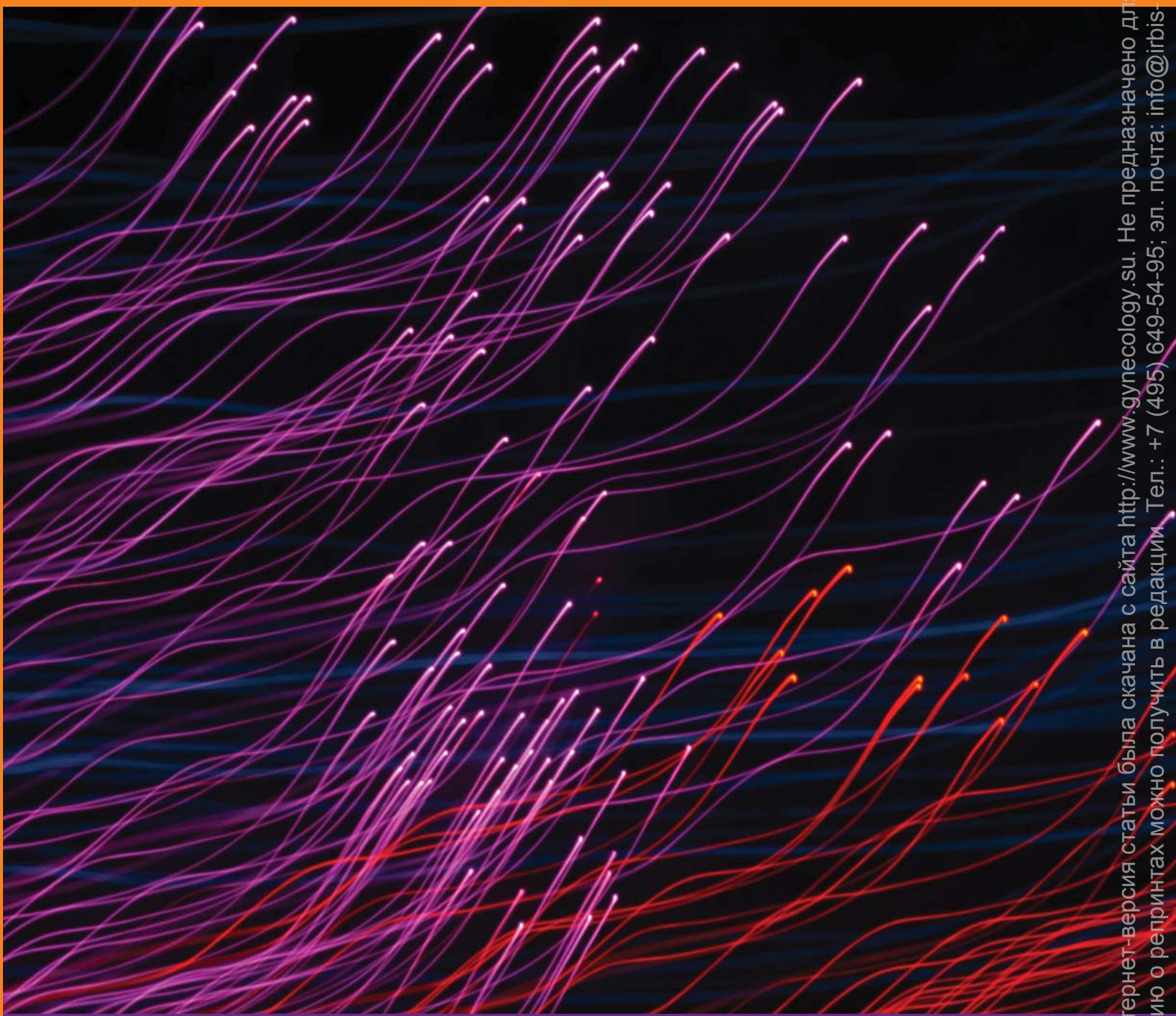


ISSN 2313-7347 (print)  
ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • Том 13 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 1

[www.gynecology.ru](http://www.gynecology.ru)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).



# Особенности взаимодействия вируса гепатита С и иммунной системы женщин с хроническим гепатитом С в динамике беременности

А.П. Цибульский, И.М. Хаертынова, Г.Ф. Леонова, Л.И. Мальцева

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ВО ДПО  
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Для контактов: Гульнара Фоатовна Леонова, e-mail: gul-mir@mail.ru

## Резюме

**Цель исследования:** анализ нарушений соотношения уровней вирусной нагрузки при гепатите С (HCV) с изменениями иммунологической реактивности и последующими иммунопатологическими поражениями печени в динамике беременности у женщин с хроническим гепатитом С (ХГС). **Материалы и методы.** Обследовано 1690 беременных, у 107 из которых были выявлены IgG антитела к HCV; HCV РНК положительные с хроническим течением вирусного гепатита С составляли 63,5 % (68 женщин). Диагноз ХГС подтверждали определением в сыворотке суммарных анти-HCV IgG антител методом иммуноферментного анализа. Качественное и количественное определение РНК HCV в крови проводили методом полимеразной цепной реакции. Выраженность репликативной активности вируса условно оценивали в зависимости от вирусной нагрузки: низкая – при уровне HCV РНК до  $10^3$  МЕ/мл, умеренная – от  $10^3$  до  $10^6$  МЕ/мл и высокая – более  $10^6$  МЕ/мл. Для количественной оценки результатов использовали величину индекса позитивности: отношение оптической плотности исследуемого образца сыворотки к величине критической оптической плотности (cut-off) в каждом отдельном исследовании. **Результаты.** На ранних сроках беременности сохранялись признаки выраженного иммуноопосредованного поражения гепатоцитов. Во II и III триместрах беременности отмечено необычное для стандартного течения ХГС расхождение показателей выраженности вирусной нагрузки и степени поражения гепатоцитов. В качестве подтверждения механизмов иммунопатологической природы поражения печени, у больных с ХГС в III триместре беременности обнаруживается снижение активности аланинаминотрансферазы до 87 % на фоне увеличения вирусной нагрузки. **Заключение.** Подавление анти-HCV гуморального иммунитета в отличие от клеточного наблюдается с ранних стадий беременности и сопровождается значительным увеличением инфицированности гепатоцитов без нарастания выраженности воспалительного процесса.

**Ключевые слова:** гепатит С, иммунная система, беременность, вирусная нагрузка, антитела, гуморальный иммунитет

Статья поступила: 06.11.2018; в доработанном виде: 18.01.2019; принята к печати: 05.03.2019.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации

**Для цитирования:** Цибульский А.П., Хаертынова И.М., Леонова Г.Ф., Мальцева Л.И. Особенности взаимодействия вируса гепатита С и иммунной системы женщин с хроническим гепатитом С в динамике беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2019;13(1):43–49. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.043-049.

## Interaction of hepatitis C virus with the immune system in pregnant women with chronic hepatitis C

Anatoliy P. Tsubulkin, Ilsiya M. Khaertynova, Gulnara F. Leonova, Larisa I. Maltseva

Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Health Ministry of Russian Federation;  
36 Butlerova Str., Kazan 420012, Russia

**Corresponding author:** Gulnara F. Leonova, e-mail: gul-mir@mail.ru

### Abstract

**Aim:** to analyze the relation between hepatitis C virus (HCV) load, the immune reactivity, and the immune-mediated lesions in the liver during pregnancy in women with chronic hepatitis C (CHC). **Materials and methods.** The study included 1690 pregnant women, 107 of whom had IgG antibodies to HCV; in addition, 68 women (63.5 %) were diagnosed with chronic hepatitis C and had a positive test for HCV RNA. The diagnosis of CHC was confirmed by determining serum total anti-HCV IgG antibodies using an enzyme immunoassay. The qualitative and quantitative determination of HCV RNA in the blood was performed by polymerase chain reaction. The virus replicative activity was qualitatively assessed by the viral load: low – the level of HCV RNA was up to  $10^3$  IU/ml, moderate – from  $10^3$  to  $10^6$  IU/ml, and high – above  $10^6$  IU/ml. To quantify the results, we used the positivity index, i.e., the ratio of the serum optical density to the critical optical density (cut-off) in each test. **Results.** In the early stages of pregnancy, signs of severe immune-mediated hepatocyte injury persisted. In the II and III trimesters, there was an unusual discrepancy between the severity of viral load and the degree of hepatocyte injury as the course of CHC remained usual. Another evidence of the liver involvement in this immune-pathological mechanism was an 87 % decrease in alanine aminotransferase activity with an increase in the viral load in patients with CHC in the III trimester of pregnancy. **Conclusion.** Suppression of anti-HCV humoral immunity, but not cellular immunity, begins from early stages of pregnancy and is accompanied by a significant increase in hepatocyte lesions without an increase in the severity of the inflammatory process.

**Key words:** hepatitis C, immune system, pregnancy, viral load, antibodies, humoral immunity

**Received:** 06.11.2018; **in the revised form:** 18.01.2019; **accepted:** 05.03.2019.

### Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

**For citation:** Tsubulkin A.P., Khaertynova I.M., Leonova G.F., Maltseva L.I. Interaction of hepatitis C virus with the immune system in pregnant women with chronic hepatitis C. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(1):43–49. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.043-049.

### Введение / Introduction

Острый период инфицирования вирусом гепатита С (HCV) хотя и сопровождается высокой активностью как врожденного, так и специфических адаптивных иммунных ответов, все же в большинстве случаев заканчивается переходом в хроническую форму заболевания [1]. Исход инфицирования HCV зависит не только от активности противовирусной защиты, реализуемой в конечном счете через функцию CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов (клеточный иммунитет) и, вероятно, достаточный титр анти-HCV нейтрализующих антител (гуморальный иммунитет), но также и от коэволюционной многокомпонентной способности вируса ускользать от воздействия иммунной системы инфицированного [2–4].

Участие CD8+ Т-лимфоцитов в ограничении репликации HCV в гепатоцитах со снижением вирусной нагрузки

может быть реализовано 2 путями: или через прямое гепатолитическое воздействие CD8+ Т-цитотоксической популяции лимфоцитов на инфицированные гепатоциты, или же за счет преимущественного влияния цитокинов реакций гиперчувствительности замедленного типа клеточного иммунитета. Поскольку вирус HCV относится к группе нецитопатических, а инфицирование им гепатоцитов не завершается прямым их повреждением за счет цитолиза, то небезосновательно предполагается, что цитокины клеточноопосредованного иммунитета с провоспалительной активностью способны не только ограничивать репликацию вируса, но одновременно могут составить важный механизм иммунопатологического повреждения печени [5, 6]. Отсюда можно признать справедливым, что в случае хронических форм вирусного гепатита С уровень актив-

ности аланинаминотрансферазы (АЛТ) достаточно точно отражает не только выраженность вовлечения гепатоцитов в воспалительные процессы печени, но также и состояние противовирусного клеточного иммунного ответа [7].

Различные воздействия на активность прежде всего противовирусного клеточного иммунитета нарушают установившийся уровень репликации вируса в гепатоцитах и способны привести к увеличению вирусной нагрузки. Среди подобных воздействий следует выделить беременность как фактор, способный возмутить установившееся равновесие противодействующих сил у женщин с хроническими формами гепатита С (ХГС). Характерное влияние беременности на иммунитет и опосредованно на течение ХГС рассматривалось в ряде обзоров [8, 9]. Однако в связи с наличием большого количества взаимодействующих компонентов результаты периодически оказывались противоречивыми.

**Цель исследования:** анализ нарушений соотношения уровней вирусной нагрузки HCV с изменениями иммунологической реактивности и последующими иммунопатологическими поражениями печени в динамике беременности у женщин с ХГС.

## Материалы и методы / Materials and methods

На базе консультативного гепатологического центра ГАУЗ «РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова» (Казань) и женской консультации городской поликлиники № 3 (Набережные Челны) обследовано 1690 беременных. Из них у 107 женщин были выявлены антитела к HCV, в то же время РНК HCV была обнаружена у 68 женщин. Диагноз ХГС подтверждали определением в сыворотке суммарных анти-HCV IgG антител методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «ДС-ИФА-анти-HCV» (НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород). Качественное и количественное определение РНК HCV в крови проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов «Ампли Сенс HCV-FL» (Москва). Выраженность репликативной активности вируса условно оценивали в зависимости от вирусной нагрузки: низкая – при уровне HCV РНК до  $10^3$  МЕ/мл, умеренная – от  $10^3$  до  $10^6$  МЕ/мл и высокая – более  $10^6$  МЕ/мл. Активность фермента АЛТ измеряли классическим методом. Состояние гуморального иммунного ответа оценивали по способности к выработке специфических анти-HCV (Core, NS3, NS4 и NS5) IgG антител. С целью количественной оценки полученных результатов использовали величину индекса позитивности (ИП), которую выражали отношением оптической плотности исследуемого образца сыворотки к величине критической оптической плотности (cut-off) в каждом отдельном исследовании.

Статистический анализ данных проводили с использованием специализированного пакета программ SPSS (v.18.0). Оценку нормальности распределения количественных показателей осуществляли с помо-

щью критерия Колмогорова–Смирнова. Так как данные были распределены нормально, для сравнения показателей групп пациентов использовали критерий Стьюдента. Отличия полагали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение / Results and discussion

Среди РНК HCV положительных женщин в период до беременности 41,2 % употребляли наркотики или злоупотребляли алкоголем. Инъекционные наркотики потребляли 22,1 % женщин, 4,4 % среди них продолжали употреблять наркотики в период беременности. Среди других факторов, предшествовавших наступлению беременности, можно было выделить высокую частоту воспалительных заболеваний женских половых органов. Хламидиоз, трихомониаз, кандидоз или бактериальный вагиноз отмечали у 48,1 % обследованных. Длительность инфицирования вирусом HCV до 5 лет составляла 24,8 %; от 5 до 10 лет – 44,3 %, более 10 лет – 30,9 %. Генотип вируса 1 был обнаружен в 45,6 % случаев, вируса 3 – в 42 %, совместно вирусов 1 и 3 – в 8,9 %, вируса 2 – у 2,9 % инфицированных женщин.

Прежде всего необходимо было оценить состав анализируемой группы беременных и ее соответствие таковым в цитированных нами работах. Одним из отличий оказался несколько увеличенный процент анти-HCV IgG положительных женщин среди обследованных беременных, который составил 6,3 %. Последнее было связано скорее всего с более высоким уровнем потребления наркотиков и злоупотреблением алкоголя на данной территории. Тем не менее распределение генотипов вируса и процент РНК HCV положительных среди анти-HCV IgG положительных (63,5 %) соответствовали международным показателям [10]. Таким образом, полученные нами результаты могли быть сопоставимы с материалами реферируемых источников.

Исходное состояние у обследованных женщин до беременности соответствовало типичным вариантам длительного течения ХГС с ограниченной выраженностью клеточноопосредованного иммунного ответа. Низкие сывороточные уровни РНК HCV (ниже  $10^3$  МЕ/мл) были отмечены более чем у 50 % обследованных женщин. Этому соответствовал примерно адекватный низкий уровень выраженности иммунопатологических реакций со стороны гепатоцитов, оцениваемых по активности сывороточной АЛТ, нормальные значения которой отмечены в 45 % случаев. Увеличение вирусной нагрузки сопровождалось соответственно увеличенным уровнем активности АЛТ (**табл. 1А, 1Б**).

Значения сывороточных анти-HCV IgG антител у женщин – больных ХГС до беременности свидетельствовали о сохранении реактивных форм гуморального иммунитета, отражающих усредненный активационный уровень HCV вирусной нагрузки. При этом нами подтвержден высокий уровень иммуногенности HCV Core антигенов с достижением максимальных показа-

Таблица 1. Динамика изученных показателей в течение беременности у женщин с хроническим гепатитом С.

Table 1. Values of the tested parameters during pregnancy in women with chronic hepatitis C.

А	РНК HCV (МЕ/мл)	До беременности	Триместры беременности		
			I	II	III
< 10 <sup>3</sup> , n (%)		35 (51,5)	28 (41,5)	–	18 (26,8)
10 <sup>3</sup> –10 <sup>6</sup> , n (%)		26 (38,2)	22 (31,7)	–	23 (34,1)
> 10 <sup>6</sup> , n (%)		7 (10,3)	18 (26,8)	–	27 (39,1)
Б	Активность АЛТ (Ед/л) от нормы (N)	До беременности	I	II	III
N–1/5 N, n (%)		31 (45,6)	18 (26,5)	40 (58,9)	59 (86,9)
< 3 N, n (%)		17 (25,0)	30 (44,1)	23 (33,8)	7 (10,3)
3–5 N, n (%)		15 (22,1)	15 (22,1)	5 (7,3)	2 (2,9)
> 5 N, n (%)		5 (7,3)	5 (7,3)	0	0
В	Индекс позитивности анти-HCV IgG антител (M ± m)	До беременности	I	II	III
Анти-HCV Core		22,75 ± 4,6	10,28 ± 5,12 p ≤ 0,01	8,29 ± 4,62 p ≤ 0,01	4,58 ± 2,84 p ≤ 0,01
Анти-HCV NS3		17,37 ± 3,9	9,63 ± 3,38 p ≤ 0,01	6,96 ± 4,04 p ≤ 0,01	2,56 ± 1,85 p ≤ 0,01
Анти-HCV NS4		6,67 ± 3,1	1,97 ± 0,48 p ≤ 0,01	1,73 ± 0,68 p ≤ 0,01	0,78 ± 0,31 p ≤ 0,01
Анти-HCV NS5		5,95 ± 3,6	1,88 ± 0,72 p ≥ 0,05	1,82 ± 0,81 p ≥ 0,05	0,68 ± 0,34 p ≤ 0,01
Г	Биохимические показатели (M ± m)	До беременности	I	II	III
Общий белок (г/л)		–	68,8 ± 4,9	–	62,6 ± 3,5
Билирубин общий (мкмоль/л)		–	14,8 ± 4,0	–	18,7 ± 5,2
Щелочная фосфатаза (Ед/л)		–	56,3 ± 3,8	–	82,6 ± 5,7*
Гамма-глутамилтрансфераза (Ед/л)		–	24,6 ± 4,9	–	28,5 ± 5,9
Холестерин (ммоль/л)		–	4,8 ± 1,5	–	7,2 ± 1,2*

**Примечание:** \*p ≤ 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с I триместром беременности.

**Note:** \*p ≤ 0.05 – the differences are statistically significant compared with the I trimester of pregnancy.

телей ИП (табл. 1В). Неструктурные антигенные компоненты HCV в составе NS3, NS4 и NS5 имели более низкие иммуногенные уровни, но все же четко дифференцировались в гуморальном иммунном ответе, что является типичным для больных ХГС.

Ранние работы традиционно рассматривали плод как вариант полуаллогенного трансплантата с необходимостью развития системной иммуносупрессии у матери, что противоречит детальным иммунологическим исследованиям и клиническим данным. Иммуномодуляция при беременности носит комплексный характер и решает одновременно 2 задачи: сохраняет жизнеспособность плода без развития реакций отторжения и препятствует развитию повышенной чувствительности к большинству внеклеточных инфекций [11, 12].

Последнее достигается обязательным подавлением реакций клеточного иммунитета, способствующих прерыванию беременности [13]. Традиционная система цитокиновых групп, синтезируемых Т-лимфоцитами с хелперной активностью, целиком не вписывается в

динамику иммунных ответов при беременности. Если Th1 типа в большей степени регулируют активность именно Т-клеточного иммунитета, то, как оказалось, изменения в системе Th2 типа ответов, которые раньше рассматривались как ведущие в развитии иммунологической толерантности у беременных, в настоящее время потеряли свое значение. В развитии толерантности к антигенам плода реальное значение сохраняли CD4+ 25+ Т-регуляторные клетки [14, 15].

В отличие от многих работ, авторы которых не находили изменений в уровне вирусной нагрузки на ранних сроках беременности женщин с ХГС, мы, уйдя от усредненного показателя, обнаружили в I триместре беременности более чем двукратное увеличение процента женщин с вирусной нагрузкой РНК HCV более чем 10<sup>6</sup> МЕ/мл. Теоретически ожидаемого снижения выраженности системного проявления Т-клеточноопосредованного иммунитета к HCV в этот период беременности, однако, не было обнаружено. Вместо подавления иммунопатологического воспале-

ния гепатоцитов мы обнаружили сдвиг активности АЛТ с нормы до уровня выше трех норм у 20 % обследованных, что целиком соответствовало увеличению вирусной нагрузки и свидетельствовало о сохранении на ранних сроках беременности активности системного клеточного иммунного ответа. Создается впечатление, что контролируемая воспалительная активность на ранних сроках инвазии трофобласта является необходимой для сохранения беременности и поддерживает особенно необходимую в этот период защиту от инфекций [16].

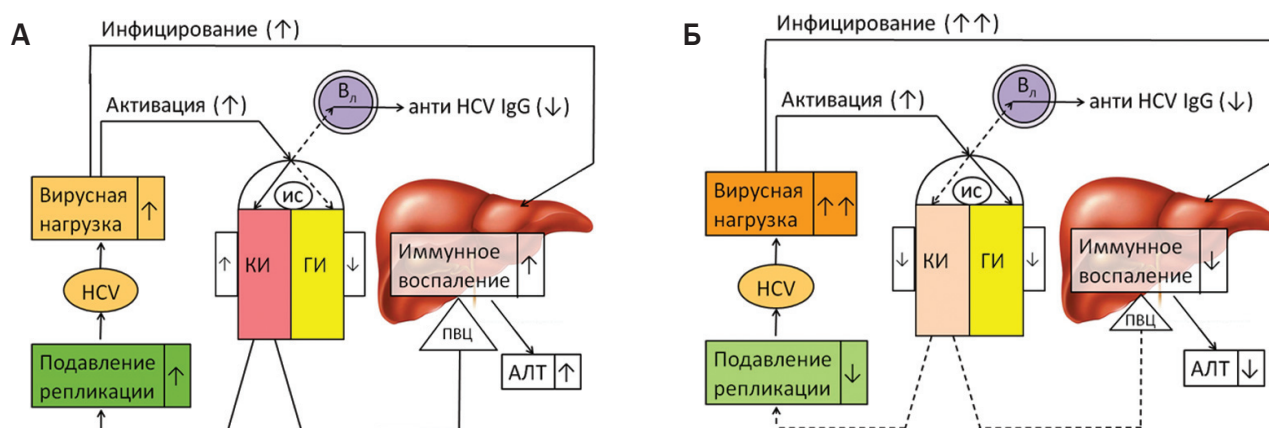
В отличие от сохранения активных форм клеточного иммунитета на ранних сроках беременности образование классических анти-HCV (Core, NS3, NS4 и NS5) антител класса IgG неожиданно оказалось подавленным. Наиболее близким к истинным механизмам обнаруженного снижения титра анти-HCV IgG антител при сохраненной вирусемии является подавление В-клеточной пролиферации, которое скорее всего было специфичным и осуществлялось Т-регуляторными клетками, активность которых традиционно возрастает с ранних сроков беременности [17]. Схематичное представление о механизмах взаимодействия исследованных показателей у женщин с ХГС в I триместр беременности представлено на **рисунке 1А**.

Считается, что II триместр и большая часть III триместра беременности иммунологически являются наиболее безопасными и обеспечивают устойчивый рост плода. В нашем случае, подтверждая механизмы иммунопатологической природы поражения печени, уже со II триместра с максимальной степенью выраженности к III триместру обнаруживалось быстрое снижение активности АЛТ до 87 % практически нормальных значений показателя. При этом в связи со

снижением выраженности иммунного подавления репликации вируса произошло увеличение вирусной нагрузки. Высокие сывороточные уровни РНК HCV (свыше  $10^6$  МЕ/мл) были обнаружены практически у 40 % беременных. Последнее свидетельствовало о значительном увеличении инфицированности гепатоцитов без сопутствующего увеличения выраженности воспалительного процесса.

В течение всего периода II и III триместров беременности наблюдали постепенное углубление выраженности подавления IgG специфического анти-HCV гуморального иммунного ответа. Следует признать, что истинная роль IgG анти-HCV антител в патогенезе инфекции не ясна. Можно с уверенностью сказать, что они не являются нейтрализующими, прежде всего потому, что они не имели специфичности к оболочечным антигенам вируса. В то же время нами ранее была показана способность анти-HCV IgG антител образовывать растворимые иммунные комплексы с соответствующими вирусными антигенами [18], что способствует удалению вируса из организма. Кроме того, антитела могли напрямую активировать CD8+ Т-клетки с увеличением степени повреждения печени [19]. Поэтому выраженное снижение уровня анти-HCV IgG антител в динамике беременности могло способствовать отмеченному нами увеличению вирусной нагрузки. Вариант изменения механизмов патогенеза ХГС у женщин во II и III триместрах беременности представлен на **рисунке 1Б**.

При анализе полученного материала может создаваться неоправданное впечатление о благоприятном влиянии беременности на течение ХГС. Действительно, подавление Т-клеточноопосредованного иммунного ответа временно снижает клиническую выраженность



**Рисунок 1.** Ведущие механизмы взаимодействия уровня репликации вируса (HCV), системы активности иммунного ответа и поражения гепатоцитов в I триместре (А), во II и III триместрах (Б) беременности у женщин с хроническим гепатитом С.

**Примечание:** ИС – иммунная система; ПВЦ – провоспалительные цитокины; АЛТ – аланинаминотрансфераза; КИ – Т-клеточный иммунитет; ГИ – гуморальный иммунитет.

**Figure 1.** Major mechanisms of interaction between HCV replication, immune reactivity and hepatocyte damage in the I trimester (A), in the II and III trimesters (B) of pregnancy in women with chronic hepatitis C.

**Note:** ИС – the immune system; ПВЦ – pro-inflammatory cytokines; АЛТ – alanine aminotransferase; КИ – T-cell immunity; ГИ – humoral immunity.

заболевания, но одновременно по тем же механизмам может возрастать чувствительность к внутриклеточным инфекциям [20]. Хотя динамика описанных нами биохимических показателей от I к III триместру не имела признаков нарушения функции печени, однако традиционные гиперхолестеринемия и достоверное увеличение значений щелочной фосфатазы имели место (табл. 1Г). Кроме того, стимуляция провоспалительного ответа в I триместр беременности у женщин с ХГС в ранее проведенных нами исследованиях сопровождалась увеличением частоты ранних токсикозов беременности и угроз ее прерывания [21]. У беременных с ХГС родоразрешение возвращает цитокиновые взаимодействия к дородовой направленности, и тогда высокая вирусная нагрузка проявляется резким обострением процесса.

### Заключение / Conclusion

В отличие от существовавшего представления о том, что сохранение плода связано с системной имму-

нодепрессией в течение всего периода беременности, нами подтверждены единичные опубликованные данные о наличии сохраненного клеточного иммунитета на ранних сроках беременности у женщин с ХГС. Последнее, скорее всего, необходимо для эффективной имплантации трофобласта, однако выраженная провоспалительная активность ответа способна увеличить число ранних осложнений беременности.

За счет развития иммунологической толерантности в период II и III триместров беременности формируется необычное для стандартного течения ХГС расхождение показателей вирусной нагрузки и степени поражения гепатоцитов: при увеличении вирусной нагрузки отмечалось значительное снижение сывороточной активности АЛТ.

Подавление в течение всего срока беременности специфического анти-НСV гуморального иммунитета предположительно способно дополнительно стимулировать увеличение вирусной нагрузки и снижение степени иммунного поражения гепатоцитов.

### Литература:

1. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. 2-е изд. СПб.: Тега, 1998. 336 с.
2. Rehermann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J Clin Invest.* 2009;119(7):1745–54. DOI: 10.1172/JCI39133.
3. Ивашкин В.Т. Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2009;19(6):4–10.
4. Chang K.M. Immune pathogenesis of viral hepatitis B and C. In: Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. Eds. D. Boyer, M.P. Manns, A.J. Sanyal. 6<sup>th</sup> ed. Saunders, 2012. 111–28.
5. Fahey L.M., Brooks D.G. Opposing positive and negative regulation of T cell activity during viral persistence. *Curr Opin Immunol.* 2010;22(3):348–54. DOI: 10.1016/j.coi.2010.03.004.
6. Napoli J., Bishop G.A., McGuinness P.H. et al. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th1-associated cytokines. *Hepatology.* 1996;24(4):759–65. DOI: 10.1002/hep.510240402.
7. Lechner F., Wong D.K., Dunbar P.R. et al. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med.* 2000;191(9):1499–512. DOI: 10.1084/jem.191.9.1499.
8. Kaplan D.E. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(4):735–60. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.07.004.
9. Latt N.C., Spencer J.D., Beeby P.J. et al. Hepatitis C in injecting drug-using women during and after pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(2):175–81. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02060.x.
10. Veenstra van Nieuwenhoven A.L., Heineman M.J., Faas M.M. The immunology of successful pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2003;9(4):347–57. DOI: 10.1093/humupd/dmg026.
11. Conte D., Fraquelli M., Prati D. et al. 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. *Hepatology.* 2000;31(3):751–5. DOI: 10.1002/hep.510310328.
12. Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):425–33. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.
13. Munoz-Suano A., Hamilton A.B., Betz A.G. Gimme shelter: the immune system during pregnancy. *Immunol Rev.* 2011;241(1):20–38. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01002.x.
14. Somerset D.A., Zheng Y., Kilby M.D. et al. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology.* 2004;112(1):38–43. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2004.01869.x.
15. Mor G., Cardenas I., Abrahams V. et al. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1221:80–7. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x.
16. Zenclussen A.C. Regulatory T cells in pregnancy. *Springer Semin Immun.* 2006;28(1):31–9. DOI: 10.1007/s00281-006-0023-6.
17. Guerin L.R., Prins J.R., Robertson S.A. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update.* 2009;15(5):517–35. DOI: 10.1093/humupd/dmp004.
18. Софронова Н.Н., Цибулькин А.П., Хаертынова И.М. и др. Специфические циркулирующие иммунные комплексы у больных хронической НСV-инфекцией. *Практическая медицина.* 2015;7(92):100–5.
19. Ивашкин В.Т. Механизмы иммунной толерантности и патологии печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2008;19(2):8–13.
20. Sappenfield E., Jamieson D.J., Kourtis A.P. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013;2013:752852. DOI: 10.1155/2013/752852.
21. Леонова Г.Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронического гепатита С у детей: Автореф. дис. канд. мед. наук. Казань, 2014. 19 с.

### References:

1. Sorinson S.N. Viral hepatitis. [Virusnye gepatity]. 2-e izd. SPb.: Teza, 1998. 336 s. (In Russ.).
2. Rehermann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J Clin Invest.* 2009;119(7):1745–54. DOI: 10.1172/JCI39133.
3. Ivashkin V.T. The immune system and liver damage in chronic hepatitis B and C. [Immunnaya sistema i povrezhdeniya pecheni pri hronicheskikh gepatitah V i S]. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2009;19(6):4–10. (In Russ.).

4. Chang K.M. Immune pathogenesis of viral hepatitis B and C. In: Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. Eds. D. Boyer, M.P. Manns, A.J. Sanyal. 6th ed. Saunders, 2012. 111–28.
5. Fahey L.M., Brooks D.G. Opposing positive and negative regulation of T cell activity during viral persistence. *Curr Opin Immunol.* 2010;22(3):348–54. DOI: 10.1016/j.coi.2010.03.004.
6. Napoli J., Bishop G.A., McGuinness P.H. et al. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th1-associated cytokines. *Hepatology.* 1996;24(4):759–65. DOI: 10.1002/hep.510240402.
7. Lechner F., Wong D.K., Dunbar P.R. et al. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med.* 2000;191(9):1499–512. DOI: 10.1084/jem.191.9.1499.
8. Kaplan D.E. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015; 44(4):735–60. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.07.004.
9. Latt N.C., Spencer J.D., Beeby P.J. et al. Hepatitis C in injecting drug-using women during and after pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(2):175–81. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02060.x.
10. Veenstra van Nieuwenhoven A.L., Heineman M.J., Faas M.M. The immunology of successful pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2003;9(4):347–57. DOI: 10.1093/humupd/dmg026.
11. Conte D., Fraquelli M., Prati D. et al. 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. *Hepatology.* 2000;31(3):751–5. DOI: 10.1002/hep.510310328.
12. Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):425–33. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.
13. Munoz-Suano A., Hamilton A.B., Betz A.G. Gimme shelter: the immune system during pregnancy. *Immunol Rev.* 2011;241(1):20–38. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01002.x.
14. Somerset D.A., Zheng Y., Kilby M.D. et al. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology.* 2004;112(1):38–43. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2004.01869.x.
15. Mor G., Cardenas I., Abrahams V. et al. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1221:80–7. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x.
16. Zenclussen A.C. Regulatory T cells in pregnancy. *Springer Semin Immun.* 2006;28(1):31–9. DOI: 10.1007/s00281-006-0023-6.
17. Guerin L.R., Prins J.R., Robertson S.A. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update.* 2009;15(5):517–35. DOI: 10.1093/humupd/dmp004.
18. Sofronova N.N., Tsibulkin A.P., Khaertynova I.M. et al. Specific circulating immune complexes in patients with chronic HCV-infection. [Spetsificheskie sirkuliruyushchie immunnye komplekxy u bol'nyh hronicheskoy HCV-infekciej]. *Prakticheskaya medicina.* 2015;7(92):100–5. (In Russ.).
19. Ivashkin V.T. Mechanisms of immune tolerance and liver disease. [Mekhanizmy immunoj tolerantnosti i patologii pecheni]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2008;19(2):8–13. (In Russ.).
20. Sappenfield E., Jamieson D.J., Kourtis A.P. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013;2013:752852. DOI: 10.1155/2013/752852.
21. Leonova G.F. Clinical and epidemiological characteristics of chronic hepatitis C in children. [Kliniko-epidemiologicheskaya harakteristika hronicheskogo gepatita S u detej]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. *Kazan'*, 2014. 19 s. (In Russ.).

#### Сведения об авторах:

**Цибулькин Анатолий Павлович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики КГМА – филиал ФГБОУ ВО ДПО «РМАНПО» МЗ РФ. Тел.: +7(843)2333472. E-mail: kldkgma@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0946-4368>.

**Хаертынова Ильсияр Мансуровна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней КГМА – филиал ФГБОУ ВО ДПО «РМАНПО» МЗ РФ. Тел. +7(843)2678117. E-mail: i.khaertynova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-4670>.

**Леонова Гульнара Фоатовна** – ассистент кафедры инфекционных болезней КГМА – филиал ФГБОУ ВО ДПО «РМАНПО» МЗ РФ. Тел.: +7(843)2678095. E-mail: gul-mir@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4168-8342>.

**Мальцева Лариса Ивановна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии КГМА – филиал ФГБОУ ВО ДПО «РМАНПО» МЗ РФ. Тел.: +7(905)3144051. E-mail: laramalc@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4380-4522>.

#### About the authors:

**Anatoliy P. Tsibulkin** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Laboratory Diagnostics, KSMA – branch of RMACPE HM of RF. Tel.: +7(843)2333472. E-mail: kldkgma@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0946-4368>.

**Ilsiyar M. Khaertynova** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, KSMA – branch of RMACPE HM of RF. Tel.: +7(843)2678117. E-mail: i.khaertynova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-4670>.

**Gulnara F. Leonova** – Assistant, Department of Infectious Diseases, KSMA – branch of RMACPE HM of RF. Tel.: +7(843)2678117. E-mail: gul-mir@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4168-8342>.

**Larisa I. Maltseva** – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, KSMA – branch of RMACPE HM of RF. Tel.: +7(905)3144051. E-mail: laramalc@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4380-4522>.