

УДК 618.36:[616.98:578.834.1]-06:612-017.1
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-5-13>

Влияние перенесенной в третьем триместре беременности инфекции COVID-19 на показатели врожденного иммунитета, связь с акушерскими и перинатальными исходами

Андриевская И.А.¹, Лязгиян К.С.¹, Жуковец И.В.², Устинов Е.М.¹

¹ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания (ДНЦ ФПД)
Россия, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

² Амурская государственная медицинская академия (АГМА)
Россия, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ

Цель. Анализ и сопоставление данных врожденного иммунитета с акушерскими и перинатальными исходами при перенесенной в третьем триместре беременности инфекции COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включены две группы: основная – с перенесенной в третьем триместре беременности инфекцией COVID-19 легкой (подгруппа 1, $n = 31$) и среднетяжелого течения (подгруппа 2, $n = 40$), контрольная – женщины, не болевшие COVID-19 в течение всей беременности ($n = 22$). В плазме крови иммуноферментным методом определяли уровень анти-SARS-CoV-2 иммуноглобулинов (Ig) классов M и G, содержание цитокинов фактора некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкина (IL) 6 и интерферона гамма (IFN γ). Клинический анализ крови осуществляли на автоматическом гематологическом анализаторе, экспрессию CD14- и HLA-DR-антигенов в моноцитах – на проточном цитометре, РНК SARS-CoV-2 в образцах плаценты – методом обратной транскрипции полимеразной цепной реакции.

Результаты. Среднетяжелое течение COVID-19 в третьем триместре беременности ассоциировалось с более низким уровнем в крови у матери и в крови пуповины новорожденных анти-SARS-CoV-2 IgG, IFN γ , а также экспрессии моноцитами CD14 и HLA-DR по сравнению с легкой формой заболевания. При легкой форме отмечено повышение количества моноцитов в крови матери. Различий в показателях лейкоцитов и лимфоцитов не выявлено. Также отсутствовали различия по массе тела новорожденных и оценке по шкале Апгар на 1-й мин. На 5-й мин показатели при среднетяжелом течении заболевания были ниже, чем при легкой форме инфекции. Среднетяжелое течение COVID-19 увеличивало риск преждевременных родов, развития церебральной ишемии мозга новорожденных, внутрижелудочковых кровоизлияний и синдрома дыхательных расстройств. Риск внутриутробной SARS-CoV-2 инфекции отсутствовал.

Заключение. Тяжесть течения COVID-19 в третьем триместре беременности связана с дисрегуляцией врожденного иммунитета, что определяет характер акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: COVID-19, врожденный иммунитет, цитокины, акушерские и перинатальные исходы

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

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (соглашение № 23-25-00049 от 12.01.2023).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ДНЦ ФПД (протокол № 144 от 09.06.2023).

✉ Андриевская Ирина Анатольевна, irina-andrievskaja@rambler.ru

Для цитирования: Андриевская И.А., Лязгиан К.С., Жуковец И.В., Устинов Е.М. Влияние перенесенной в третьем триместре беременности инфекции COVID-19 на показатели врожденного иммунитета, связь с акушерскими и перинатальными исходами. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(2):5–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-5-13>.

Effect of COVID-19 infection in the third trimester of pregnancy on innate immunity parameters, association with obstetric and perinatal outcomes

Andrievskaya I.A.¹, Lyazgiyan K.S.¹, Zhukovets I.V.², Ustinov E.M.¹

¹ Far Eastern Research Center for Physiology and Pathology of Respiration
22, Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

² Amur State Medical Academy
95, Gorkogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To analyze and compare parameters of innate immunity with obstetric and perinatal outcomes in patients with COVID-19 in the third trimester of pregnancy.

Materials and methods. The study included 2 groups: the main group encompassed patients with mild (subgroup 1, $n = 31$) and moderate (subgroup 2, $n = 40$) COVID-19 during the third trimester of pregnancy; the control group included women who did not have COVID-19 during pregnancy ($n = 22$). By the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), we determined the level of anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (Ig)M and IgG, tumor necrosis factor alpha (TNF α), interleukin 6 (IL-6), and interferon gamma (IFN γ) in the blood plasma. Complete blood count was performed on the automated hematology analyzer. Expression of CD-14 and HLA-DR antigens in monocytes was analyzed on the flow cytometer. SARS-CoV-2 RNA in placenta samples was detected by the reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR).

Results. A moderate course of COVID-19 in the third trimester of pregnancy was associated with lower levels of anti-SARS-CoV-2 IgG and IFN γ in the maternal blood and umbilical cord blood, as well as by lower expression of CD-14 and HLA-DR by monocytes compared to mild COVID-19. A mild course of the disease was characterized by an increase in the number of monocytes in the maternal blood. No differences in leukocyte and lymphocyte counts were noted. There were also no differences in birth weight and one-minute Apgar score. At 5 minutes, the Apgar scores for moderate COVID-19 were lower than those for mild infection. The moderate course of COVID-19 increased the risk of preterm birth, neonatal cerebral ischemia, intraventricular hemorrhage, and respiratory distress syndrome. No risk of intrauterine SARS-CoV-2 infection was detected.

Conclusion. The severity of COVID-19 in the third trimester of pregnancy is associated with dysregulation of the innate immunity, which determines the nature of obstetric and perinatal complications.

Keywords: COVID-19, innate immunity, cytokines, obstetric and perinatal outcomes

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was funded by the Russian Science Foundation (agreement No. 23-25-00049 of 12.01.2023).

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at the Far Eastern Research Center for Physiology and Pathology of Respiration (Protocol No. 144 of 09.06.2023).

For citation: Andrievskaya I.A., Lyazgiyan K.S., Zhukovets I.V., Ustinov E.M. Effect of COVID-19 infection in the third trimester of pregnancy on innate immunity parameters, association with obstetric and perinatal outcomes. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(2):5–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-5-13>.

ВВЕДЕНИЕ

С марта 2019 г. мир находился под влиянием пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая вплоть до мая 2023 г. носила глобальный характер [1]. Вирусные мутации и новые варианты коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) сопряжены с различным клиническим течением заболевания – от легких до тяжелых форм, что связывают с дисфункцией иммунитета [2]. Сообщается, что беременные с COVID-19, особенно с дельта-штаммом, имеют повышенный риск госпитализации и развития тяжелых форм заболевания относительно общей популяции [3].

Согласно другим исследованиям, беременные и небеременные пациенты имеют сходные тенденции к инфицированию и развитию тяжелых проявлений COVID-19 [4]. Также определена роль COVID-19 в развитии хронической плацентарной недостаточности, преждевременных родов и мертворождения [5]. Однако окончательный вывод можно будет сделать только после подведения итогов пандемии.

Считается, что миелоидные клетки (моноциты/макрофаги) принимают непосредственное участие в патогенезе COVID-19. В исследованиях сообщалось о различных вариантах ответа моноцитов на SARS-CoV-2, определяющих развитие системного воспалительного ответа [6], гиперактивацию или отсутствие реакции на интерфероны 1-го типа (IFN-1) в крови и в тканях легких при тяжелом течении заболевания [7]. Авторами отмечены нарушения регуляции врожденного иммунного ответа и снижение экспрессии человеческих лейкоцитарных антигенов класса II (HLA-DR) моноцитами, что считается маркером иммуносупрессии и тяжести COVID-19 [8].

В других исследованиях показаны различия в фенотипах периферических и легочных миелоидных клеток с низкой экспрессией HLA-DR, дисфункциональными моноцитами крови и гиперактивными моноцитами/макрофагами дыхательных путей, продуцирующими провоспалительные цитокины при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 [9]. Однако то, как беременность может влиять на формирование врожденного иммунитета у матерей и их новорожденных при перенесенной инфекции COVID-19, остается малоизученным, а исследования носят ограниченный характер [10].

Цель работы – анализ и сопоставление данных врожденного иммунитета с акушерскими и перинатальными исходами у матерей с перенесенной в третьем триместре беременности инфекцией COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и с одобрения Комиссии по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол № 144 от 09.06.2023). Все исследуемые подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Клинической базой для исследования было родильное отделение Благовещенской городской клинической больницы. Лабораторные исследования осуществлялись в структурных подразделениях ДНЦ ФПД. С января 2022 по март 2023 г. было обследовано 93 женщины на сроке беременности 35–40 нед: 71 с перенесенной в третьем триместре беременности инфекцией COVID-19 легкого (подгруппа 1, $n = 31$) и среднетяжелого течения (подгруппа 2, $n = 40$) (основная группа) и 22 женщины, не болевшие COVID-19 в течение всей беременности (контрольная группа). Все исследования проведены в период преобладающей циркуляции омикрон-штамма SARS-CoV-2.

Критерии включения для основной группы: одноплодная, спонтанная беременность, COVID-19 в третьем триместре беременности, клиническая симптоматика респираторного заболевания, наличие КТ-1 (компьютерная томография)-признаков вирусной пневмонии на фоне типичной клинической картины и релевантного эпидемиологического анамнеза. Критерии исключения: многоплодная беременность; беременность, наступившая после экстракорпорального оплодотворения; обострение хронических неинфекционных заболеваний; наличие хронических неспецифических заболеваний легких; внелегочные очаги инфекций; наличие специфических заболеваний бронхолегочной системы; аномалии развития половых органов; наличие инфекций, передающихся половым путем; наличие гормональной поддержки гестагенами; иммунодефицитные состояния; курение. Все исследуемые были отобраны по типу «случай – контроль», сопоставимы по возрасту и индексу массы тела (ИМТ).

Возраст в подгруппе 1 составил 27,0 (25,0; 30,0) лет ($p = 0,441$), в подгруппе 2 – 27,0 (25,0; 30,0) лет ($p = 0,465$), что незначимо относительно группы контроля – 28,5 (25,7; 31,0) лет. Значения ИМТ в подгруппе 1 были на уровне 24,7 (23,0; 29,1) ($p = 0,691$), подгруппе 2 – 24,8 (21,7; 29,3) ($p = 0,669$), что также незначимо относительно группы контроля – 24,6 (22,1; 25,0). В основной группе значимых различий по возрасту ($p = 0,968$) и ИМТ ($p = 0,954$) выявлено не было.

Образцы крови для исследований были взяты в момент госпитализации женщин в родильное отделение больницы методом венопункции в вакуумные

пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) (Китай). Забор крови пуповины производился из центральной вены сразу после перерезания пуповины в момент родов в вакуумные пробирки с ЭДТА. Плазма крови была получена методом центрифугирования (15 мин, 1 000 g). Все образцы плазмы хранились при -70°C до проведения анализов. Материал плаценты получали сразу после родов и помещали в стерильные емкости. Пробоподготовка, выделение и амплификация РНК SARS-CoV-2 проводились методом обратной транскрипции полимеразной цепной реакции на ДТ-96 (ДНК-технология, Россия) с использованием коммерческих наборов реагентов (ДНК-технология, Россия) в строгом соответствии с инструкциями производителя. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли антитела (иммуноглобулины, Ig) классов М и G к SARS-CoV-2 в парных образцах плазмы (SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ, SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ, Россия), содержание фактора некроза опухоли альфа (TNF α) (альфа ФНО-ИФА-БЕСТ, Россия), интерлейкина 6 (IL-6) (интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ, Россия), интерферона гамма (IFN γ) (гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ, Россия).

Все исследования были выполнены на приборе Multiskan FC (США) в строгом соответствии с инструкциями производителя к коммерческим наборам реагентов. Клинический анализ крови осуществлялся на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC -5150 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай). Цитометрический анализ мононуклеарных клеток проводился на проточном цитометре BD FACS Canto II (США). Для исследований использовалась лизированная кровь (лизирующий буфер Invitrogen™ eBioscience™ 10X RBC Lysis Buffer, США), содержащая моноклональные антитела к поверхностным антигенам CD14 (M5E2) (BD Biosciences, США) и HLA-DR (L243) (Biolegend, США), конъюгированных с флуорофором FITC. Осадок мононуклеаров, полученный после двукратной отмывки (забуференный физиологический раствор (PBS), компания «Биолот», Россия) и центрифугирования (5 мин, 400 g), ресуспендировали и использовали для определения моноклональных антител.

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics version 23.0 (США). Статистический анализ осуществляли с помощью теста Манна – Уитни при парном сравнении. Для сравнения трех и более групп использовали критерий Краскала – Уоллиса. Количественные показатели представлены в виде медианы (*Me*) и интерквартильного

размаха (Q_{25} ; Q_{75}), категориальные данные – в виде долей, частот и процентов. Анализ различия частот в двух независимых исследуемых группах проводился с использованием критерия Фишера, при значении абсолютных частот в таблицах сопряженности меньше 10 использовался критерий с поправкой χ^2 Йетса. Корреляционный анализ проводился по Спирмену. Анализ относительных рисков (ОР) выполнялся с помощью четырехпольных таблиц сопряженности с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все женщины основной группы на момент исследования имели подтвержденный диагноз – COVID-19: у 43,7% диагностирована легкая форма острой респираторной вирусной инфекции (подгруппа 1), у 56,3% – среднетяжелое течение заболевания с проявлениями пневмонии (подгруппа 2) (ОР = 1,27; 95% ДИ 0,96–1,69). Срок беременности на момент заболевания в подгруппе 1 составил 35,0 (33,0;37,0) нед, в подгруппе 2 – 34,0 (32,0;36,0) нед ($p = 0,181$). Показатели общего периода после дебюта заболевания до родов в подгруппе 1 и подгруппе 2 составили 27,0 (18,0;36,0) и 32,0 (15,0;48,0) сут соответственно ($p = 0,286$).

У всех женщин основной группы в крови и в крови пуповины отсутствовали антитела IgM к SARS-CoV-2 (табл. 1). При этом количество антител IgG в подгруппе 1 было выше в 1,53 раза, чем в подгруппе 2. Внутригрупповые парные сравнения не выявили значимых различий между значениями антител IgG в крови матери и в крови пуповины в подгруппе 1 ($p = 0,992$) и подгруппе 2 ($p = 0,371$). Дальнейший парный корреляционный анализ в исследуемых подгруппах выявил значимую связь в подгруппе 2 между показателями антител IgG в крови матери и в крови пуповины ($r = 0,61$; $p = 0001$).

Клинический анализ крови у женщин исследуемых групп выявил повышение средних значений моноцитов в подгруппе 1 в 1,16 раза относительно контрольной группы, тогда как относительно подгруппы 2 значимых различий выявлено не было. Также отсутствовали различия в показателях лейкоцитов и лимфоцитов при сравнении подгрупп основной группы и контрольной группы.

Исследование профиля провоспалительных цитокинов в крови у женщин показало, что в подгруппе 1 значения TNF α были в 1,72 и 1,22 раза ниже, чем в контрольной группе и подгруппе 2 соответственно. Уровень IL-6 в подгруппе 1 был в 1,55 и 1,35 раза ниже, чем в контрольной группе и подгруппе 2 со-

ответственно. Значения $IFN\gamma$ в подгруппе 1 были в 1,9 раза выше, чем в подгруппе 2. В подгруппе 2 уровень $IFN\gamma$ значимо не изменялся относительно контрольной группы. В крови пуповины были выявлены значимые различия в показателях IL-6 и $IFN\gamma$. В подгруппе 1 значения IL-6 были ниже в 1,45 раза, чем в подгруппе 2, и значимо не различались относительно контрольной группы. Показатели $IFN\gamma$ в подгруппе 2 были снижены в 1,23 и 1,11 раза относительно

подгруппы 1 и контрольной группы соответственно. Парное сравнение значений $TNF\alpha$, $IFN\gamma$ и IL-6 в крови женщин и крови пуповины выявило различия в исследуемых подгруппах. Значения $TNF\alpha$ в крови у женщин были ниже в 2,02 раза ($p = 0,0001$) и в 1,8 раза ($p = 0,0001$), чем в крови пуповины, $IFN\gamma$ был выше в 1,1 раза ($p = 0,0001$) и в 1,67 раза ($p = 0,0001$), IL-6 – в 2,15 раза ($p = 0,0001$) и в 1,91 раза ($p = 0,0001$) в подгруппах 1 и 2 соответственно.

Таблица 1

Показатели врожденного иммунитета в крови у матери и крови пуповины новорожденных в исследуемых группах, Me (Q_{25} ; Q_{75})				
Показатель	Основная группа		Контрольная группа	p
	Подгруппа 1	Подгруппа 2		
<i>Периферическая кровь</i>				
Анти-SARS-CoV-2 IgG, ВАУ/мл	168,0 (104,0; 216,0)	110,0 (56,0; 197,2)	–	$p_3 = 0,029$
$TNF\alpha$, пг/мл	30,0 (22,0; 47,9)	42,3 (27,1; 61,8)	51,5 (36,9; 58,5)	$p_1 = 0,001$; $p_2 = 0,485$; $p_3 = 0,004$
IL-6, пг/мл	20,9 (17,7; 29,5)	27,0 (17,9; 64,3)	31,9 (18,4; 49,2)	$p_1 = 0,034$; $p_2 = 0,900$; $p_3 = 0,042$
$IFN\gamma$, пг/мл	4,0 (2,8; 5,0)	2,1 (2,0; 2,6)	2,7 (2,0; 6,1)	$p_1 = 0,780$; $p_2 = 0,074$; $p_3 = 0,0001$
Лейкоциты, $10^9/л$	8,75 (7,36; 9,82)	8,1 (7,0; 9,3)	8,2 (7,5; 9,6)	$p_1 = 0,950$; $p_2 = 0,498$; $p_3 = 0,582$
Лимфоциты, $10^9/л$	21,5 (15,0; 25,2)	16,4 (3,4; 21,6)	18,5 (15,9; 20,5)	$p_1 = 0,279$; $p_2 = 0,260$; $p_3 = 0,164$
Моноциты, $10^9/л$	7,34 (6,1; 8,7)	6,7 (5,1; 8,2)	6,5 (4,6; 7,2)	$p_1 = 0,044$; $p_2 = 0,480$; $p_3 = 0,194$
CD14, %	78,9 (73,5; 83,4)	55,1 (49,8; 63,3)	94,5 (92,8; 97,8)	$p_{1,3} = 0,0001$
HLA-DR, %	78,3 (74,0; 83,2)	52,9 (48,5; 60,7)	95,2 (92,8; 98,4)	$p_{1,3} = 0,0001$
<i>Кровь пуповины</i>				
Анти-SARS-CoV-2 IgG, ВАУ/мл	142,0 (102,0; 240,0)	109,0 (25,3; 194,0)	–	$p_3 = 0,037$
$TNF\alpha$, пг/мл	60,5 (58,6; 81,3)	76,0 (65,2; 89,5)	85,1 (74,8; 90,0)	$p_1 = 0,006$; $p_2 = 0,236$; $p_3 = 0,064$
IL-6, пг/мл	9,7 (7,6; 11,0)	14,1 (10,9; 23,6)	7,9 (4,8; 35,0)	$p_1 = 0,657$; $p_2 = 0,358$; $p_3 = 0,0001$
$IFN\gamma$, пг/мл	4,3 (3,3; 5,7)	3,5 (2,6; 4,0)	3,9 (3,1; 5,7)	$p_1 = 0,619$; $p_2 = 0,007$; $p_3 < 0,0001$
CD14, %	77,7 (74,5; 82,7)	55,6 (50,7; 59,7)	96,4 (92,6; 98,2)	$p_{1,3} = 0,0001$
HLA-DR, %	78,6 (73,2; 83,1)	58,6 (50,9; 66,1)	95,4 (93,8; 96,7)	$p_{1,3} = 0,0001$

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: p_1 – уровень статистической значимости различий показателей между подгруппой 1 и контрольной группой; p_2 – между подгруппой 2 и контрольной группой; p_3 – между подгруппой 1 и подгруппой 2.

Значимые парные корреляции в подгруппе 1 были выявлены между показателями $TNF\alpha$ в крови матери и в крови пуповины ($r = 0,78$; $p = 0,0001$), IL-6 ($r = 0,72$; $p = 0,0001$) и $IFN\gamma$ ($r = 0,84$; $p = 0,0001$). В подгруппе 2 выявлена корреляция между показателями $IFN\gamma$ в крови матери и в крови пуповины ($r = 0,60$; $p = 0,0001$).

При исследовании антигенного состава моноцитов в крови матерей выявлено, что в подгруппе 1 экспрессия CD14 была ниже в 1,2 раза, чем в контрольной группе, и в 1,43 раза выше, чем в подгруппе 2. В подгруппе 2 количество моноцитов, экспрессирующих CD14, было в 1,71 раза ниже, чем в контрольной группе. Анализ экспрессии HLA-DR в подгруппе 1 выявил снижение уровня в 1,21 раза относительно контрольной группы и повышение в 1,48 раза относительно подгруппы 2. В подгруппе 2 значения HLA-DR были в 1,8 раза ниже, чем в контрольной группе. В крови пуповины в подгруппе 1 выявлено снижение циркуляции CD14 моноцитов в 1,24 раза отно-

сительно контрольной группы и повышение в 1,4 раза относительно подгруппы 2. В подгруппе 2 моноциты демонстрировали сниженные в 1,73 раза уровни CD14 относительно контрольной группы. Анализ экспрессии HLA-DR в моноцитах крови пуповины в подгруппе 1 показал снижение значений в 1,21 раза относительно контрольной группы и повышение в 1,34 раза относительно подгруппы 2. В подгруппе 2 значения HLA-DR были ниже в 1,63 раза относительно контрольной группы. При парных сравнениях средних показателей CD14 и HLA-DR в моноцитах крови матерей и в крови пуповины отсутствовали значимые различия в подгруппе 1 ($p = 0,576$ и $p = 0,468$ соответственно) и в подгруппе 2 ($p = 0,968$ и $p = 0,05$ соответственно). Значимые парные корреляции в подгруппе 1 были выявлены между показателями в крови матери и в крови пуповины CD14 ($r = 0,63$; $p = 0,0001$) и HLA-DR ($r = 0,48$; $p = 0,007$).

Следует указать и на то, что в исследуемых подгруппах ни в одном из образцов плаценты не было

выявлено наличие SARS-CoV-2, что свидетельствовало об отсутствии риска вертикальной передачи вируса плоду.

В табл. 2 представлены исходы беременности в исследуемых группах. Роды в срок были у всех исследуемых женщин в подгруппе 1 и у 87,5% – в подгруппе 2. Гестационный срок на момент родов в подгруппе 1 составил 39,0 (38,0; 40,0) нед и не имел значимых отличий от контрольной группы – 39,0 (38,0; 40,0) нед ($p = 0,756$), но был значимо выше относительно подгруппы 2 – 38,0 (37,0; 39,0) нед ($p = 0,034$). Различия между подгруппой 2 и контрольной группой также были статистически значимы ($p = 0,027$). Преждевременные роды (ПР) (О60.1) были у 12,5% женщин в подгруппе 2. Родоразрешались через естественные родовые пути (ЕРП) 93,55% женщин в подгруппе 1 и 87,5% женщин в подгруппе 2, путем операции кесарева сечения (КС) – 6,45 и

12,5% женщин соответственно. Показаниями к операции КС были плановые: несоответствие размеров таза размерам головки плода, рубец на матке после операции кесарева сечения и незрелая шейка матки, тазовое предлежание плода с предполагаемой массой более 3 600 г и предлежание плаценты. Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) (О42) был у 12,9% женщин в подгруппе 1, что значимо ниже, чем в подгруппе 2 – 27,5%. Как показало исследование, среднетяжелое течение COVID-19 увеличивало риск преждевременного разрыва плодных оболочек $OR = 2,13$ (95% ДИ 1,17–3,87) относительно подгруппы 1.

Средняя масса новорожденных при рождении значимо не различалась в подгруппах и относительно контрольной группы. Состояние новорожденных оценивалось на 1-й и 5-й мин по шкале Апгар (табл. 3).

Таблица 2

Исходы беременности у женщин исследуемых групп							
Показатель	Основная группа				Контрольная группа		p
	Подгруппа 1		Подгруппа 2		абс.	%	
	абс.	%	абс.	%			
ЕРП	29	93,55	35	87,5	21	95,45	$p_1 = 0,552; p_2 = 0,049; p_3 = 0,158$
КС	2	6,45	5	12,5	1	4,54	$p_1 = 0,746; p_2 = 0,069; p_3 = 0,595$
ПР	–	–	5	12,5	–	–	
ПРПО	4	12,9	11	27,5	2	9,1	$p_1 = 0,498; p_2 = 0,002; p_3 = 0,022$

Таблица 3

Масса тела и оценка по шкале Апгар у новорожденных от матерей исследуемых групп, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)				
Показатель	Основная группа		Контрольная группа	p
	Подгруппа 1	Подгруппа 2		
Масса тела, г	3300,0 (3190,0; 3550,0)	3295,0 (2817,0; 3737,0)	3200,0 (3040,0; 4000,0)	$p_1 = 0,550; p_2 = 0,768; p_3 = 0,503$
Шкала Апгар:				
– 1-я мин;	8,0 (8,0; 9,0)	8,0 (8,0; 9,0)	8,0 (8,0; 9,0)	$p_1 = 0,735; p_2 = 0,628; p_3 = 0,806$
– 5-я мин	9,0 (9,0; 10,0)	9,0 (8,0; 9,0)	9,0 (9,0; 10,0)	$p_1 = 0,798; p_2 = 0,007; p_3 = 0,003$

Таблица 4

Заболеваемость новорожденных от матерей исследуемых групп, чел.							
Показатель	Основная группа				Контрольная группа		p
	Подгруппа 1, 31		Подгруппа 2, 40		группа, 22		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ЦИ	2	6,45	9	22,5	–	–	0,003
ВЖК	–	–	5	12,5	–	–	
СДР	–	–	7	17,5	–	–	

Примечание. Уровень статистической значимости различий показателей между подгруппой 1 и подгруппой 2 – p.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно исследованиям, инфекция COVID-19 способна изменять врожденный иммунитет у беременных женщин не только в острой фазе заболевания,

Значимых различий по шкале Апгар на 1-й мин между подгруппами 1 и 2 выявлено не было, также не выявлено значимых различий между контрольной группой и исследуемыми подгруппами. При этом определено снижение оценки по шкале Апгар на 5-й мин у новорожденных от матерей подгруппы 2 относительно новорожденных от матерей подгруппы 1 и контрольной группы. Церебральная ишемия (ЦИ) мозга (P91.0) диагностирована у 6,45% новорожденных в подгруппе 1 и у 21,9% – в подгруппе 2 (табл. 4). У новорожденных от матерей в подгруппе 2 риск ЦИ выше, $OR = 3,83$ (95% ДИ 1,63–9,01), чем у новорожденных от матерей в подгруппе 1. Синдром дыхательных расстройств (СДР) и внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) диагностированы только у новорожденных от матерей подгруппы 2.

но и после выздоровления. Наши результаты показывают, что перенесенная в третьем триместре беременности инфекция COVID-19 индуцирует устойчивый ответ антител и цитокинов в родах и вызывает значительное снижение трансплацентарного переноса анти-IgG с более выраженным негативным провоспалительным действием TNF α и IL-6 и снижением такового у IFN γ в случаях среднетяжелой инфекции, что согласуется с имеющимися данными [11].

Легкое течение инфекции было ассоциировано с более высоким уровнем анти-IgG и сниженными показателями TNF α и IL-6 в крови у матерей и в крови пуповины. При среднетяжелом течении заболевания сниженными были показатели IFN γ , что, по-видимому, явилось следствием повышенной циркуляции IL-6 и недостаточной продукции противовирусных антител [12]. Материнские уровни анти-IgG и провоспалительных цитокинов имели корреляцию с их аналогами в крови пуповины, степень выраженности которой определялась тяжестью инфекции COVID-19, перенесенной в третьем триместре беременности.

Также обращало внимание отсутствие значимых различий в количестве лимфоцитов и лейкоцитов в крови матерей независимо от тяжести COVID-19 при изменчивости профиля провоспалительных цитокинов, что указывало на их дисфункциональность. Тем не менее результаты о преобладании воспалительного профиля цитокинов в крови матерей с перенесенной инфекцией COVID-19 следует рассматривать в аспекте их значительных колебаний во время родов в срок и преждевременных родов [13]. Исследование реакции моноцитов на перенесенную в третьем триместре беременности инфекцию COVID-19 показало повышение их количества в крови у матери при легкой форме заболевания относительно среднетяжелого течения. При этом процент классических CD14 моноцитов и моноцитов, экспрессирующих HLA-DR, в крови матерей и в крови пуповины был снижен соответственно тяжести течения COVID-19, что определяло сложность иммунной дисрегуляции и формирование «временного» иммунодепрессивного состояния [14]. Вероятно, что снижение экспрессии HLA-DR на клеточных мембранах CD14 моноцитов было связано с ингибирующим действием IL-6 [15]. Материнские уровни CD14 и HLA-DR моноцитов коррелировали с их аналогами в крови пуповины. Что касается акушерских и перинатальных исходов, то среднетяжелое течение COVID-19 в третьем триместре беременности увеличивало риск преждевременных родов, что согласуется с данными систематических обзоров и метаанализами [16].

Однако, по некоторым сведениям, инфицирование беременных омикрон-штаммом не увеличивало риск преждевременных родов по сравнению с инфицированными дельта-штаммом [17]. Однако эти исследования требуют подтверждения. Преждевременный разрыв плодных оболочек при среднетяжелом течении выявлялся в 2,13 раза чаще, чем при легком течении заболевания, что могло повышать риск неонатальной инфекции и связанных с ней осложнений. Вместе с тем ни в одном из образцов плаценты от женщин с перенесенной в третьем триместре беременности инфекцией COVID-19 нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 выявлено не было, что согласуется с имеющимися данными [18].

При оценке состояния новорожденных различий в массе тела и оценки по шкале Апгар на 1-й мин выявлено не было, хотя показатели на 5-й мин при среднетяжелом течении инфекции были ниже, чем при легкой форме заболевания, что также согласуется с исследованиями и может свидетельствовать о более низких адаптационных возможностях новорожденного [19]. Риск ишемии головного мозга новорожденных от матерей со среднетяжелым течением инфекции по сравнению с ее легкой формой увеличивался в 3,83 раза. У 12,5% новорожденных диагностировалось внутрижелудочковое кровоизлияние и в 17,5% случаев – синдром дыхательных расстройств.

Таким образом, установленная в ходе исследования дисрегуляция врожденного иммунитета в крови у матери и крови пуповины, степень выраженности которой сочеталась с тяжестью, перенесенной в третьем триместре беременности инфекцией COVID-19, вносит значимый вклад в развитие акушерских осложнений и ассоциированных с ними нарушений состояния новорожденных, изменяющих их индивидуальную адаптируемость к инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами показано, что тяжесть перенесенной в третьем триместре беременности инфекции COVID-19 связана со сложностью иммунной дисрегуляции, характеризующейся снижением уровня в крови матери и крови пуповины анти-SARS-CoV-2 IgG и провоспалительного IFN γ , а также экспрессии моноцитами CD14 и HLA-DR, что, возможно, указывает на развитие «временного» иммунодепрессивного состояния. Материнские показатели врожденного иммунитета и цитокинового ответа коррелировали с их аналогами в крови пуповины. Среднетяжелое течение COVID-19 повышает риск преждевременных родов, церебральной ишемии новорожденных, внутрижелудочкового

кровоизлияния и развития синдрома дыхательных расстройств. Риск вертикальной передачи вируса плоду отсутствовал.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Moving past the COVID-19 emergency in the USA. *The Lancet*. 2023;401(10386):1399. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00848-6.
- Kuri-Cervantes L., Pampena M.B., Meng W., Rosenfeld A.M., Ittner C.A.G., Weisman A.R. et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci. Immunol.* 2020;5(49):7114. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd7114.
- Ellington S., Strid P., Tong V.T., Woodworth K., Galang R.R., Zambrano L.D. et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status – United States, January 22–June 7, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(25):769–775. DOI: 10.15585/mmwr.mm6925a1.
- Yan J., Guo J., Fan C., Juan J., Yu X., Li J. et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(1):111.e1–111.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.014.
- Артгымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;2:41–48. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-2-41-48.
- Zhao Y., Huang B., Ma H., Shang H., Nie X., Zou L. Follow up study on the outcomes of recovered pregnant women with a history of COVID-19 in the first and second trimesters: A case series from China. *Maternal-Fetal Medicine*. 2021;3(1):24–32. DOI: 10.1097/FM9.0000000000000080.
- Jafarzadeh A., Chauhan P., Saha B., Jafarzadeh S., Nemati M. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. *Life Sci.* 2020;257:118102. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118102.
- Zhang J., Zhao C., Zhao W. Virus Caused Imbalance of Type I IFN Responses and Inflammation in COVID-19. *Front. Immunol.* 2021;12:633769. DOI: 10.3389/fimmu.2021.633769.
- Liao M., Liu Y., Yuan J., Wen Y., Xu G., Zhao J. et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 2020;26(6):842–844. DOI: 10.1038/s41591-020-0901-9
- Szabo P.A., Dogra P., Gray J.I., Wells S.B., Connors T.J., Weisberg S.P. et al. Longitudinal profiling of respiratory and systemic immune responses reveals myeloid cell-driven lung inflammation in severe COVID-19. *Immunity*. 2021;54(4):797–814.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.03.005.
- Rubio R., Aguilar R., Bustamante M., Muñoz E., Vázquez-Santiago M., Santano R. et al. Maternal and neonatal immune response to SARS-CoV-2, IgG transplacental transfer and cytokine profile. *Front. Immunol.* 2022;13:999136. DOI: 10.3389/fimmu.2022.999136.
- Cennamo M., La Civita E., Sarno L., Carbone G., Di Somma S., Cabaro S. et al. Low interferon- γ levels in cord and peripheral blood of pregnant women infected with SARS-CoV-2. *Microorganisms*. 2023;11(1):223. DOI: 10.3390/microorganisms11010223.
- Denney J.M., Nelson E., Wadhwa P., Waters T., Mathew L., Goldenberg R.L. et al. Cytokine profiling: variation in immune modulation with preterm birth vs. uncomplicated term birth identifies pivotal signals in pathogenesis of preterm birth. *J. Perinat. Med.* 2020;49(3):299–309. DOI: 10.1515/jpm-2020-0025.
- Зурочка А.В., Котляров А.Н., Кувайцев М.В., Квятковская С.В., Зурочка В.А., Рябова Л.В. и др. Изменения экспрессии HLA-DR-антигенов на моноцитах у детей и ее клиническая значимость при сепсисе. *Медицинская иммунология*. 2008;10(4–5):379–388. DOI: 10.15789/1563-0625-2008-4-5-379-388.
- Ohno Y., Kitamura H., Takahashi N., Ohtake J., Kaneumi S., Sumida K. et al. IL-6 down-regulates HLA class II expression and IL-12 production of human dendritic cells to impair activation of antigen-specific CD4(+) T cells. *Cancer Immunol. Immunother.* 2016;65(2):193–204. DOI: 10.1007/s00262-015-1791-4.
- Chmielewska B., Barratt I., Townsend R., Kalafat E., van der Meulen J., Gurol-Urganci I. et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health*. 2021;9(6):e759–e772. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00079-6.
- Stock S.J., Moore E., Calvert C., Carruthers J., Denny C., Donaghy J. et al. Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection in periods dominated by delta and omicron variants in Scotland: a population-based cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2022;10(12):1129–1136. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00360-5.
- Jamieson D.J., Rasmussen S.A. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226(2):177–186. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.08.054.
- Mullins E., Perry A., Banerjee J., Townson J., Grozeva D., Milton R. et al. PAN-COVID Investigators. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: The PAN-COVID study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2022;276:161–167. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.07.010.

Вклад авторов

Андреевская И.А. – разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, утверждение окончательного варианта рукописи. Лязгиан К.С. – анализ и интерпретация данных, статистическая обработка результатов исследования. Жуковец И.В. – подготовка текста статьи, редактирование. Устинов Е.М. – сбор и обработка материала, выполнение исследований.

Информация об авторах

Андриевская Ирина Анатольевна – д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, irina-andrievskaja@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Лязгиян Карен Саргисович – аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, lyazgiyankaren@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8329-3237>

Жуковец Ирина Валентиновна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, АГМА, г. Благовещенск, zhukovec040875@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0555-848X>

Устинов Егор Михайлович – лаборант-исследователь, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, eustinov.asma@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6235-8732>

(✉) **Андриевская Ирина Анатольевна**, irina-andrievskaja@rambler.ru

Поступила в редакцию 15.06.2023;
одобрена после рецензирования 27.11.2023;
принята к публикации 26.12.2023