



Совершенствование прогнозирования динамики состояния иммунного статуса у детей с ВИЧ-инфекцией

В. Б. ДЕНИСЕНКО, Э. М. СИМОВАНЬЯН

Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель — совершенствование прогнозирования динамики состояния иммунного статуса у детей с ВИЧ-инфекцией с учетом результатов клинико-лабораторного обследования для предупреждения неблагоприятного течения заболевания. Материалы и методы. Проведено клиническое, иммунологическое и молекулярно-генетическое обследование 81 ребенка с ВИЧ-инфекцией в возрасте медиана Ме 22 месяцев (интерквартильный интервал ИКИ 13—42 месяцев). Длительность наблюдения за больными составляла Ме 10 месяцев (ИКИ 4—12 месяцев). Определяли промежуток времени до развития тяжелой иммуносупрессии по классификации ВОЗ. Критерием тяжелой иммуносупрессии служило снижение абсолютного количества CD4-лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, их относительного количества — менее 20%. Для определения факторов, влияющих на скорость развития тяжелой иммуносупрессии, использовали математические модели анализа времени до наступления события (выживаемости) и пропорциональных интенсивностей Кокса. Результаты. У 92,5% детей в возрасте Ме 32 месяцев (ИКИ 17—54 месяцев) развилась тяжелая иммуносупрессия. Тестирование клинических и лабораторных показателей на момент начала исследования в математических моделях показало, что статистическую значимость в многофакторной модели ($P = 0,011$) продемонстрировали показатели «Вирусная нагрузка крови ВИЧ 100 000 коп./мл и более» (отношение шансов ОШ 3,1; 95% доверительный интервал 95% ДИ 1,9—10,2; $P = 0,012$), «Активная форма цитомегаловирусной инфекции» (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,2—7,8; $P = 0,026$), «Активная форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции» (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,1—4,6; $P = 0,040$). Заключение. У подавляющего большинства детей с ВИЧ-инфекцией (92,5%) в возрасте Ме 32 месяцев (ИКИ 17—54 месяцев) развилась тяжелая иммуносупрессия. Независимыми факторами, которые оказывали влияние на сроки развития тяжелой иммуносупрессии, служили высокая скорость репликации ВИЧ и наличие активных форм цитомегаловирусной инфекции и Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Для предотвращения прогрессирования иммунологических нарушений у детей с ВИЧ-инфекцией необходимы не только ранее назначение антиретровирусной терапии, но и своевременная диагностика и лечение активных форм герпес-вирусных инфекций.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, цитомегаловирусная инфекция, Эпштейна-Барр вирусная инфекция, дети, иммуносупрессия

Improving the prediction of the immune status state dynamics in children with HIV-infection

V. B. Denisenko, E. M. Simovanyan

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

The goal is to improve the prediction of the immune status state dynamics in children with HIV infection, taking into account the results of clinical and laboratory examination. Materials and methods. Clinical, immunological and molecular genetic examination was carried in 81 children with HIV infection at the age of median Me 22 months (interquartile interval of IQI 13—42 months). The duration of observation of patients was Me 10 months (IQI 4—12 months). The time interval before the development of severe immunosuppression according to the WHO classification was determined. The criterion for severe immunosuppression was a decrease in the absolute number of CD4-lymphocytes less than $0.5 \times 10^9/\text{l}$, their relative number — less than 20%. To determine the factors influencing the rate of development of severe immunosuppression, mathematical models of the analysis of the time to the onset of the event (survival) and Cox proportional intensities were used. Results. Severe immunosuppression developed in 92.5% of children aged Me 32 months (IQI 17—54 months). Testing of clinical and laboratory parameters at the beginning of the study in mathematical models showed that statistical significance in the multifactorial model ($P = 0.011$) was demonstrated by the indicators «HIV blood viral load of 100 000 cop./ml or more» (odds ratio OR 3.1; 95% confidence interval 95% CI 1.9—10.2; $P = 0.012$), «Active form of cytomegalovirus infection» (OR 2.3; 95% CI 1.2—7.8; $P = 0.026$), «Active form of Epstein-Barr virus infection» (OR 2.0; 95% CI 1.1—4.6; $P = 0.040$). Conclusion. The vast majority of children with HIV infection (92.5%) at the age of Me 32 months (IQI 17—54 months) developed severe immunosuppression. Independent factors that influenced the timing of severe immunosuppression development were the high rate of HIV replication and the presence of active forms of cytomegalovirus infection and Epstein-Barr virus infection. To prevent the progression of immunological disorders in children with HIV infection, it is necessary not only to prescribe antiretroviral therapy earlier, but also timely diagnosis and treatment of active forms of herpesvirus infections.

Keywords: HIV- infection, cytomegalovirus infection, Epstein-Barr virus infection, children, immunosuppression

Для цитирования: В.Б. Денисенко, Э.М. Симованьян. Совершенствование прогнозирования динамики состояния иммунного статуса у детей с ВИЧ-инфекцией. Детские инфекции. 2023; 22(3):8-13. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-8-13

For citation: V.B. Denisenko, E.M. Simovanyan. Improving the prediction of the immune status state dynamics in children with HIV infection. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):8-13. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-8-13

Информация об авторах:

Денисенко Валентин Борисович (Denisenko V.), к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет; dvalentinb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9499-1316>

Симованьян Эмма Мкртичевна (Simovanyan E.), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет; emmasim@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3207-4499>

В настоящее время продолжается распространение ВИЧ-инфекции (ВИЧ-И) в популяции детского населения нашей страны, связанное, прежде всего, с вертикальной трансмиссией вируса [1]. К особен-

ностям клиники и течения ВИЧ-И у детей, по сравнению с взрослыми пациентами, относится быстрое прогрессирование заболевания с ранним присоединением тяжелых оппортунистических инфекций, что

приводит к летальному исходу [2, 3]. Установлено, что развитие вторичных заболеваний (оппортунистических инфекций, злокачественных опухолей) у больных ВИЧ-И связано с формированием глубоких нарушений в иммунной системе [4, 5]. Маркером выраженности иммуносупрессии у больных ВИЧ-И служит степень снижения количества основных клеток-мишеней для вируса — Т-хелперов (CD4-лимфоцитов) [6, 7]. В 2007 г. специалистами ВОЗ предложена классификация степени иммуносупрессии у детей с ВИЧ-И, основанная на определении относительного и абсолютного содержания CD4-лимфоцитов с учетом возраста пациентов [8].

Известно, что снижение количества CD4-лимфоцитов у больных ВИЧ-И обусловлено как прямым цитопатогенным действием вируса, так и развитием вторичных иммунопатогенетических механизмов [9, 10]. Под влиянием этих факторов изменения в иммунной системе у пациентов с ВИЧ-И прогрессируют с различной скоростью, что приводит к формированию различных вариантов течения инфекционного процесса [11, 12]. Актуальность проблемы прогрессирования иммунологических нарушений у больных ВИЧ-И и их влияние на динамику инфекционного процесса в последнее время еще больше возросла в условиях широкого эпидемического распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и неблагоприятного течения коинфекции ВИЧ/SARS-CoV-2 [13]. В связи с этим представляется актуальным поиск независимых факторов прогрессирования иммуносупрессии у детей с ВИЧ-И, воздействие на которые позволит предупредить присоединение вторичных заболеваний и неблагоприятное течение инфекционного процесса.

Цель — совершенствование прогнозирования динамики состояния иммунного статуса у детей с ВИЧ-И с учетом результатов клинико-лабораторного обследования для предупреждения неблагоприятного течения заболевания.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находился 81 ребенок, инфицированный ВИЧ вертикальным путем, в стадии 4А и 4Б по Российской классификации ВИЧ-И (2006) [14]. Исследование проводилось в 2019–2020 гг. на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ростовской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД».

Медиана (Ме) возраста на момент начала исследования составила 22 мес., интерквартильный интервал (ИКИ) — 13–42 мес. Обследование пациентов включало анализ анамнестических данных, клинический осмотр, исследование количества CD4-лимфоцитов, диагностику оппортунистических инфекций.

Частота обследования составляла один раз в три месяца, по показаниям — чаще.

Количество CD4-лимфоцитов (Т-хелперов) определяли в реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител производства Beckman Coulter (Франция). Учет результатов проводили на лазерном проточном цитофлуориметре Beckman Coulter (Франция). Количественное содержание ВИЧ в крови — вирусную нагрузку крови (ВНК) — исследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (тест-системы «АмплиСенс», Россия). Учет полученных результатов осуществляли с помощью термоциклера «Rotor-Gene» (Австралия).

Для диагностики герпесвирусных инфекций применяли молекулярно-генетический метод (ПЦР) и серологический метод (иммуноферментный анализ — ИФА). Методом ПЦР в режиме реального времени (real-time PCR) в плазме крови и лимфоцитах определяли ДНК герпесвирусов — вируса простого герпеса (ВПГ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) (тест-системы «АмплиСенс», Россия). Методом ИФА в крови исследовали серологические маркеры для ВПГ — содержание антител классов IgM и IgG, индекс avidности IgG, для ЦМВ — IgM и IgG к этому вирусу, индекс avidности IgG, IgM и IgG к предраннему IEA-антигену, для ВЭБ — IgM и IgG к VCA-, IgG к EA-, IgG к EBNA- антигенам, индекс avidности IgG к VCA-антигену (тест-системы «Вектор-Бест», Россия).

Показателем активности инфекции простого герпеса (ИПГ), Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ), цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) служили сочетание клинической симптоматики с лабораторными маркерами. Молекулярно-генетическим критерием активности герпесвирусных инфекций считали высокий уровень вирусной нагрузки крови для ВПГ, ВЭБ, ЦМВ (более 10 000 коп./мл) и внутриклеточный титр вирусов (более 10^3 коп./ 10^5 клеток) [8]. Серологическими критериями активности для ИПГ служили обнаружение IgM, индекс avidности IgG менее 50%, достоверно нарастание титра IgG, для ЭБВИ — выявление IgM к VCA, IgG к EA, индекс avidности IgG к VCA менее 50%, достоверное увеличение содержания IgG EBNA, для ЦМВИ — обнаружение IgM к ЦМВ, индекса avidности IgG менее 50%, достоверно нарастание титра IgG к ЦМВ, антител классов IgM и IgG к предраннему IEA-антигену вируса.

Для определения степени иммуносупрессии использовали классификацию ВОЗ [8]. Начальной точкой наблюдения считали момент диагностики у пациента выраженной иммуносупрессии по классификации ВОЗ. Критерием последней служило уменьшение абсолютного количества CD4-лимфоцитов до $0,5–0,749 \times 10^9$ /л, их относительного содержания — до 20–24%. Конечной точкой для заверенных наблю-

дений служил момент развития тяжелой иммуносупрессии по классификации ВОЗ. Ее критерием было снижение абсолютного числа CD4-лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, их относительного количества — менее 20%. Этим пациентам назначали антиретровирусную терапию, включавшую сочетание абакавира, ламивудина и ралтегравира. Конечной точкой для незавершенных наблюдений являлось начало антиретровирусной терапии по клиническим и вирусологическим показаниям, а также момент окончания исследования при сохранении выраженной иммуносупрессии. К завершенным наблюдениям относились 74 чел. (92,5%), к незавершенным наблюдениям — 7 чел. (7,5%).

Длительность наблюдения составляла за больными составила Me 10 мес. (ИКИ 4—12 мес.). Показатель Me возраста в момент окончания исследования составил 32 мес., ИКИ — 17—54 мес.

Данные о продолжительности времени между начальной и конечной точками наблюдения у обследованных пациентов включали в математическую модель пропорциональных интенсивностей Кокса. На первом этапе клинические и лабораторные показатели пациентов в момент начала наблюдения тестировали в однофакторной модели. Показатели, продемонстрировавшие статистическую значимость, на втором этапе включали в многофакторную модель. Независимыми предикторами быстрого перехода к тяжелой иммуносупрессии считали показатели, имевшие статистическую значимость в многофакторной модели.

Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с использованием пакета статистических программ «R» (Ver. 4.0.5). В связи с тем, что ряды абсолютных показателей не подчинялись нормальному распределению ($p < 0,05$ по критерию Шапиро-Уилка), для их описания использованы показатели Me и ИКИ. Статистически достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При клиническом обследовании на момент начала исследования у 24 пациентов (29,6%) диагностирована стадия вторичных заболеваний 4А, у 57 человек (70,4%) — стадия вторичных заболеваний 4Б. Симптоматика включала сочетание ВИЧ-ассоциированных симптомов и локализованных оппортунистических инфекций (табл. 1).

К наиболее частым ВИЧ-ассоциированным симптомам относились генерализованная лимфаденопатия (100%), гепатомегалия (95%), анемия (83,4%) и спленомегалия (55,5%), к более редким — миокардиопатия (14,8%), тромбоцитопения (12,3%), нефропатия (9,9%) и длительная немотивированная лихорадка

(9,9%). Среди оппортунистических инфекций чаще диагностировали повторные бактериальные инфекции (фурункулез, флегмону, отит, синусит, пневмонию — у 97,5%), активную форму ЭБВИ (у 66,7%) и кандидоз (у 59,2%), реже — активную форму ИПГ (у 42%), ЦМВИ (у 38,3%), туберкулез легких (у 8,6%), опоясывающий герпес (у 2,5%).

Относительное количество CD4-лимфоцитов на момент начала исследования составляло Me 22% (ИКИ 21—24), абсолютное содержание — Me $0,8 \times 10^9/\text{л}$ (ИКИ $0,52-1 \times 10^9/\text{л}$). Показатель ВНК ВИЧ в начальной точке исследования составил Me 31 427 коп./мл (ИКИ 9 940 — 94 936 коп./мл).

Клинические показатели и уровень ВНК ВИЧ на момент начала исследования тестированы в однофакторной модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Статистическую значимость продемонстрировали показатели «ВНК ВИЧ 100 000 коп./мл и выше», «Активная форма ЦМВИ» и «Активная форма ЭБВИ» (табл. 2). Эти показатели были включены в многофакторную модель (достоверность модели $P = 0,011$), в которой все три показателя имели статистическую значимость, что позволило считать их независимыми предикторами перехода к тяжелому иммунодефициту.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у всех детей с ВИЧ-И в возрасте Me 22 мес. (ИКИ 13—42 мес.) имела место выраженная иммуносупрессия по классификации ВОЗ — содержание CD4-лимфоцитов в крови снизилось до 20—24% ($0,5-0,749 \times 10^9/\text{л}$). Имела место активная репликация ВИЧ, о чем свидетельствовал высокий показатель ВНК. У этих пациентов развилась стадия вторичных заболеваний 4А и 4Б, клиническая картина которой характеризовалась сочетанием ВИЧ-ассоциированных симптомов (генерализованной лимфаденопатии, гепато- и спленомегалии, анемии и др.) и локализованных оппортунистических инфекций, в том числе бактериальной этиологии, ЭБВИ, ЦМВИ, ИПГ, кандидоза и др.

Обследование в динамике заболевания показало, что у большинства пациентов достаточно быстро (в возрасте Me 32 мес., ИКИ 17—54 мес.) развилась тяжелая иммуносупрессия по классификации ВОЗ, при которой содержание CD4-лимфоцитов в крови снизилось ниже 20% (менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$). Тяжелая иммуносупрессия является неблагоприятной в плане возможности присоединения тяжелых оппортунистических инфекций — пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза, криптококкоза, атипичного микобактериоза и др. [3, 6]. В связи с этим представляло интерес поиск факторов, влияющих на прогрессирование иммунологических нарушений.

Тестирование клинических и молекулярно-генетических показателей в модели пропорциональных ин-

Таблица 1. Клиническая характеристика детей с ВИЧ-инфекцией
Table 1. Clinical characteristics of children with HIV infection

Показатели Indicators	Количество пациентов, n = 81 Number of patients, n = 81	
	n	%
ВИЧ-ассоциированные симптомы / HIV-associated symptoms		
Генерализованная лимфаденопатия / Generalized lymphadenopathy	81	100
Гепатомегалия / Hepatomegaly	77	95
Спленомегалия / Splenomegaly	45	55,5
Дефицит массы тела 10% и более / Underweight of 10% or more	73	90,1
Миокардиопатия / Myocardiopathy	12	14,8
Нефропатия / Nephropathy	8	9,9
Анемия / Anemia	68	83,9
Тромбоцитопения / Thrombocytopenia	10	12,3
Длительная немотивированная лихорадка / Prolonged unmotivated fever	8	9,9
Оппортунистические инфекции / Opportunistic infections		
Бактериальные инфекции / infections	79	97,5
Туберкулез легких / Pulmonary tuberculosis	7	8,6
Активная форма инфекции простого герпеса Active form of herpes simplex infection	34	42
Активная форма цитомегаловирусной инфекции Active form of cytomegalovirus infection	31	38,3
Активная форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции Active form of Epstein-Barr virus infection	54	66,7
Опоясывающий герпес / Herpes zoster	2	2,5
Кандидоз / Candidiasis	48	59,2

тенсивностей Кокса показало, что независимыми факторами, влияющими на скорость перехода к тяжелой иммуносупрессии, являлись «ВНК ВИЧ 100 тыс. коп./мл и выше», «Активная форма ЦМВИ» и «Активная форма ЭБВИ». Результаты математического моделирования подтвердили, таким образом, роль активной репликации ВИЧ в прогрессировании иммуносупрессии у детей с ВИЧ-И [9, 12]. Углубление иммунологических нарушений приводило к переходу ВИЧ-И в стадию вторичных заболеваний 4. Развивались активные формы оппортунистических инфекций, в том числе ЦМВИ (38,3%) и ЭБВИ (66,7%), которые, в свою очередь, становились факторами прогрессирования иммунологических нарушений. Известно, что ЦМВ вызывает комплексное повреждение факторов врожденного иммунитета, а также адаптивного иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам [15]. Происходит нарушение распознавания антигенов, активации, пролиферации, дифференцировки и регуляции иммунокомпетентных клеток, эффекторного этапа клеточных и гуморальных иммунных реакций.

ВЭБ также обладает комплексной иммунодепрессивной активностью, обусловленной прямым и опосредованным влиянием на иммунокомпетентные клетки. В результате возникает нарушение функциональной естественных киллерных клеток, моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, продукции интерферонов различных классов и цитокинов [16]. Отмечаются поляризация регуляции иммунного ответа с преобладанием активности Т-хелперов 2-го типа, снижение функциональной активности и гибель CD4- и цитотоксических CD8-лимфоцитов в результате апоптоза, поликлональная стимуляция В-лимфоцитов и др.

Прогрессирование иммунологических нарушений в результате развития активных форм герпесвирусных инфекций способствует снижению контроля со стороны иммунной системы за репликацией ВИЧ [9–12]. В связи с этим для предотвращения прогрессирования иммуносупрессии и присоединения тяжелых оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-И необходим комплекс мероприятий. Он должен включать раннюю диагностику ВИЧ-И и назначение антиретровирусной

Таблица 2. Факторы, влияющие на сроки перехода к тяжелому иммунодефициту у детей с ВИЧ-инфекцией
Table 2. Factors affecting the timing of transition to severe immunodeficiency in children with HIV infection

Показатели Indicators	Однофакторная модель One factor model			Многофакторная модель Multifactor model		
	ОШ OR	95% ДИ 95% CI	P P	ОШ OR	95% ДИ 95% CI	P P
Клинические показатели / Clinical indicators						
ВИЧ-ассоциированные симптомы: HIV-associated symptoms:						
Генерализованная лимфаденопатия Generalized lymphadenopathy	1,00	0,7–1,8	1,000	–	–	–
Гепатомегалия / Hepatomegaly	0,6	0,1–4,9	0,684	–	–	–
Спленомегалия / Splenomegaly	1,1	0,3–3,5	0,806	–	–	–
Дефицит массы тела 10% и более Underweight of 10% or more	1,1	0,4–2,7	0,842	–	–	–
Миокардиопатия / Myocardiorpathy	1,5	0,5–4,5	0,400	–	–	–
Нефропатия / Nephropathy	3,3	0,4–27,4	0,328	–	–	–
Анемия / Anemia	1,3	0,5–3,2	0,565	–	–	–
Тромбоцитопения / Thrombocytopenia	1	0,9–1,2	0,366	–	–	–
Длительная немотивированная лихорадка Prolonged unmotivated fever	0,7	0,1–3,1	0,657	–	–	–
Оппортунистические инфекции Opportunistic infections						
Бактериальные инфекции / Bacterial infections	1,00	0,5–2,8	1,000	–	–	–
Туберкулез легких / Pulmonary tuberculosis	0,6	0,1–5,4	0,782	–	–	–
Активная форма инфекции простого герпеса Active form of herpes simplex infection	0,9	0,3–2,4	0,964	–	–	–
Активная форма цитомегаловирусной инфекции Active form of cytomegalovirus infection	3,6	2,2–7,9	<0,001	2,3	1,2–7,8	0,026
Активная форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции Active form of Epstein-Barr virus infection	3,1	1,2–11,3	0,002	2	1,1–4,6	0,040
Опоясывающий герпес / Herpes zoster	0,8	0,1–3,6	0,428	–	–	–
Кандидоз / Candidiasis	0,6	0,2–1,9	0,402	–	–	–
Лабораторные показатели / Laboratory indicators						
Вирусная нагрузка крови ВИЧ 100 000 коп./мл и более Blood viral load of HIV 100,000 cop./ml or more	3,9	2,3–9,2	<0,001	3,1	1,9–10,2	0,011

терапии. С другой стороны, эти пациенты нуждаются в своевременной клинической диагностике герпесвирусных инфекций (ЦМВИ, ЭБВИ) с учетом анамнестических и клинических показателей, лабораторной верификации диагноза с использованием современных лабораторных методов (ИФА, ПЦР) и в назначении комплексной этиотропной и патогенетической терапии этих заболеваний.

Выводы

■ У подавляющего большинства детей с ВИЧ-И (92,5%) в возрасте Me 32 мес. (ИКИ 17–54 мес.) развилась тяжелая иммуносупрессия.

■ Независимыми факторами, которые оказывали влияние на сроки развития тяжелой иммуносупрессии, служили высокая ВНК ВИЧ и наличие активных форм герпесвирусных инфекций (ЦМВИ, ЭБВИ).

■ Для предотвращения прогрессирования иммунологических нарушений у детей с ВИЧ-И необходимы не только раннее назначение антиретровирусной терапии, но и своевременная диагностика и лечение активных форм герпесвирусных инфекций (ЦМВИ, ЭБВИ).

Литература/References:

1. Ладная Н. Н., Покровский В. В., Соколова Е. В., Чекрижова Д. Г. ВИЧ-инфекция среди женщин в Российской Федерации. Жур-

- нал инфектологии. 2022; 14 (5, S1): 95.
[Ladnaya N. N., Pokrovsky V. V., Sokolova E. V., Chekryzhova D. G. HIV infection among women in the Russian Federation. *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2022; 14 (5, S1): 95. (In Russ)]
- Воронин Е. Е., Латышева И. Б., Муссини К. Дети с ВИЧ-инфекцией — Особая группа пациентов. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2018; 8 (3): 71–75.
<https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2018.3.71-5>
[Voronin E. E., Latysheva I. B., Mussini K. Children with HIV infection — A special group of patients. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues*. 2018; 8 (3): 71–75. (In Russ)]
 - Baumann U., Sturm U. S., Konigs C. HIV infection and exposure in children and adolescents. *Monatsschr. Kinderheilkd*. 2022;170 (11):997–1010.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00112-022-01614-5>.
 - Симбирцев А. С. Иммунопатогенез и перспективы иммуномодулирующей терапии ВИЧ-инфекции. Часть 1. Общие вопросы иммунологии и ВИЧ. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017; 9 (1): 22–35.
<https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-22-35>
[Simbirtsev A. S. Immunopathogenesis and prospects for immunomodulatory therapy of HIV infection. Part 1. General issues of immunology and HIV. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppression*. 2017; 9 (1): 22–35. (In Russ)]
 - Du Toit L. D. V., Prinsloo A., Steel H. C., Feucht U., Louw R., Rossouw T. M. Immune and metabolic alterations in children with perinatal HIV exposure. *Viruses*. 2023;15 (2): 279.
<https://dx.doi.org/10.3390/v15020279>.
 - Шахильдян В. И., Соколова В. Е., Юрин О. Г., Ладная Н. Н., Канестри В. Г. Определение случая СПИДа и причины летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020; 10 (3): 70–78.
[Shakhildyan V. I., Sokolova V. E., Yurin O. G., Ladnaya N. N., Kanestri V. G. Case definition of AIDS and causes of death in patients with HIV infection. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues*. 2020; 10(3):70–78. (In Russ)]
 - Tingxita L. V., Wei C., Taisheng L. HIV-related immune activation and inflammation: current understanding and strategies. *J. Immunol. Res*. 2020;7316456.
<https://dx.doi.org/10.1155/2021/7316456>.
 - WHO case definition of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adult and children. World Health Organization; 2007:48.
 - Мазус А. И., Цыганова Е. В., Жиленкова А. С., Глухоедова Н. В., Гейне М. Д., Аникина А. Ю., Пархоменко Ю. Г., Мозгалёва Н. В., Ведяпин П. А., Тишкевич О. А. Иммунологические аспекты и особенности когорты умерших пациентов с коинфекцией ВИЧ/COVID-19. Журнал инфектологии. 2022; 14(5):26–34.
<https://dx.doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-26-34>
[Mazus A. I., Tsyganova E. V., Zhilenkova A. S., Glukhoedova N. V., Geine M. D., Anikina A. Yu., Parkhomenko Yu. G., Mozgaleva N. V., Vedyapin P. A., Tishkevich O. A. Immunological aspects and characteristics of the cohort of deceased patients with HIV/COVID-19 coinfection. *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2022; 14(5):26–34. (In Russ)]
 - Fromentin R., Chomont N. HIV persistence in subsets of CD4+ T cells: 50 shades of reservoirs. *Semin Immunol*. 2021:101438.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2020.101438>.
 - Корж Е. В., Подчос Н. А., Стрига Л. В., Извекова Т. В., Малявко Н. А. Влияние антиретровирусной терапии на состояние больных ко-инфекций туберкулез/ВИЧ с глубокой иммуносупрессией на различных этапах наблюдения. Университетская клиника. 2021; 1(38):60–65.
[Korz E. V., Podchos N. A., Striga L. V., Izvekova T. V., Malyavko N. A. Influence of antiretroviral therapy on the condition of patients with TB/HIV co-infections with profound immunosuppression at various stages of follow-up. *Universitetskaya klinika = University Clinic*. 2021; 1(38):60–65. (In Russ)]
 - Shi Y., Su J., Chen R., Wei W., Yuan Z., Chen X., Wang X., Liang H., Ye L., Jiang J. The role of innate immunity in natural elite controllers of HIV-1 infection. *Front. Immunol*. 2022; 13:780922.
<https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.780922>
 - Капустин Д. В., Краснова Е. И., Хохлова Н. И., Шишкова О. М., Ульянова Я. С., Тырышкин А. И. Течение COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией и морфологические изменения в легких при сочетанном поражении SARS-CoV-2 и вторичными инфекциями. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2022; 14(1):107–114.
<https://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-1-107-114>
[Kapustin D. V., Krasnova E. I., Khokhlova N. I., Shishkova O. M., Ulyanova Ya. S., Tyryshkin A. I. The course of COVID-19 in patients with HIV infection and morphological changes in the lungs with a combined lesion of SARS-CoV-2 and secondary infections. *VICH-infektsiya i immunosupressii=HIV Infection and Immunosuppression*. 2022; 14(1):107–114. (In Russ)]
 - Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17.03.2006 №166 «Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_59648/ [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of March 17, 2006 No. 166 «On approval of the Instructions for filling out the annual form of federal state statistical observation No. 61 «Information on the contingent of HIV patients». (in Russ).]
 - Zangger N., Oxenius A. T cell immunity to cytomegalovirus infection. *Curr. Opin. Immunol*. 2022; 77:102185.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2022.102185>.
 - Fournier B., Latour S. Immunity to EBV as revealed by immunodeficiencies. *Opin. Immunol*. 2021; 72:107–115.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2021.04.003>.

Статья поступила 04.09.2023

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported