [electronic resource]. – Geneva: World Health Organization, 1996. – Global programme for vaccines and immunization and the divisions of child health and development, and reproductive health. URL: https://www.eatsonfeetsresources.org/wp-content/uploads/2022/07/hepatitis_b_and_breastfeeding.pdf

112. Hesslein, D.G.T. Transcriptional control of natural killer cell development and function / D.G.T. Hesslein, L.L. Lanier // *Adv. Immunol.* – 2011. – Vol. 109. P. 45–85.

113. Hiby, S.E. Maternal KIR in combination with paternal HLA-C2 regulate human birth weight / S.E. Hiby, R. Apps, O. Chazara et al. // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 192, Iss. 11. – P. 5069–5073.

114. HIV/AIDS surveillance in Europe 2019 - 2018 data [electronic resource]. - World Health Organization. Regional office for Europe; European centre for disease prevention and control, 2019. – Creative commons attribution-

NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289054607>

115. HIV and AIDS 2019. Data and Statistics [electronic resource]. - Geneva: World Health Organization, 2019. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids#cms>

116. HIV Estimations 2017: Technical Report. - New Delhi: NACO, Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, ICMR-National Institute of Medical Statistics, 2018. – 80p. URL: <http://icmr-nims.nic.in/pdf/hiv.pdf>

117. HIV infection follow-up recommendations, related to reproduction, pregnancy and prevention of perinatal transmission. - SPNS, GeSida/SEIMC, SEGO, AEP, 2007. URL: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/index.asp>

118. HIV Surveillance Report, 2016. - Atlanta: U.S. Department of health and human services. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2016. - Vol. 28. – 125 p. URL: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-2016-vol-28.pdf>

119. Huang, Q.T. Maternal HCV infection is associated with intrauterine fetal growth disturbance: a meta-analysis of observational studies / Huang Q.T., Hang L.L., Zhong M. et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, N 35. - :e4777.

120. Huhn, O. Distinctive phenotypes and functions of innate lymphoid cells in human decidua during early pregnancy / O. Huhn, M.A. Ivarsson, L. Gardner et al. // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11, Iss. 1. – P. 381.

121. Hunt, J.S. HLA-G and immune tolerance in pregnancy / J.S. Hunt, M.G. Petroff, R.H. McIntire, C.Ober // *FASEB J.*- 2005. – Vol. 19, Iss. 7. – P. 681–693.

122. Indolfi, G. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection / G. Indolfi, M. Resti // *J. Med. Virol.* – 2009. – Vol. 81, Iss. 5. – P. 836–843.

123. Jamieson, D.J. Infection with hepatitis C virus among HIV- infected pregnant women in Thailand / D.J. Jamieson, N. Skunodom, T. Chaowanachan et al. // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 2008. - P. 1-7.

124. Kalkunte, S. Evolution of non-cytotoxic uterine natural killer cells / S. Kalkunte, C.O. Chichester, F. Gotsch et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2008. – Vol. 59, Iss. 5. – P. 425–432.
125. Khamduang, W. Prevalence, risk factors, and impact of isolated antibody to hepatitis B core antigen and occult hepatitis B virus infection in HIV-1–infected pregnant women / W. Khamduang, N. Ngo-Giang-Huong, C. Gaudy-Graffin et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 56, Iss. 12. – P. 1704-1712.
126. Klose C.S.N. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis / C.S.N. Klose, D. Artis // *Nat. Immunol.* - 2016. – Vol. 17, Iss. 7. – P. 765–774.
127. Koch, J. Activating natural cytotoxicity receptors of natural killer cells in cancer and infection / J. Koch, A. Steinle, C. Watzl, O.Mandelboim // *Trends Immunol.* - 2013. – Vol. 34, Iss. 4. – P. 182-191.
128. Koopman, L.A. Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential / L.A. Koopman, H.D. Kopcow, B. Rybalov et al. // *J. Exp. Med.* – 2003. – Vol. 198, Iss. 8. – P. 1201–1212.
129. Korachi, M. An association study of functional polymorphic genes IRF-1, IFNGR-1, and IFN- γ with disease progression, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and viral load in chronic hepatitis B and C / M. Korachi, N. Ceran, R. Adaleti et al. // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2013. – V.17. N 1. - P. 44–49.
130. Kourtis, A.P. Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implication for prevention / A.P. Kourtis, Lee F.K., Abrams E.J. et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 6, Iss. 11. – P. 726-732.
131. Krop, J. Regulatory T cells in pregnancy: It is not all about FoxP3 / J. Krop, S. Heidt, F.H.J. Claas, M. Eikmans // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1182.
132. Kumar, P. IL-22 from conventional NK cells is epithelial regenerative and inflammation protective during influenza infection / P. Kumar, M.S. Thakar, W. Ouyang, S. Malarkannan // *Mucosal Immunol.* - 2013. – Vol. 6, Iss. 1. – P. 69–82.

133. Kushner, N. Hepatitis C seroprevalence among consecutive labor and delivery admissions in two New York City hospitals / T. Kushner, C. Park, D. Masand et al. // *Open Forum Infect. Dis.* – 2020. - Vol. 7, Iss. 11. – P. ofaa514.

134. Kwan, M. Dynamic changes in maternal decidual leukocyte populations from first to second trimester gestation / M. Kwan, A. Hazan, J. Zhang et al. // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35, Iss. 12. – P. 1027-1034.

135. Landes, M. Hepatitis B or hepatitis C coinfection in HIV-infected pregnant women in Europe / M. Landes, M.L. Newell, P. Barlow et al. // *HIV Med.* – 2008. – Vol. 9, Iss. 7. – P. 526–534.

136. Landesman, S.H. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child / S.H. Landesman, L.A. Kalish, D.N. Burns et al. // *The New England Journal of Medicine.* – 1996. – Vol. 334, Is. 25. – P. 1617-1623.

137. Lash, G.E. Expression of angiogenic growth factors by uterine natural killer cells during early pregnancy / G.E. Lash, B. Schiessl, M. Kirkley et al. // *J. Leukoc. Biol.* – 2006. – Vol. 80, Iss. 3. – P. 572–580.

138. Le Bouteiller, P. Killers become builders during pregnancy / P. Le Bouteiller, J. Tabiasco // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12, Iss. 9. – P. 991–992.

139. Le Campion, A. Pathogenesis of hepatitis C during pregnancy and childhood / A. Le Campion, A. Larouche, S. Fauteux-Daniel, H. Soudeyns // *Viruses.* – 2012. – Vol. 4, N 12. – P. 3531–3550.

140. Li, S.S. The NK receptor NKp30 mediates direct fungal recognition and killing and is diminished in NK cells from HIV-infected patients / S.S. Li, S.K. Kyei, M. Timm-McCann et al. // *Cell Host Microbe.* - 2013. – Vol. 14, Iss. 4. – P. 387–397.

141. Lieke, T. NK cells contribute to the control of *Trypanosoma cruzi* infection by killing free parasites by perforin-independent mechanisms / T. Lieke, S.E. Graefe, U. Klauenberg et al. // *Infect. Immun.* – 2004. – Vol. 72, Iss. 12. – P. 6817-6825.

142. Ligands for the murine NKG2D receptor: Expression by tumor cells and activation of NK cells and macrophages / A. Diefenbach [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2000. – Vol.1, Iss. 2. – P. 119–126.
143. Liu, S. The role of decidual immune cells on human pregnancy / S. Liu, L. Diao, C. Huang et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol. 124. – P. 44-53.
144. Liu, Z. The effect on MHC class II expression and apoptosis in placenta by IFN- γ administration / Z. Liu, Y. Chen, Y. Yang, J.P. Peng et al. // *Contraception.* – 2002. – Vol. 65, Iss. 2. – P. 177–184.
145. Luo, Q. Altered expression of interleukin-18 in the ectopic and eutopic endometrium of women with endometriosis / Q. Luo, W. Ning, Y. Wu et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 2006. – Vol. 72, Iss. 1-2. – P. 108-117.
146. Ly, K.N. Hepatitis C virus infection among reproductive-aged women and children in the United States, 2006 to 2014 / K.N. Ly, R.B. Jiles, E.H. Teshale et al. // *Ann Intern Med.* – 2017. – Vol. 166, N 11. – P. 775–782.
147. Ma, J. Association of NKG2D genetic polymorphism with susceptibility to chronic hepatitis B in a Han Chinese population / J. Ma, X. Guo, X. Wu et al.] // *J. Med. Virol.* – 2010. – Vol. 82, Iss. 9. – P. 1501-1507.
148. Madhava, V. Epidemiology of chronic hepatitis C virus infection in sub-Saharan Africa / V. Madhava, C. Burgess, E. Drucker // *Lancet Infect. Dis.* -2002. – Vol. 2, Iss. 5. – P. 293–302.
149. Male, V. Immature NK cells, capable of producing il-22, are present in human uterine mucosa / V. Male, T. Hughes, S. McClory et al. // *J. Immunol.* - 2010. – Vol. 185, Iss. 7. – P. 3913–3918.
150. Male, V. The transcription factor E4bp4/Nfil3 controls commitment to the NK lineage and directly regulates Eomes and Id2 expression / V. Male, I. Nisoli, T. Kostrzewski et al. // *J. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 211, Iss. 4. – P. 635–642.
151. Mandelbrot, L. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception / L. Mandelbrot, R.

Tubiana, J. Le Chenadec et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 61, Iss. 11. – P. 1715–1725.

152. Mariaselvam, C.M. Association of NKG2D gene variants with susceptibility and severity of rheumatoid arthritis / C.M. Mariaselvam, R. Tamouza, R. Krishnamoorthy et al. // *Clinical and Experimental Immunology.* – 2017. - V. 187. I. 3. – P. 369-375.

153. Marquardt, N. Cutting Edge: Identification and characterization of human intrahepatic CD49a+ NK cells / N. Marquardt, V. Béziat, S. Nyström et al. // *J. Immunol.* – 2015. – Vol. 194, Iss. 6. – P. 2467-2471.

154. Mast, E.E. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy / E.E. Mast, L.Y. Hwang, D.S. Seto et al. // *J. Infect. Dis.* - 2005. – Vol. 192, Iss. 11. – P. 1880–1889.

155. Matson, B.C. Uterine natural killer cells as modulators of the maternal-fetal vasculature / B.C. Matson, K.M. Caron // *Int. J. Dev. Biol.* – 2014. – Vol. 58, Iss. 2-4. – P. 199–204.

156. Mjosberg, J. FOXP3+ regulatory T cells and T helper 1, T helper 2, and T helper 17 cells in human early pregnancy decidua / J. Mjosberg, G. Berg, M.C. Jenmalm // *Biol. Reprod.* – 2010. – Vol. 82, Iss. 4. – P. 698–705.

157. Moffett-King, A. Natural killer cells and pregnancy / A. Moffett-King // *Nat. Rev. Immunol.* – 2002. – Vol. 2, Iss. 9. – P. 656-663.

158. Mohd Hanafiah, K.M. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence / K. Mohd Hanafiah, J. Groeger, A.D. Flaxman, S.T. Wiersma et al. // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 57, Iss. 4. – P. 1333-1342.

159. Monticelli, L.A. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus / L.A. Monticelli, G.F. Sonnenberg, M.C. Abt et al. // *Nat. Immunol.* - 2011. – Vol. 12, Iss. 11. – P. 1045–1054.

160. Mor, G. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site / G. Mor, I. Cardenas, V. Abrahams, S. Guller // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2011. – Vol. 1221, Iss. 1. – P. 80–87.

161. Mora, N. A synthesis of Hepatitis C prevalence estimates in sub-Saharan Africa: 2000-2013 / N. Mora, W.H. Adams, S. Kliethermes et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 283.
162. Munoz-Almagro, C. Prevalence of hepatitis C virus in pregnant women and vertical transmission / C. Munoz-Almagro, T. Juncosa, C. Fortuny et al. // *Med. Clin.* – 2002. – Vol. 118, Iss. 12. – P. 452–454.
163. Negishi, Y. Innate immune cells in reproduction / Y. Negishi, H. Takahashi, Y. Kuwabara, T. Takeshita // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2018. – Vol. 44, Iss. 11. – P. 2025-2036.
164. Netea, M.G. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease / M.G. Netea, L.A. Joosten, E. Latz et al. // *Science.* - 2016. – Vol. 352, Iss. 6284. – P. aaf1098.
165. Ngo-Giang-Huong, N. Human immunodeficiency virus-hepatitis C virus co-infection in pregnant women and perinatal transmission to infants in Thailand / N. Ngo-Giang-Huong, G. Jourdain, W. Siriungsi et al. // *Int J Infect Dis.* – 2010. – Vol. 14, N 7. – P. 602-607.
166. Ni, F. MicroRNA transcriptomes of distinct human NK cell populations identify miR-362-5p as an essential regulator of NK cell function / F. Ni, C. Guo, R. Sun et al. // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 9993.
167. Okeke, T.C. Coinfection with hepatitis B and C virus3s among HIV posititve pregnant women in Enugu South East Nigeria / T.C. Okeke, [et al.] // *Niger J Med.* – 2012. – Vol. 22, Iss. 1. – P. 57- 60.
168. Omatola, C.A. Hepatitis C virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected pregnant women in Anyigba, Kogi State, Nigeria / C.A. Omatola et al. // *Nature and Science.* – 2018. – Vol. 16, Iss. 9. – P. 62-68.
169. Omatola, C.A. Seroprevalence of HBV, HCV, and HIV and associated risk factors among apparently healthy pregnant women in Anyigba, Nigeria / C.A. Omatola, C. Lawal, D.O. Omosayin et al. // *Viral Immunology.* – 2019. – Vol. 32, Iss. 4. - P. 186-191.

170. Operskalski, E.A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment and new therapeutic technologies / E.A. Operskalski, A. Kovacs // *Curr. HIV/AIDS Rep.* – 2011. – Vol. 8, Iss. 1. – P. 12-22.

171. Patrick, S.W. Association of individual and community factors with hepatitis C infections among pregnant people and newborns / S.W. Patrick, W.D., Dupont, E. McNeer et al. // *JAMA Health Forum.* – 2021. – Vol. 2, N 10. – e213470.

172. Piroth, L. Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients: the EPIB 2008 study / L. Piroth et al. // *J Hepatol.* – 2010. - Vol. 53, Iss. 6. - P. 1006-1012.

173. Plamondon, M. Hepatitis C virus infection in Guinea-Bissau: a sexually transmitted genotype 2 with parenteral amplification? / M. Plamondon, A.C. Labbé, E. Frost et al. // *PLoS One.* – 2007. – Vol. 2, Iss. 4. – P. e372.

174. Platt, L. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis / L. Platt, P. Easterbrook, E. Gower et al. // *Lancet Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16, Iss. 7. – P. 797-808.

175. Polis, C.B. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of Hepatitis C Virus: a meta-analysis / C.B. Polis, S.N. Shah, K.E. Johnson, A. Gupta // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 44, Iss. 8. – P. 1123–1131.

176. Prasad, M.R. Hepatitis C virus in pregnancy / M.R. Prasad, J.R. Honegger // *Am. J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 30, Iss. 2. – P. 149–159.

177. Pravica, V. A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human IFN-gamma gene: absolute correlation with a polymorphic CA microsatellite marker of high IFN-gamma production / V. Pravica, C.Perrey, A.Stevens et al. // *Hum. Immunol.* – 2000. – Vol. 61, Iss. 9. – P. 863-866.

178. Rajasekaran, K. Signaling in effector lymphocytes: Insights toward safer immunotherapy / K. Rajasekaran, M.J. Riese, S. Rao et al. // *Front. Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 176.

179. Ramathal, C.Y. Endometrial decidualization: of mice and men / C.Y. Ramathal, I.C. Bagchi, R.N. Taylor, M.K. Bagchi et al. // *Semin. Reprod. Med.* – 2010. – Vol. 28. Iss. 1. – P. 17–26.

180. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. - Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission, A working group of the office of AIDS Research Advisory Council (OARAC), 2019. – 365 p. URL: <http://www.saludinfantil.org/Vih/Perinatal%20HIV.pdf>

181. Reeves, R.K. Antigen-specific NK cell memory in rhesus macaques / R.K. Reeves, H. Li, S. Jost et al.] // *Nat. Immunol.* – 2015. – Vol. 16, Iss. 9. – P. 927-932.

182. Report of the NIH panel to define principles of therapy of HIV infection and guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. – Atlanta: U.S. Department of health and human services. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 1998. – Vol. 47. – 91 p. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr4705.pdf>

183. Rodriguez, B. Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV-infection / B. Rodriguez, A.K. Sethi, V.K. Cheruvu et al. // *JAMA.* – 2006. – Vol. 296, Iss. 12. – P. 1498-1506.

184. Rölle, A. Memory of infections: an emerging role for natural killer cells / A. Rölle, J. Pollmann, A. Cerwenka // *PLoS Pathog.* – 2013. – Vol. 9, Iss. 9. – P. e1003548.

185. Rossouw, M. Association between tuberculosis and a polymorphic NFkappaB binding site in the interferon gamma gene / M. Rossouw, H.J. Nel, G.S. Cooke et al. // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361, Iss. 9372. – P. 1871-1872.

186. Safir, A. Maternal hepatitis B virus or hepatitis C virus carrier status as an independent risk factor for adverse perinatal outcome / A. Safir, A. Levy, E. Sikuler, E. Sheiner // *Liver Int.* – 2010. – Vol. 30, Iss. 5. – P. 765-770.

187. Saito, S. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy / S. Saito, A. Nakashima, T. Shima, M. Ito // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 63, Iss. 6. – P. 601–610.

188. Salzberger, W. Tissue-resident NK cells differ in their expression profile of the nutrient transporters Glut1, CD98 and CD71 / W. Salzberger, G. Martrus, K. Bachmann et al. // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, Iss. 7. – P. e0201170.

189. Saravanan, S. Co-infection of hepatitis B and hepatitis C virus in HIV-infected patients in South India / S. Saravanan, V. Velu, N. Kumarasamy et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, Iss. 37. – P. 5015–5020.

190. Schena, F.P. Role of interferon-gamma gene polymorphisms in susceptibility to IgA nephropathy: a family-based association study / F.P. Schena, G. Cerullo, D.D. Torres et al. // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2006. – Vol. 14, Iss. 4. – P. 488–496.

191. Seisdedos, T. Prevalence of maternal hepatitis C infection according to HIV serostatus in six Spanish regions (2003–2006) / T. Seisdedos, A. Díaz, M.J. Bleda et al. // *Eur. J. Public Health.* – 2011. – Vol. 21, Iss. 5. – P. 643–645.

192. Sharkey, A.M. Tissue-specific education of decidual NK cells / A.M. Sharkey, S. Xiong, P.R. Kennedy et al. // *J. Immunol.* – 2015. – Vol. 195, Iss. 7. – P. 3026–3032.

193. Si, L.F. Effects of IFN- γ on IL-18 expression in pregnant rats and pregnancy outcomes / L.F. Si, S.Y. Zhang, C.S. Gao et al. // *Asian-Australas J. Anim. Sci.* – 2013. – Vol. 26, Iss. 10. – P. 1399–1405.

194. Silasi, M. Viral infections during pregnancy / M. Silasi, I. Cardenas, J.Y. Kwon et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 73, Iss. 3. – P. 199–213.

195. Slowik, M.K. Hepatitis B and C viruses in infants and young children / M.K. Slowik, R. Jhaveri // *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 16, Iss. 4. – P. 296–305.

196. Sojka, D.K. Cutting Edge: Local proliferation of uterine tissue-resident NK cells during decidualization in mice / D.K. Sojka, L. Yang, B. Plougastel-Douglas et al. // *J. Immunol.* – 2018. – Vol. 201, Iss. 9. – P. 2551–2556.

197. Sojka, D.K. Tissue-resident natural killer (NK) cells are cell lineages distinct from thymic and conventional splenic NK cells / D.K. Sojka, B. Plougastel-Douglas, L. Yang et al. // *Elife*. – 2014. – Vol. 3. – P. e01659.
198. Sojka D.K. Uterine natural killer cells / D.K. Sojka, L. Yang, W.M. Yokoyama // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 960.
199. Soriano, V. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients / V. Soriano, P. Barreiro, M. Nuñez // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2006. – Vol. 57, Iss. 5. P. 815–818.
200. Spearman, C.W. Hepatitis B in sub-Saharan Africa: strategies to achieve the 2030 elimination targets / C.W. Spearman, M. Afihene, R. Ally et al. // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 2, Iss. 12. – P. 900–909.
201. Sulkowski, M.S. Viral hepatitis and HIV coinfection / M.S. Sulkowski // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48, Iss. 2. – P. 353–367.
202. Sun, H. Tissue-resident lymphocytes: from adaptive to innate immunity / H. Sun, C. Sun, W. Xiao, R. Sun // *Cell Mol. Immunol.* - 2019. – Vol. 16, Iss. 3. – P. 205–215.
203. Tao, Y. CD56(bright)CD25+ NK cells are preferentially recruited to the maternal/fetal interface in early human pregnancy / Y. Tao, Y.H. Li, H.L. Piao et al. // *Cell Mol. Immunol.* - 2015. – Vol. 12, Iss. 1. – P. 77–86.
204. Terrault, N. F. Epidemiological Evidence for perinatal transmission of hepatitis C / N. F. Terrault // *Viral hepatitis*. – 1998. – Vol. 4. – P. 245–248.
205. Tesfu, M.A. Co-infection of HIV or HCV among HBsAg positive delivering mothers and its associated factors in governmental hospitals in Addis Ababa, Ethiopia: A cross-sectional study / M.A. Tesfu, N.B. Belay, T.T. Habtemariam // *PLoS One*, 2022. – Vol. 17, N 8. - e0273300.
206. Tilburgs, T. Differential distribution of CD4(+) CD25(bright) and CD8(+) CD28(-) T-cells in decidua and maternal blood during human pregnancy / T. Tilburgs, D.L. Roelen, B.J. van der Mast et al. // *Placenta*. – 2006. – Vol. 27 (Suppl.) – P. 47–53.

207. Tokmadzic, V.S. IL-18 is present at the maternal-fetal interface and enhances cytotoxic activity of decidual lymphocytes / V.S. Tokmadzic, Y. Tsuji, T. Bogović et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2002. – Vol. 48, Iss. 4. – P. 191-200.
208. Tovo, V.C. Impact of human immunodeficiency virus infection in patients infected with the hepatitis C virus / V.C. Tovo, A. Alves de Mattos, A. Ribeiro de Souza et al. // *Liver Int.* – 2007. – Vol. 27, Iss 1. – P. 40–46.
209. Townsend, C.L. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000–2011 / C.L. Townsend, L. Byrne, M. Cortina-Borja et al. // *AIDS.* – 2014. – Vol. 28, Iss. 7. – P. 1049–1057.
210. Tubiana, R. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1) / R. Tubiana, J. Le Chenadec, C. Rouzioux et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. - Vol. 50, Iss. 4. – P. 585–596.
211. Vacca, P. Origin, phenotype and function of human natural killer cells in pregnancy / P. Vacca, L. Moretta, A. Moretta, M.C. Mingari // *Trends Immunol.* – 2011. – Vol. 32, Iss. 11. – P. 517–523.
212. Vacca, P. Human innate lymphoid cells: Their functional and cellular interactions in decidua / P. Vacca, C. Vitale, E. Munari et al. // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1897.
213. Vento-Tormo, R. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans / R. Vento-Tormo, M. Efremova, R.A. Botting et al. // *Nature.* – 2018. – Vol. 563, Iss. 7731. – P. 347–353.
214. Vivier, E. Functions of natural killer cells / E. Vivier, E. Tomasello, M. Baratin et al. // *Nat. Immunol.* - 2008. – Vol. 9, Iss. 5. – P. 503–510.
215. Waggoner, S.N. Natural killer cells act as rheostats modulating antiviral T cells / S.N. Waggoner, M. Cornberg, L.K. Selin, R.M. Welsh // *Nature.* - 2011. – Vol. 481, Iss. 7381. – P. 394–398.
216. Wang, R. Natural killer cell-produced IFN- γ and TNF- α induce target cell cytotoxicity through up-regulation of ICAM-1 / R. Wang, J.J. Jaw, N.C. Stutzman et al. // *J. Leukoc. Biol.* – 2012. – Vol. 91, Iss. 2. – P. 299–309.

217. Warren, H.S. Production of IL-5 by human NK cells and regulation of IL-5 secretion by IL-4, IL-10, and IL-12 / H.S. Warren, B.F. Kinnear, J.H. Phillips, L.L. Lanier // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 154, Iss. 10. – P. 5144–5152.

218. Watts, D.H. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy / D.H. Watts // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346, Iss. 24. – P. 1879–1891.

219. Williams, P.J. Decidual leucocyte populations in early to late gestation normal human pregnancy / P.J. Williams, R.F. Searle, S.C. Robson et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 2009. – Vol. 82, Iss. 1. – P. 24–31.

220. Yeung, L.T. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus / L.T. Yeung, S.M. King, E.A. Roberts // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 34, Iss. 2. – P. 223–229.

221. Zeba, M.T. HCV prevalence and co-infection with HIV among pregnant women in Saint Camille Medical Centre, Ouagadougou / M.T.A. Zeba, S.D. Karou, T. Sagna et al. // *Trop Med. Int. Health.* – 2011. – Vol. 16, Iss. 11. – P. 1392–1396.

222. Zhang, C. Epidemiological features and risk factors for acquiring hepatitis B, hepatitis C, and syphilis in HIV-infected patients in Shaanxi Province, Northwest China / C. Zhang, Q. Ren, W. Chang // *Int. J. Environ. Res. Public Health* - 2020. – Vol. 17, Iss. 6. – P. 1990.

223. Zhang, L. Effect of IFN- γ and IL-12 expressions on intrauterine transmission in HBsAg-positive parturients in late pregnancy / L. Zhang, H.R. Wang, Y.Z. Shao et al. // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 2019. – Vol. 40, Iss. 9. – P. 1077-1083.

224. Zhou, X-H. Statistical methods in diagnostic medicine / X-H. Zhou, N.A. Obuchowski, D. K. McClish // - New York: John Wiley & Sons inc. publication, 2002. – 57 p.