

*На правах рукописи*

ХАМАТОВА АГУНДА АХСАРБЕКОВНА

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

3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки)

3.2.7. Иммунология (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2023

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководитель:** Чеботарева Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор

**Научный руководитель:** Балмасова Ирина Петровна, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Краснова Елена Игоревна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней (педиатрического факультета) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Калюжин Олег Витальевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «21» декабря 2023г. в 12 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993 г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте [www.rmaro.ru](http://www.rmaro.ru)).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы диссертационного исследования

Заболеваемость инфекциями, обусловленными вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусом гепатита С (ВГС) по-прежнему остается одной из основных проблем мирового общественного здравоохранения. Их комбинация отличается отягчающим влиянием на процессы течения каждого из этих вирусных заболеваний. Со стороны течения ВИЧ-инфекции - повышением гепатотоксичности препаратов для антиретровирусной терапии (АРТ); более частым развитием осложнений при инструментальных вмешательствах (биопсия печени, катетеризация вен); увеличением риска развития нейрокогнитивных нарушений (Жээналиева, Г.М., Канатбекова А.К., Абдикеримова М.М., 2021; Кравченко А.В., 2017). Негативное влияние на течение ВГС-инфекции проявляется повышением уровня вирусной нагрузки (ВН) ВГС, высокой частотой и более быстрыми темпами развития цирроза печени, повышенным риском декомпенсации цирроза печени, прогрессированием хронического гепатита С (ХГС) и развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), высокой летальностью вследствие болезни печени (Балмасова И.П., Малова Е.С., Ефратова Е.П., 2019).

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 при коинфекции реализуется чаще, чем при моноинфекции (Benova L. et al., 2014; Operskalski E.A., Kovacs A., 2011; M.R.Curtis, S.Chappell, 2023). Это обстоятельство не позволяет минимизировать заболеваемость ВИЧ-инфекцией, ВГС либо ВИЧ/ВГС коинфекцией у детей при перинатальном контакте.

Социальная значимость и актуальность этой проблемы подчеркивается ухудшением эпидемиологической ситуации по ВИЧ/ВГС-инфекции. К январю 2018 г. в России количество лиц, инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С, состоявших на диспансерном наблюдении, насчитывалось 199 055 человек (29,46% от общего количества ВИЧ инфицированных – против 27,80 % в 2014 году) (Кравченко А.В., 2018). Это связано с продолжающимся ростом числа потребителей инъекционных наркотиков в основном у людей репродуктивного возраста (Информационный бюллетень № 43 ВИЧ-инфекция, 2018). Также в последнее время отмечается тенденция к «феминизации» эпидемии ВИЧ, что

непосредственно влечет за собой рост количества перинатальной ВИЧ-инфекции (Новикова О.Н., Швец Е.М., 2017).

Анализ источников в доступной зарубежной и отечественной литературе (Ниаури Д.А. и др., 2016; Матейко Г.Б., Матвисив М.В., 2016; Arshad M., El-Kamary S.S., Jhaveri R., 2011; García Y.D., Ureña F.A., Carrión-Nessi F.S. et al., 2023; Le Campion A. et al., 2012) позволил констатировать недостаточное понимание рисков, что требует дальнейшего анализа и обобщения с целью усовершенствования прогнозирования перинатальной передачи ВИЧ/ВГС коинфекции. Таким образом, потребности науки в углубленном изучении взаимных влияний вируса иммунодефицита человека и вируса гепатита С у коинфицированных беременных и оценке прогностической роли факторов риска, в том числе молекулярно-иммуногенетических, 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 всё большее внимание исследователей уделяется проблеме ВИЧ/ВГС коинфекции среди женщин репродуктивного возраста (Ястребова Е.Б., Гутова Л.В., 2016; Baroncelli S. et al., 2016; Tesfu M.A., Belay N.B., Habtemariam T.T., 2022). Обсуждается роль плаценты как эпидемического фактора риска перинатальной передачи ВИЧ в условиях коморбидности (Ниаури Д.А. и др., 2016); роль вирусной нагрузки ВИЧ, иммунного статуса ВИЧ-инфицированных беременных женщин (Бармина А.Ю., 2018; Матейко Г.Б., Матвисив М.В., 2016); роль психосоциальных характеристик беременной женщины и, как следствие, ее приверженности противовирусной терапии (Ниаури Д.А. и др., 2016; Халезова Н.Б. и др., 2018); 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 (Erbe A.K. et al., 2016).

Научный интерес вызывают немногочисленные исследования авторов (Mariaselvam S.M. et al., 2017), результаты которых свидетельствуют о том, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) генов NKG2D-рецепторов НК-клеток предрасполагают к инфекционным заболеваниям. Учеными (Korachi M. et al., 2013, Gao Q.J. et al., 2009) показана взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов генов ИФН $\gamma$ , экспрессируемых натуральными киллерами, с

чувствительностью человека к ВИЧ и вирусу гепатита С. По данным (Erbe A.K. et al., 2016) 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. Однако сведений по комплексной оценке рисков прогрессирования каждого из инфекционных процессов в доступной научной литературе не обнаружено.

В России выполнено немало работ (Ястребова Е.Б., Гутова Л.В., 2016; Тимофеева Е.В., Лещенко О.Я., 2014; Ниаури Д.А. и др., 2016) по оценке клинико-иммунологических и вирусологических рисков, но имеющиеся достижения в этой области требуют обобщения и поиска взаимосвязи с иммуногенетическими факторами. В то же время пока не обозначены четкие критерии и генетические особенности в системе «мать-ребенок», позволяющие прогнозировать перинатальное инфицирование детей, рожденных женщинами с коинфекцией ВИЧ/ВГС.

### **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, инфицированных ВИЧ/ВГС, как факторов риска перинатального инфицирования ребенка ВИЧ и/или ВГС.
3. Установить в ходе гестационного процесса клинико-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 $\gamma$  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<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов.

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

Геновариант AA SNP rs2430561 гена ИФН $\gamma$  у ребенка является фактором риска передачи ВГС, а вариант TT - фактором риска передачи ВИЧ; геноварианты AA и AT SNP 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 работы**

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 гена NKG2D-рецептора НК 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 SNPs препятствовало более точной оценке риска перинатальной передачи ВГС и коинфицирования, а также оценке потенциальных ассоциаций между полиморфизмами генов рецепторов NKG2D и цитокина ИФН $\gamma$  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 имеют 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.

### **Методология исследования**

Методологическая основа диссертационной работы выстроена согласно поставленной цели и задачам исследования, и включает в себя применение комплексного подхода с использованием анамнестического, клинического, лабораторного методов, результаты которых подвергались статистическому анализу. Предметом исследования явилось прогнозирование рисков перинатальной передачи вирусов на основе выявления носительства полиморфизма генов рецепторов натуральных киллеров при помощи молекулярно-генетического метода. Проведена аналитическая оценка различных показателей, влияющих на перинатальное инфицирование, с последующим статистическим анализом выявленных предикторов. Полученные результаты исследования систематизированы и изложены в главах собственных исследований. По результатам работы сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **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 влияет на вертикальную передачу возбудителей.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационное исследование «Прогнозирование рисков перинатальной передачи ВИЧ и/или ВГС от коинфицированных матерей» соответствует паспорту научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни и

направлениям исследований: п. 1 «Изучение свойств возбудителей и их взаимодействие с организмом человека, иммунологические, патоморфологические, 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» и п. 3 «Диагностика инфекционных болезней с использованием клинических, микробиологических, генетических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования». Также соответствует паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология, 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».

#### **Апробация результатов исследования**

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 12 от 30.06.2023 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.

#### **Публикации и участие в научных конференциях**

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 4 в журналах, входящих в К-1 «Перечня ВАК». Основные положения диссертации в виде научных докладов доложены на III Научно-практической конференции с международным участием «Научный авангард», Москва, май 2021 года; VII Московском Городском Съезде педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии», Москва, октябрь 2021 года; XX Юбилейном Конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», Москва, декабрь 2021 года; Национальном Конгрессе по инфекционным заболеваниям Республики Узбекистан, Ташкент, март 2022

года; Ежегодной научно-практической конференции молодых ученых-медиков ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», Москва, июнь 2022 года; на Первом всероссийском междисциплинарном конгрессе по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения «ЗОНТ: здоровье, образование, наука, технологии», Москва, декабрь 2022 года; на Всероссийском конгрессе с международным участием «ВИЧ-инфекция: трансформация подходов и эффективный баланс», Москва декабрь 2022 года; на XXI Конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», Москва, декабрь 2022 года.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в учебно-педагогический процесс кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, в практику профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции поликлинических отделений ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ» МГЦ СПИД (акт внедрения в практику от 07.06.2023 г.).

### **Личный вклад соискателя**

Соискателем лично проведен сбор и анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, обоснована степень её разрешенности, сформулированы цель и задачи исследования. Самостоятельно автором производился набор пациентов, сформирован и разработан дизайн исследования. Лично автором проводились общеклинические методы исследования, постановка и трактовка лабораторных анализов. Полученные данные подвергались статистической обработке с дальнейшей интерпретацией полученных результатов и их публикацией в научных изданиях. Сформулированы основные положения, выводы диссертации и практические рекомендации. Автором лично подготовлен текст диссертации, статьи, опубликованные по теме работы, доклады и выступления с результатами исследования на конференциях и конгрессах.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 161 странице печатного текста, включает в себя введение, обзор литературы, 5 глав с изложением материалов и результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертация проиллюстрирована 31 рисунком, 4

клиническими примерами, 14 таблицами. В библиографический указатель включено 224 источника, из них 53 отечественных и 171 зарубежный.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы исследования**

Научная работа проводилась на базе Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы с 2020 года по 2022 год.

Под наблюдением находилось 80 матерей в возрасте от 17 до 42 лет с диагнозом ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит С, состоявших на диспансерном учете в поликлиническом отделении МГЦ СПИД, и 80 детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, состоящих на диспансерном учете в амбулаторно-поликлиническом педиатрическом отделении МГЦ СПИД. Глубина катамнестического наблюдения в ретроспективной части исследования - до 18 лет; в проспективной – 3 года. Также проводился анализ данных из архивной медицинской документации 1921 беременной с ВИЧ и ВИЧ/ВГС коинфекцией, (учетная форма 025/у) и 10945 детей (Фобус (реестр ВИЧ-инфицированных)), состоявших на диспансерном учете в МГЦ СПИД.

Во всех парах был проведен 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, лабораторные исследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, иммуноферментный анализ крови, иммунологический анализ крови, ПЦР крови для определения наличия в крови РНК ВИЧ, РНК ВГС и молекулярно-генетический анализ периферической крови методом ПЦР на определение носительства однонуклеотидных полиморфизмов генов рецепторов натуральных киллеров). Все тесты выполнялись по протоколам производителей.

Статистическая обработка данных проводилась на основе пакета статистических программ SPSS (версия 23) в соответствии с инструкцией по его применению. В процессе исследований помимо дискриптивной статистики использовался однофакторный дисперсионный анализ (ONE WAY ANOVA), определялся критерий Манна-Уитни. Прогностическая значимость полученных данных устанавливалась с использованием ROC-анализа.

## Полученные результаты исследования и их обсуждение

Для реализации поставленной цели в исследование вошли 80 пар «мама-ребенок», которые были распределены по реализации перинатальной передачи вирусов на 4 группы: группа 1 – 19 пар (24%) «мама-ребенок» с перинатальным инфицированием ребенка ВИЧ и ВГС; группа 2 – 17 пар (21%) «мама-ребенок» с перинатальным инфицированием ребенка ВИЧ; группа 3 – 19 пар (24%) «мама-ребенок» перинатальным инфицированием ребенка ВГС; группа 4 – 25 пар (31%) «мама-ребенок» с неокончательным тестом у ребенка на ВИЧ и отсутствием ВГС.

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%.

Распространенность ВИЧ/ВГС коинфекции среди детей была оценена относительно всех пациентов детского возраста с выявленной ВИЧ-инфекцией, состоявших на диспансерном учете в МГЦ СПИД. За период с 1987 по 2021 гг. наблюдались 10945 детей в возрасте от 0 до 18 лет. Из них у 679 выявлена ВИЧ-инфекция. ВИЧ/ВГС коинфекция подтверждена у 53 (7,8%) пациентов. Частота перинатальной передачи ВИЧ/ВГС коинфекции в период проведения исследования (с 2019 по 2021 гг.) составила не более 0,56% случаев в год.

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 зрения, 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.

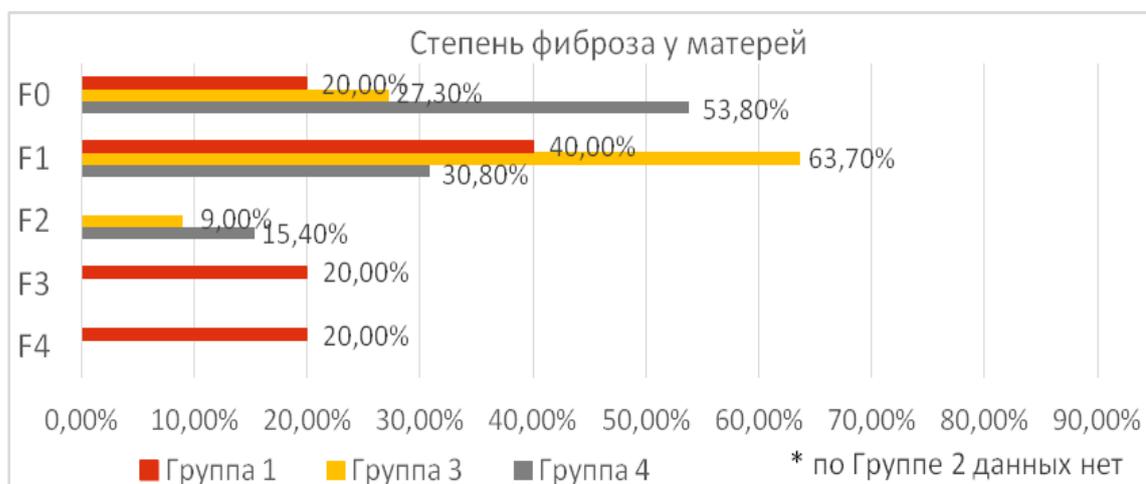
При проведении исследований были получены данные о неблагоприятном влиянии курения и приема психоактивных веществ (ПАВ) на перинатальное инфицирование ребенка. Эти результаты подтверждаются и данными научной литературы. Показано, что внутривенное употребление ПАВ во время беременности повышает риски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

фетоплацентарного барьера (Крылова Т.В., 2009; Матейко Г.Б., Матвисив М.В., 2016; Ниаури Д.А. и др., 2016; Landes M., 2008).

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 АРТ.

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.

Течение ВГС-инфекции 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 1).

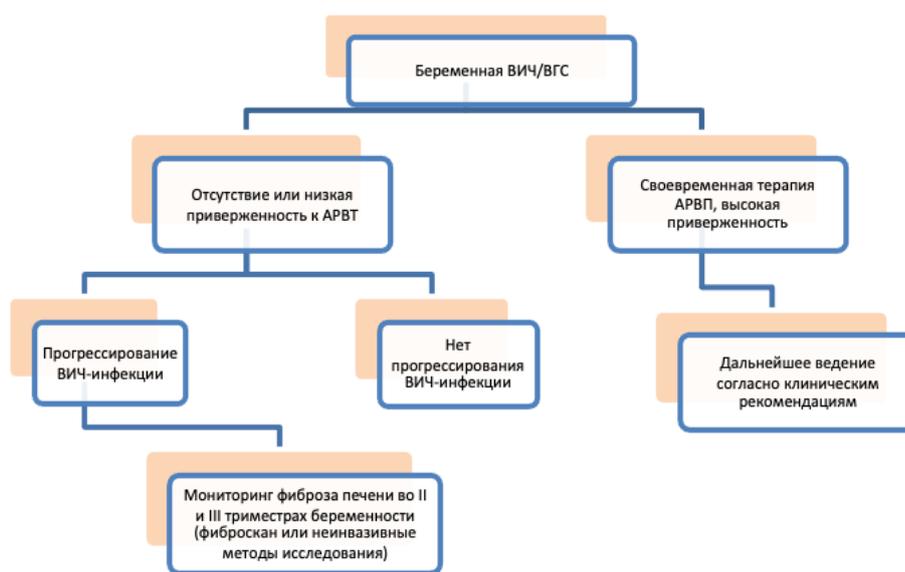


**Рис. 1. Степень фиброза печени у матерей, включенных в исследование по группам**

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.

Установленный в исследовании факт ухудшения течения ВГС-инфекции у матерей с ВИЧ, нарастание фиброза печени до F4 на фоне определяемой ВН ВИЧ и низкой приверженности к АРТ позволил произвести вариацию алгоритма тактики ведения беременных. (рисунок 2).

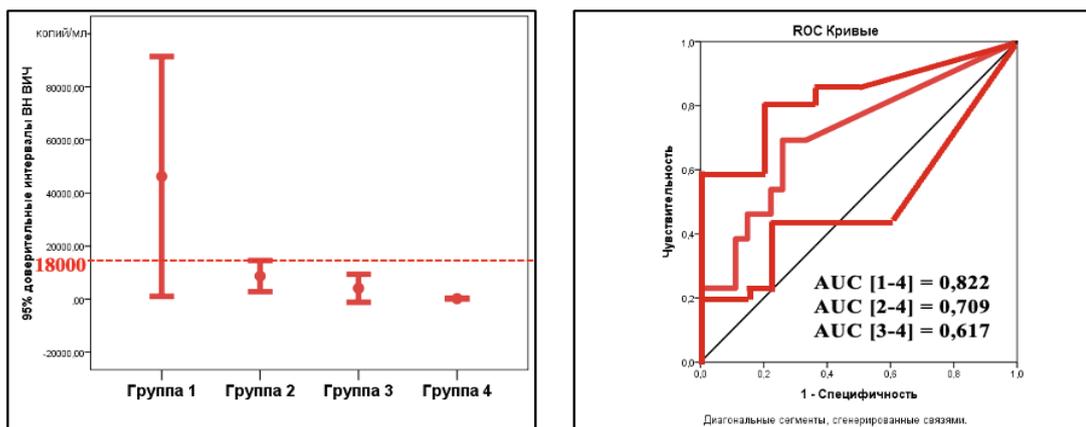


**Рис. 2. Модифицированный алгоритм ведения беременных с ВИЧ/ВГС коинфекцией**

Далее в ходе гестационного процесса определялись клинико-иммунологические и вирусологические критерии риска перинатального инфицирования ВИЧ и/или ВГС детей, рожденных ВИЧ/ВГС-инфицированными женщинами. Результаты исследований регистрировались в соответствии с триместрами беременности женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС и учитывались по группам в зависимости от наличия и характера перинатального инфицирования ребенка. Прогностическая значимость полученных лабораторных критериев устанавливалась путем определения 95% доверительных интервалов показателей и построением ROC-кривой, отражающей соотношение чувствительности и специфичности диагностического теста, с расчетом на основе статистической программы площади под кривой (AUC) при значениях AUC выше 0,75 (при максимуме 1,0) показатель считается высоко прогностически значимым.

Например, при оценке вирусной нагрузки ВИЧ в крови было установлено, что во втором триместре беременности у женщин ВИЧ/ВГС этот

показатель был статистически значимым.



**Рисунок 3. 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**

Определение 95%-ных доверительных интервалов вирусной нагрузки ВИЧ по группам исследования, как это представлено слева на рисунке 3, отчетливо демонстрирует, что в группе 1, в которой дети были перинатально инфицированы обоими вирусами (ВИЧ/ВГС), значения показателя выше 18000 копий/мл были характерны только для данной группы. Справа на рисунке 3 показаны три ROC-кривые, отражающие результаты сравнения групп 1, 2, 3 с группой 4, в которой перинатального инфицирования ребенка не происходило. Как видно, площадь под ROC-кривой имела величину выше 0,75 только при сравнении групп 1 и 4 ( $AUC [1-4] = 0,822$ ), что свидетельствовало о высокой прогностической значимости этого теста. В группах 2 и 3 (перинатальное инфицирование только ВИЧ или ВГС) AUC не показывала высокой прогностической значимости.

Таким образом, вирусная нагрузка ВИЧ во втором триместре беременности у женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС, при величине  $>18000$  копий/мл с высокой прогностической значимостью свидетельствует о риске перинатального инфицирования ребенка обоими вирусами – ВИЧ и ВГС.

Аналогичным образом анализировалась информативность других лабораторных показателей - вирусной нагрузки ВГС, относительного и абсолютного содержания в крови Т-хелперов ( $CD3+CD4+$ ), цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD3+CD8+$ ), а также иммунорегуляторного индекса как соотношения  $CD3+CD4+/CD3+CD8+$ . Результаты такого исследования представлены в таблице 1 и представляют собой сочетание критериев

прогнозирования перинатального инфицирования ребенка ВИЧ/ВГС (группа 1), только ВИЧ (группа 2) или только ВГС (группа 3).

Значение вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС подчеркивается и другими авторами. Так вирусная нагрузка ВИЧ как фактор риска при перинатальной передаче этого вируса подтверждается исследованиями, проведенными в разных странах (Bagga R., Arora P., 2020; Townsend C.L. et al., 2014), в том числе и в РФ (Матузкова А.Н. и др., 2018; Обоскалова Т.А. и др., 2019).

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 (Ниаури Д.А. и др., 2016).

**Таблица 1. 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 <sup>9</sup> /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	I триместр беременности	Вирусная нагрузка ВГС	>350000 копий/мл	0,889

инфицирование ребенка ВГС (принадлежность к группе 2)		Абсолютное содержание ЦТЛ	<680 клеток x 10 <sup>9</sup> /л	0,767
	II триместр беременности	Вирусная нагрузка ВГС	>650000 копий/мл	0,813
		Абсолютное содержание ЦТЛ	<720 клеток x 10 <sup>9</sup> /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				

Важным фактором риска признается 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 (Elrazek A. et al., 2016; Madhava V. et al., 2002). 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 (Khamduang W. et al., 2013).

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 литературы по изучению прогностического значения иммунологических показателей в крови женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС, то их можно суммировать следующим образом.

Ведущим фактором риска передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку признается снижение уровня CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (Обоскалова Т.А. и др., 2019; Терехина Л.А. и др., 2017).

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 (Барановская Е.И. и др., 2012).

У ВИЧ-инфицированных женщин во II и III триметрах беременности содержание CD4+ лимфоцитов ниже, чем у здоровых, а количество CD8+ лимфоцитов – выше (Горленко А.В., Белых О.А. 2005). Риск передачи ВИЧ от матери ребенку возрастает при относительном содержании CD4+ лимфоцитов менее 29% и CD8+ лимфоцитов более 50% (Landesman S.H. et al., 1996), что примерно соответствует нашим данным.

Помимо уменьшения количества Т-хелперов и увеличения количества цитотоксических Т-лимфоцитов у женщин, инфицированных ВИЧ, отмечается снижение концентрации 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 (Барановская Е.И. и др., 2012).

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 (Kumar P. et al., 2013; Sun H. et al., 2019; Waggoner S.N. et al., 2011).

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 (Барановская Е.И. и др., 2012).

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

Попытка определить значение вклада носительства одной из аллелей варианта rs2430561 гена ИФН $\gamma$  показала неоднозначные результаты. Так, межгрупповые сопоставления частоты встречаемости этого полиморфизма у матерей, коинфицированных ВИЧ/ВГС, показали отсутствие влияния данного фактора на перинатальное инфицирование ребенка. В то же время характер носительства того же SNP у ребенка оказался значимым при развитии перинатального инфицирования ВИЧ или ВГС, но не двумя вирусами одновременно. Так, у ВИЧ-инфицированных детей генотип АА регистрировался в 2,7 раза реже, чем у детей, рожденных здоровыми. В то же время примерно в 25% случаев у таких детей отмечался генотип ТТ, который у здоровых детей не встречался вообще.

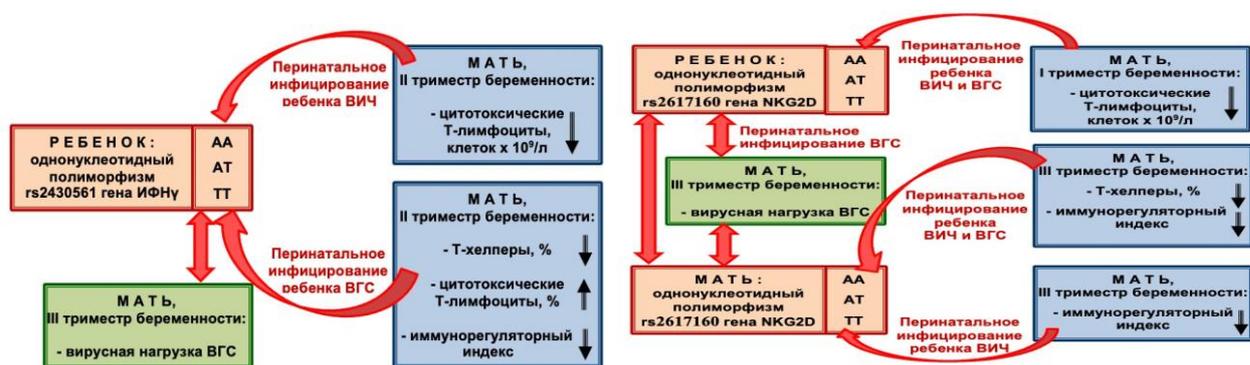
В группе детей, инфицированных ВГС, генотип АА с той же кратностью регистрировался реже, чем у здоровых детей, генотип ТТ не регистрировался вообще, а генотип АТ отмечался в 2,2 чаще в группе детей, инфицированных ВГС, и предположительно может служить признаком поражения этим вирусом.

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 SNP имело значение со стороны и матери, и ребенка. Генотип АА регистрировался только у матерей с коинфекцией ВИЧ/ВГС, дети которых оказались перинатально инфицированными одновременно ВИЧ и ВГС при частоте его встречаемости 33%. Остальные женщины являлись носителями генотипа АТ. У половины женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС, родивших детей, инфицированных только ВИЧ, был отмечен генотип АА по аллельному варианту rs2617160 гена NKG2D. Другие генотипы по данному полиморфизму (АТ и ТТ) встречались с частотой в 2 раза меньшей. У детей, инфицированных одновременно ВИЧ и ВГС, генотип АА встречался в 3 раза, а генотип АТ в 2 раза чаще, чем у неинфицированных детей, несмотря на наличие коинфекции ВИЧ/ВГС у матери.

Судя по доступным данным литературы, прогностическое значение указанных полиморфизмов в системе «мать-ребенок» детально не изучалось, как и механизмы их взаимосвязи с вирусологическими и иммунологическими данными, представленными на рисунке 4.

Таким образом, в результате последовательного решения задач исследования удалось получить как количественные (вирусологические и иммунологические), так и качественные (носительство определенных

полиморфных вариантов у матери и/или ребенка) критерии для прогноза перинатального инфицирования ребенка ВИЧ, ВГС или ВИЧ/ВГС.



**Рисунок 4. Схемы взаимосвязи тестируемых генетических полиморфизмов и лабораторных данных в системе «мать – ребенок»**

## 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 %; в настоящее время перинатальная передача ВИЧ/ВГС-инфекции детям 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  $\times 10^9/\text{л}$ ;
- 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 CD4+  $< 22\%$ .

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  $\times 10^9$ /л;
- во втором триместре – вирусная нагрузка ВГС выше 650000 копий/мл и концентрация цитотоксических Т-лимфоцитов  $<720$  клеток  $\times 10^9$ /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 $\gamma$  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 SNPs гена секреторного белка ИФН $\gamma$  (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 № 1).

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 $\gamma$  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 $\gamma$  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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Хаматова А.А. Тканерезидентные натуральные киллеры: особенности функционирования в матке и децидуальной оболочке / А.А.

Хаматова, Т.А. Чеботарева, И.П. Балмасова // Иммунология. – 2021. – Т.42, № 5. – С. 574 – 580; 7/2,33 с. ИФ – 0,683. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-574-508>

2. Хаматова А.А. Распространенность ко-инфекции ВИЧ/ВГС у беременных. Факторы риска перинатальной передачи ВИЧ/ВГС / А.А. Хаматова, А.И. Мазус, Л.Н. Мазанкова, Т.А. Чеботарева, Ю.Ф. Влацкая // Инфекционные болезни. – 2022. – Т.20, № 1. – С. 91-98; 8/1,6 с. ИФ – 0,772. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2022-1-91-98>

3. Хаматова А.А. Перинатальная передача вирусов ВИЧ, ВГС и их комбинации при наличии основных факторов риска / А.А. Хаматова, Т.А. Чеботарева // Материалы Национального Конгресса по инфекционным заболеваниям Республики Узбекистан. – 2022. – Т.1. – С. 75. 1/0,5 с.

4. Хаматова А.А. Прогнозирование рисков перинатальной ВИЧ/ВГС ко-инфекции / А.А. Хаматова, Т.А. Чеботарева // Материалы XIII ежегодной научно-практической конференции молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное». – 2022. – С. 267-269. 3/1,5с.

5. Хаматова А.А. Риски перинатальной передачи ВИЧ/ВГС ко-инфекции и совершенствование лечебной тактики заболевания у детей / А.А. Хаматова, Т.А. Чеботарева, Ю.Ф. Влацкая // Детские инфекции. – 2022. – Т.21, № 2. – С. 60-66; 7/2,33 с. ИФ – 0,570. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-60-66>

6. Хаматова А.А. Практические аспекты мультирезистентности ВИЧ в современной клинической практике / А.А. Хаматова, Д.Р. Набиуллина, А.И. Мазус, Н.Г. Литвинова, М.В. Нагибина, Т.А. Чеботарева, Т.П. Бессараб, Е.В. Иванников, Н.А. Смирнов, В.С. Машаел, Ю.Ф. Влацкая // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2021. – Т.26, № 3. – С. 113-126; 14/1,27 с. ИФ – 0,408. <https://doi.org/10.17816/EID105337>

7. Хаматова А.А. Распространенность и особенности течения ВИЧ/ВГС ко-инфекции у беременных / А.А. Хаматова, А.И. Мазус, Т.А. Чеботарева Ю.Ф. Влацкая, Т.А. Туполева, Д.С. Тихомиров // Детские инфекции. – 2023. – Т.22, № 2. – С. 28-33; 6/1 с. ИФ – 0,570. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-28-33>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРТ	- антиретровирусная терапия
ВГС	- вирус гепатита С
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ВН	- вирусная нагрузка
ИРИ	- иммунорегуляторный индекс
ИФН $\gamma$	- гамма-интерферон
НК	- натуральные киллеры
ПАВ	- психоактивные вещества
РНК	- рибонуклеиновая кислота
СПИД	- синдром приобретенного иммунодефицита
ХГС	- хронический гепатит С
ЦТЛ	- цитотоксические Т-лимфоциты
CD	- маркер кластерной дифференцировки лейкоцитов
HLA	- молекула (антиген) гистосовместимости человека
NKG2D	- активирующие рецепторы натуральных киллеров лектиновой природы
SNP	- однонуклеотидный полиморфизм