

ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ У МАТЕРЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 НА РАЗНЫХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ



Е.В. Инвиева, Ю.А. Косолапова, Л.В. Кречетова, В.В. Вторушина,
М.И. Макиева, В.В. Зубков

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Взаимосвязь между заболеваемостью COVID-19 беременных, перенесших коронавирусную инфекцию на разных сроках гестации, и состоянием здоровья рожденных от них детей вызывает большой интерес. Убедительных данных, полно отражающих особенности течения неонатального периода, состояния иммунной системы, влияющих на особенности ведения постнатального периода у данной категории детей, недостаточно. Исходя из изложенного становится очевидной актуальность исследования, целью которого явилось изучение особенностей клинико-иммунологического состояния здоровья новорожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 на разных сроках гестации. В проспективное исследование были включены 131 женщина и 132 ребенка. Основную группу составили женщины ($n = 61$), перенесшие COVID-19 во время беременности, и их новорожденные дети ($n = 62$) гестационного возраста (ГВ) 37–41 неделя, группу сравнения — женщины без лабораторно подтвержденного COVID-19 во время беременности ($n = 70$) и их новорожденные дети ($n = 70$) того же ГВ. При анализе анамнеза пациенток не было отмечено значимых различий по соматическим и акушерско-гинекологическим заболеваниям. Анализ течения настоящей беременности выявил, что статистически значимо чаще в основной группе проводилась терапия низкомолекулярными гепаринами. Срок и частота родоразрешения путем кесарева сечения у беременных в основной группе не имели статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой. Значимых различий по частоте причин, определявших тяжесть состояния новорожденных у матерей, перенесших COVID-19 в разные триместры гестации, выявлено не было. Проведено исследование субпопуляционного состава лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов и определение антител класса IgG к SARS-CoV-2. При исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов новорожденных, рожденных у матерей, перенесших COVID-19 в разные триместры гестации, выявлены различия только в содержании NK-клеток (CD56⁺) у детей, рожденных у матерей, переболевших COVID-19 в первом триместре. В приведенном исследовании в целом не было выявлено тяжелых перинатальных исходов у новорожденных, матери

Адрес для переписки:

Инвиева Евгения Владимировна
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, 4,
ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России.
Тел.: 8 (495) 438-11-83.
E-mail: e_inviyeva@oparina4.ru

Contacts:

Evgeniya V. Inviyeva
117997, Russian Federation, Moscow, Academician Oparina str., 4,
National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology
and Perinatology.
Phone: +7 (495) 438-11-83.
E-mail: e_inviyeva@oparina4.ru

Для цитирования:

Инвиева Е.В., Косолапова Ю.А., Кречетова Л.В., Вторушина В.В.,
Макиева М.И., Зубков В.В. Особенности субпопуляционного состава
лимфоцитов новорожденных детей, рожденных у матерей, перенесших
COVID-19 на разных сроках беременности // Инфекция и иммунитет.
2023. Т. 13, № 1. С. 46–54. doi: 10.15789/2220-7619-FOL-2098

Citation:

Inviyeva E.V., Kosolapova Yu.A., Krechetova L.V., Vtorushina V.V., Makieva M.I.,
Zubkov V.V. Features of lymphocyte subset composition in neonates born
to mothers suffered from COVID-19 at different stages of pregnancy // Russian
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 1,
pp. 46–54. doi: 10.15789/2220-7619-FOL-2098

которых перенесли COVID-19 во время беременности. В исследованной выборке матерей не было случаев среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19. Поэтому необходимы дальнейшие проспективные исследования, чтобы оценить влияние степени тяжести COVID-19 на исходы родов для матери и плода и уточнить оптимальное ведение беременных в таких случаях.

Ключевые слова: субпопуляции лимфоцитов, NK-клетки, новорожденные, беременность, SARS-CoV-2, COVID-19.

FEATURES OF LYMPHOCYTE SUBSET COMPOSITION IN NEONATES BORN TO MOTHERS SUFFERED FROM COVID-19 AT DIFFERENT STAGES OF PREGNANCY

Inviyaeva E.V., Kosolapova Yu.A., Krechetova L.V., Vtorushina V.V., Makieva M.I., Zubkov V.V.

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Abstract. The relationship between the incidence of COVID-19 in pregnant women who have had a coronavirus infection at different gestational ages and the health status of paired neonates is of great interest. However, no sufficient convincing data fully reflecting features of subsequent neonatal period, the state of the immune system in this category of children, affecting characteristics of postnatal period have been accumulated. Based on this, it underlies the relevance of the current study aimed at investigating parameters of clinical and immunological state of neonatal health after paired mothers recovered from COVID-19 at different gestational ages. The prospective study included 131 women and 132 children. The main group consisted of women (n = 61) who had COVID-19 during pregnancy and paired newborns (n = 62) at gestational age (GA) of 37–41 weeks, the comparison group — women without laboratory-confirmed COVID-19 during pregnancy (n = 70) and paired newborns (n = 70) of similar gestational age. While analyzing the anamnesis of the patients, no significant differences in somatic and obstetric-gynecological diseases were found. Analyzing course of pregnancy revealed that low molecular weight heparins were significantly more often applied in the main group. The term and frequency of delivery by caesarean section in pregnant women in the main group did not significantly differ from that of the control group. No significant difference in the frequency of causes accounting for the severity of the condition of neonates in paired mothers with COVID-19 at different trimester of gestation was found. Investigating lymphocyte subset composition, neutrophil phagocytic activity, and IgG class antibodies specific to SARS-CoV-2 was carried out. It was found that lymphocyte subset profile in newborns from paired mothers with COVID-19 at different trimesters of gestation differed only in the level of NK cells (CD56⁺) in children born to mothers recovered from COVID-19 in the first trimester. In this study, in general, no severe perinatal outcomes in newborns from paired mothers with COVID-19 during pregnancy were documented. No cases of moderate or severe maternal COVID-19 were observed. Therefore, further prospective studies are needed to assess an impact of COVID-19 severity on maternal and fetal birth outcomes and clarify optimal management of pregnant women in such cases.

Key words: subpopulations of lymphocytes, NK-cells, newborns, pregnancy, SARS-CoV-2, COVID-19.

Введение

Впервые возникшая в Ухане (Китай) в 2019 г. вспышка новой коронавирусной инфекции быстро распространилась по всему миру и привела к чрезвычайной ситуации в области здравоохранения. SARS-CoV-2 принадлежит к семейству коронавирусов человека, и, поскольку эта инфекция имеет тенденцию к пандемии, она затронула все слои населения, в том числе и беременных.

Отсутствие достаточных знаний о патогенезе заболевании и специфических методах лечения, неоднородность результатов многих исследований и, как правило, предварительный характер сделанных в этих исследованиях заключений предполагает осторожность при окончательных выводах о влиянии COVID-19 на исходы беременности и состояние здоровья новорожденных [1, 10].

Как указывают опубликованные данные, у 85% женщин, заразившихся SARS-CoV-2, бо-

лезнь протекает в легкой форме. Показатели тяжелого заболевания варьируются от 9,3 до 11,1%, а показатели критического заболевания варьируются от 2 до 6,9%, что также близко к показателям для населения в целом [2].

Взаимосвязь между заболеваемостью COVID-19 беременных и состоянием здоровья рожденных от них детей вызывает большой интерес. Ранний неонатальный период является первым из критических периодов постнатального развития, и его течение предопределяет состояние здоровья ребенка и в будущем.

Особый интерес в настоящее время представляет категория детей, рожденных у женщин, перенесших коронавирусную инфекцию на разных сроках гестации. Убедительных данных, полно отражающих особенности течения неонатального периода, состояния иммунной системы, влияющих на особенности ведения постнатального периода у данной категории детей, недостаточно. Исходя из изложенного, ста-

новится очевидной актуальность исследования, целью которого стало изучение особенностей клинико-иммунологического состояния здоровья новорожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 на разных сроках гестации.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 131 женщина и 132 ребенка, которые были рождены в ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Критериями включения в исследование были: доношенный срок беременности, отсутствие лабораторно подтвержденного COVID-19 в родах; критериями исключения — дети с врожденными пороками развития, требующие хирургической коррекции, рожденные в состоянии тяжелой асфиксии, транспортированные из других учреждений. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России.

Пациенты были разделены на 2 группы: основная группа, которую составили женщины ($n = 61$), перенесшие COVID-19 во время беременности, и их новорожденные дети ($n = 62$) гестационного возраста (ГВ) 37–41 неделя, и группа сравнения — женщины без лабораторно подтвержденного COVID-19 во время беременности ($n = 70$) и их новорожденные дети ($n = 70$) того же ГВ. В зависимости от срока перенесенной новой коронавирусной инфекции дети основной группы были разделены на 3 подгруппы: 1 подгруппа — дети, матери которых перенесли COVID-19 в 1 триместре ($n = 19$), 2 подгруппа — дети, матери которых перенесли COVID-19 во 2 триместре ($n = 19$), 3 подгруппа — дети, матери которых перенесли COVID-19 в 3 триместре ($n = 24$).

Взятие крови у детей основной группы осуществляли из периферической вены на 2 сутки рождения с целью исключения инфекционно-воспалительного процесса, у детей группы сравнения — в рамках программы «Мое первое обследование». Родителями было подписано информированное согласие на исследование периферической крови.

В периферической крови оценивали общее число лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов на гематологическом анализаторе System XS 800i. Субпопуляционный состав лимфоцитов проводили по следующим маркерам дифференцировки: CD45⁺, CD3⁺, CD56⁺, CD19⁺ с использованием моноклональных антител CYTOSTAT (Beckman Coulter, США). Фагоцитарную активность нейтрофилов и окислительного взрыва определяли, используя набор

FagoFlowEX Kit (EXBIO, Чехия), анализы проводили на проточном цитофлуориметре Gallios (Beckman Coulter, США).

Определение антител IgG к SARS-CoV-2 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) в сыворотке (плазме) крови «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G(S)» (НПО «Диагностические системы», Россия). Учет результатов осуществляли на спектрофотометре Infinite F50 (Tecan, Австрия). Согласно инструкции компании-производителя, тест предназначен для качественного и полуколичественного определения антител. Для интерпретации результата используется индекс позитивности (ИП), который рассчитывается по формуле: $ИП = ОП \text{ образца} / cut-off$, где ОП образца — величина оптической плотности образца. При $ИП > 1,2$ — образец положительный, при $ИП < 0,8$ — образец отрицательный. При значении ИП, лежащем в промежутке от 0,8 до 1,2, результат сомнительный (неопределенный).

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью таблиц «Microsoft Excel» и MedCalc® (версия 16.8). Для анализа количественных данных в группах сравнения определяли вид распределения данных с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Данные представлены средней арифметической величиной и стандартным отклонением [$M (SD)$], при отклонении распределения данных от нормального применяли методы непараметрической статистики с оценкой медианы и верхней, и нижней квартили [$Me (Q1; Q3)$]. Для оценки межгрупповых различий использовали критерий Краскелла–Уоллиса при сравнении данных в трех группах с контролем, различия считали значимыми при $p < 0,017$; при попарных сравнениях использовали критерий Манна–Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки различий качественных переменных использовали точный критерий Фишера, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-anamnestическая характеристика обследованных беременных представлена в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, женщины основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$). При анализе анамнеза пациенток не было отмечено значимых различий по соматическим и акушерско-гинекологическим заболеваниям. Анализ течения настоящей беременности выявил, что статистически значимо чаще в основной группе проводилась терапия низкомолекулярными гепаринами.

Срок и частота родоразрешения путем кесарева сечения у беременных в основной группе не имели статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой. Самопроизвольные влагалищные роды произошли у 77% (47/61) женщин с COVID-19 и у 81% в группе сравнения (57/70), $p > 0,05$, а частота родоразрешения путем кесарева сечения составила 23% (14/61) в основной группе и 19% (13/70) в группе сравнения, $p > 0,05$.

Антропометрические характеристики, пол, гестационный возраст и оценка состояния новорожденных детей по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения представлены в табл. 2.

При анализе антропометрических данных, гестационного возраста и оценки по шкале Апгар статистически значимых различий в исследуемых группах обнаружить не удалось.

Признаки задержки внутриутробного развития (показатели физического развития менее 10-го перцентиля по кривым Intergrowth-21) среди новорожденных детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную ин-

фекцию во время беременности, составила 2% (1/62); в группе сравнения показатели физического развития менее 10-го перцентиля по кривым Intergrowth-21 среди новорожденных детей встречались с частотой 4% (3/70); различия не значимы ($p > 0,05$).

В оказании специализированной медицинской помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) нуждался 1 ребенок из основной группы 2% (1/62), из контрольной группы реанимационная помощь детям не требовалась (0/70), различия не значимы ($p > 0,05$).

Наблюдение и лечение в условиях отделения патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) проводилось 10% (6/62) новорожденным детям основной группы; в группе сравнения оказания помощи в условиях ОПННД потребовалось 1 ребенку (1%, 1/70) ($p = 0,03$).

Причинами, определявшими тяжесть состояния детей основной группы, потребовавших стационарного лечения, были: перинатальные инфекции (пневмония, ринит, отит), гипербилирубинемия новорожденных, врожденные

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациенток, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности

Table 1. Clinical and anamnesic characteristics of patients with COVID-19 during pregnancy

	Основная группа Main group n = 61	Группа сравнения Comparison group n = 70	р-значение p-value
Возраст, лет* Age, years*	32,1±4,7	31,6±4,1	> 0,05
ВРТ, абс. (%) IVF, abs. (%)	6 (10%)	7 (10%)	> 0,05
Выкидыш в анамнезе, абс. (%) History of miscarriage, abs. (%)	10 (16%)	14 (20%)	> 0,05
Хроническая артериальная гипертензия, абс. (%) Chronic arterial hypertension, abs. (%)	4 (6%)	3 (3%)	> 0,05
Наследственные тромбофилии, абс. (%) Hereditary thrombophilias, abs. (%)	3 (5%)	3 (3%)	> 0,05
Нарушение жирового обмена, абс. (%) Impaired fat metabolism, abs. (%)	25 (41%)	20 (29%)	> 0,05
Угроза прерывания беременности, абс. (%) Threatened miscarriage, abs. (%)	14 (23%)	21 (30%)	> 0,05
Гипотиреоз, абс. (%) Hypothyroidism, abs. (%)	12 (20%)	9 (13%)	> 0,05
ГСД, абс. (%) GDM, abs. (%)	10 (16%)	11 (16%)	> 0,05
Анемия, абс. (%) Anemia, abs. (%)	32 (52%)	27 (39%)	> 0,05
Терапия НМГ, абс. (%) Therapy LWH, abs. (%)	19 (31%)	7 (10%)	0,017
ИЦН, абс. (%) ICl, abs. (%)	5 (8%)	6 (9%)	> 0,05

Примечание. *Данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение, различия оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия по качественным признакам значимы по точному критерию Фишера при $p < 0,05$.

Note. *Data are presented as mean and standard deviation, differences were assessed by using Student's t-test. Differences in qualitative parameters are significant according to Fisher's exact test at $p < 0.05$.

пороки сердца (ВПС), а именно: дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), межпредсердное сообщение (МПС более 5 мм). Однако частота встречаемости указанных состояний у детей основной и контрольной групп были сопоставимы ($p > 0,05$), при этом частота выявления внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) 1 степени у новорожденных основной группы была значимо выше, чем у детей группы сравнения (8% (5/62) и 0% (0/70), $p = 0,02$).

Частота причин, определявших тяжесть состояния новорожденных у матерей, перенесших COVID-19 в разные trimestры гестации, представлена в табл. 3.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, значимых различий в исследуемых группах не выявлено.

На вторые сутки после рождения у детей, рожденных от матерей, перенесших COVID-19, был исследован субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови, представленный в табл. 4, с учетом триместра, в котором матери болели коронавирусной инфекцией. Также в этой таблице представлены результаты анализа антител класса IgG к SARS-CoV-2.

Как следует из данных, представленных в табл. 4, выявлены различия только в содержании NK-клеток (CD56⁺) у детей, рожденных от матерей, переболевших COVID-19 в первом триместре.

На рисунке представлена сравнительная характеристика субпопуляционного состав лимфоцитов детей, рожденных от матерей, перенесших COVID-19, и детей группы сравнения. Данные на рисунке представлены в виде отношения медиан содержания показателя в группе новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности, к медианам содержания показателя в группе сравнения. Р-значения указаны для медиан исследованных показателей.

Из показателей, представленных на рисунке, обращает на себя внимание более низкое содержание лейкоцитов и лимфоцитов в основной группе, увеличенное содержание Т-лимфоцитов, низкое — В-лимфоцитов, NK-клеток и равное с контролем содержание нейтрофилов при сниженной их фагоцитарной активности. Однако следует отметить, что значения содержания субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов хотя и отличаются

Таблица 2. Показатели антропометрии, оценки по Апгар при рождении у детей в исследуемых группах
Table 2. Anthropometry parameters, Apgar scores at birth in children in the study groups

Показатели антропометрии Anthropometry indicators	Основная группа Main group n = 62	Группа сравнения Comparison group n = 70	р-значение p-value
Гестационный возраст, недели* Gestational age, weeks*	39,5±1,1	39±0,8	> 0,05
Масса, г* Weight, g*	3477±475	3422±412	> 0,05
Длина, см* Length, cm*	53±2,3	52,3±2,2	> 0,05
Апгар на 1 мин, балл* Apgar at 1 min, score*	7,96±0,2	7,9±0,2	> 0,05
Апгар на 5 мин, балл* Apgar at 5 min, score*	8,98±0,1	8,9±0,3	> 0,05
Мальчики, абс. (%) Boys, abs. (%)	33 (53,2%)	34 (48,6%)	> 0,05
Девочки, абс. (%) Girls, abs. (%)	29 (46,8%)	36 (51,4%)	> 0,05
Весом 2000–2500 г, абс. (%) Weighed 2000–2500 g, abs. (%)	1 (2%)	2 (3%)	> 0,05
Весом 4000–4500 г, абс. (%) Weighed 4000–4500 g, abs. (%)	8 (13%)	7 (10%)	> 0,05
Более 4500 г, абс. (%) Weighed more than 4500 g, abs. (%)	1 (2%)	0 (0%)	> 0,05
Крупновесный для ГВ, абс. (%) Large-weight newborn for gestational age, abs. (%)	15 (24%)	16 (23%)	> 0,05
Маловесный к ГВ, абс. (%) Small-weight newborn for gestational age, abs. (%)	1 (2%)	3 (4%)	> 0,05

Примечание. *Данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение, различия оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия по качественным признакам оценивали по точному критерию Фишера.

Note. *Data are presented as mean and standard deviation, differences were assessed by Student's t-test. Differences in qualitative characteristics were assessed by Fisher's exact test.

Таблица 3. Заболевания новорожденных детей у матерей, перенесших COVID-19 в разные триместры гестации

Table 3. Diseases of newborns from paired mothers with COVID-19 at different trimesters of pregnancy

Перечень заболеваний List of diseases	Заболевания детей у матерей, перенесших COVID-19 в триместрах Diseases in neonates from paired mothers with COVID-19 at various trimesters			Группа сравнения Comparison group n = 70	p-значение p-value
	1 (n = 19)	2 (n = 19)	3 (n = 24)		
Пневмония, абс. (%) Pneumonia, abs. (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)	0 (0)	> 0,017
Ринит, абс. (%) Rhinitis, abs. (%)	1 (5,3)	0 (0)	2 (8,3)	0 (0)	> 0,017
Отит, абс. (%) Otitis, abs. (%)	1 (5,3)	0 (0)	2 (8,3)	0 (0)	> 0,017
Гипербилирубинемия, абс. (%) Hyperbilirubinemia, abs. (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)	0 (0)	> 0,017
Анемия, абс. (%) Anemia, abs. (%)	3 (15,8)	1 (5,3)	1 (4,2)	3 (4)	> 0,017
МПС, абс. (%) IAC, abs. (%)	0 (0)	1 (5,3)	2 (8,3)	1 (1)	> 0,017
ДМЖП, абс. (%) DVS, abs. (%)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	1 (1)	> 0,017
ВЖК 1 степени, абс. (%) IVH, degree 1 abs. (%)	3 (15,8)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0)	> 0,017

Примечание. Различия по качественным признакам, оцениваемые по точному χ^2 -критерию Пирсона, значимы при $p < 0,017$ с учетом поправки для множественных сравнений с контролем.

Note. Differences in qualitative characteristics, assessed by Pearson's exact χ^2 -test, are significant at $p < 0.017$, adjusted for multiple comparisons vs controls.

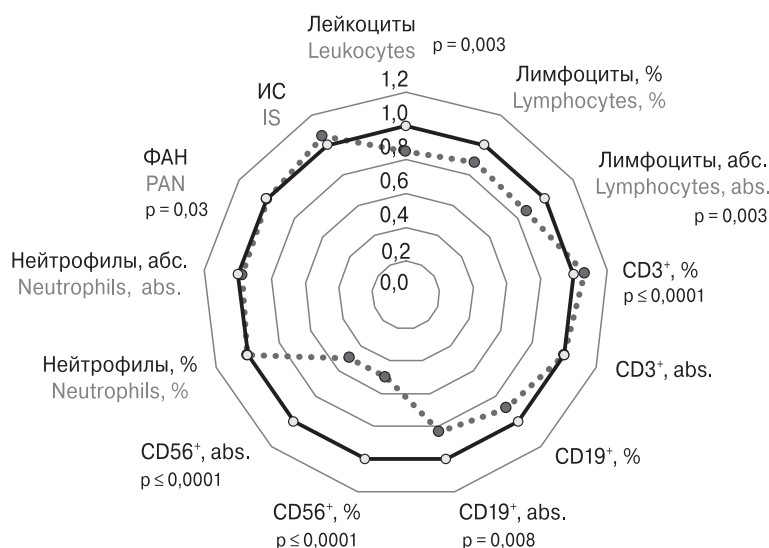
**Рисунок. Показатели состояния иммунной системы обследованных новорожденных**

Figure. Parameters of immune system status in examined newborns

Примечание. Данные представлены как отношения медиан содержания показателя в группе новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности, к медианам содержания показателя в группе сравнения. Черной линией обозначен уровень равенства значений. P-значения указаны для медиан исследованных показателей.

Note. The data are presented as the ratio of the median parameter level in the main vs comparison group of newborns from mothers with COVID-19 during pregnancy. The black line indicates the level of value equality. P-values are shown for the medians of the studied parameters.

Таблица 4. Показатели состояния иммунной системы новорожденных у матерей, перенесших COVID-19 в разные триместры гестации [Me (Q1; Q3)]

Table 4. parameters of immune system state in newborns from paired mothers with COVID-19 at different trimesters of gestation [Me (Q1; Q3)]

Показатель, ед. изм. Index, units	Значение показателя у новорожденных, матери которых перенесли COVID-19 Magnitude of parameter in newborns from paired mothers with COVID-19			p-значение p-value
	в 1 триместре in the 1st trimester	во 2 триместре in the 2nd trimester	в 3 триместре in the 3rd trimester	
Лейкоциты, 10 ⁹ клеток/л Leukocytes, 10 ⁹ cell/l	13,9 (10,6; 18,1)	15,0 (13,1; 16,7)	13,6 (11,9; 17,0)	0,82
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	26,7 (22,9; 30,7)	29,6 (23,8; 35,2)	26,7 (22,0; 37,1)	0,49
Лимфоциты, абс. Lymphocytes, abs.	3,7 (2,9; 4,6)	4,3 (3,5; 4,8)	4,1 (3,5; 5,0)	0,34
CD3 ⁺ , %	84,5 (77,7; 87,2)	84,8 (79,3; 88,0)	83,6 (78,4; 86,8)	0,67
CD3 ⁺ , абс. CD3 ⁺ , abs.	2,8 (2,5; 4,0)	3,5 (2,8; 4,3)	3,6 (2,8; 4,2)	0,23
CD19 ⁺ , %	13,1 (8,6; 20,0)	10,4 (7,6; 12,0)	12,0 (9,4; 16,2)	0,23
CD19 ⁺ , абс. CD19 ⁺ , abs.	0,4 (0,3; 0,8)	0,5 (0,3; 0,6)	0,5 (0,4; 0,7)	0,75
CD56 ⁺ , %	1,3 (1,2; 1,6)	1,8 (1,6; 2,4)	1,9 (1,5; 3,7)	p ₁₋₂ = 0,011 p ₁₋₃ = 0,011
CD56 ⁺ , абс. CD56 ⁺ , abs.	0,10 (0,00; 0,10)	0,10 (0,03; 0,10)	0,10 (0,10; 0,10)	p ₁₋₃ = 0,009
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	53,0 (50,8; 61,4)	51,1 (47,8; 57,6)	50,3 (41,3; 56,8)	0,09
Нейтрофилы, абс. Neutrophils, abs.	7,7 (6,2; 10,1)	7,3 (6,7; 9,5)	7,1 (4,9; 9,5)	0,59
ФАН, % PhAN, %	97,0 (96,1; 98,2)	97,0 (95,2; 98,0)	98,4 (96,0; 99,1)	0,09
ИС IS	35,0 (31,0; 52,5)	43,0 (31,3; 55,8)	55,5 (39,5; 67,5)	0,05
IgG к SARS-CoV-2, ИП IgG to SARS-CoV-2, IP	10,6 (2,3; 12,1)	4,3 (1,0; 6,8)	5,7 (0,3; 11,5)	0,13

Примечание. ИП — индекс позитивности. Различия показателей значимы по критерию Краскелла–Уоллиса с поправкой Бонферрони при $p < 0,017$.

Note. IP — Index Positivity. Differences in indicators are significant according to the Kruskal–Walli's test with the Bonferroni correction at $p < 0.017$.

между группами, остаются в пределах референсных значений, а содержание НК-клеток в основной группе в 2 раза ниже уровня референсных значений.

Обсуждение

В настоящее время имеется немало публикаций в литературе, указывающих на сниженное количество киллерных клеток у больных COVID-19 различной степени тяжести наряду со снижением лимфоцитов других субпопуляций (кроме того, общая лимфопения является лабораторным показателем, характерным для коронавирусной инфекции среднетяжелого и тяжелого течения). Снижение киллерных клеток при вирусной инфекции вызывает науч-

ный интерес, поскольку это клетки первой линии врожденной защиты, осуществляемой непосредственно путем элиминации инфицированных вирусом клеток. Было установлено, что снижение содержания НК-клеток может быть связано с прямым инфицированием киллерных клеток. Этот феномен показан для инфицирования рядом оболочечных вирусов, к которым относится и SARS-CoV-2 [7].

Инфицирование отражает способность вирусов уклоняться от иммунного надзора и осуществляется либо через связывание со специфическими рецепторами и слияния непосредственно с плазматической мембраной, либо путем эндоцитоза вирусной частицы, посредством макропиноцитоза (или неспецифическое поглощение внеклеточного материала). Кроме

того, проникновение в НК-клетки возможно через FcγRIIIA IgG-рецептор, экспрессируемый на НК-клетках, который опосредует связывание вируса с НК-клетками в присутствии вирус-специфических антител. Проникновение, опосредованное антителами, показано для многих оболочечных вирусов в качестве механизма для проникновения в НК-клетки у людей, которые несут субнейтрализующие вирус-специфические антитела [8].

Инфицирование НК-клеток приводит к истощению НК-клеток посредством апоптоза. Меняя метаболизм и энергетический обмен киллерных клеток, вирусы способствуют искажению фенотипа этих клеток, изменению продукции цитокинов и хемокинов и, следовательно, искажению взаимодействия с макрофагами и Т-лимфоцитами [3, 11].

Конечно, нет убедительных и подтвержденных доказательств трансплацентарного переноса вируса SARS-CoV-2 от инфицированной матери. Однако поступление информации от материнских иммунокомпетентных клеток, инфицированных вирусом, в кровь плода, представляется естественным процессом, который может оказывать влияние на созревание иммунной системы плода. И если в настоящее время механизмы такой передачи информации гипотетические, то полученный нами результат о значительно более низком уровне НК-клеток у детей, рожденных у матерей, переболевших COVID-19 в первом триместре, заставляет задуматься о последствиях таких процессов. Известно, что функция НК-клеток жестко регулируется балансом активирующих и ингибирующих рецепторов, кодируемых зародышевой линией [4, 5, 6, 9].

Поэтому требуются дальнейшие исследования фенотипа и функциональной активно-

сти НК-клеток детей, рожденных от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности, и сбор данных катамнеза, чтобы сделать вывод о значимости полученных нами результатов и ретроспективно судить о состоянии здоровья обследованных новорожденных.

Заключение

Основываясь на последних эпидемиологических данных по COVID-19 и течению беременности на фоне инфекции, недостаточно данных о повышенном риске для матери и плода, кроме того, нет подтвержденных данных о взаимосвязи в возникновении у плодов пороков развития, связанных с данной инфекцией. Важно учитывать, что пандемия COVID-19 может вызывать психологический стресс и тревогу у беременных женщин, которые могут оказывать неблагоприятное влияние как на течение беременности, так и на состояние иммунной системы их новорожденных.

В проведенном нами исследовании в целом не было выявлено тяжелых перинатальных исходов у новорожденных, матери которых перенесли COVID-19 во время беременности. В исследованной выборке матерей не было случаев среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19. Поэтому необходимы дальнейшие проспективные исследования, чтобы оценить влияние степени тяжести COVID-19 на исходы родов для матери и плода и уточнить оптимальное ведение беременных в таких случаях.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References

1. Косолапова Ю.А., Борис Д.А., Полуденко Н.Д., Макиева М.И., Никитина И.В., Инвиева Е.В., Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Миханюшина Н.В., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19, перенесенной женщинами во время беременности, на состояние здоровья новорожденных детей // Акушерство и гинекология. 2022. № 11. С. 90–98. [Kosolapova Yu.A., Boris D.A., Poludenko N.D., Makieva M.I., Nikitina I.V., Inviyaeva E.V., Vtorushina V.V., Krechetova L.V., Mikhanoshina N.V., Zubkov V.V., Degtyarev D.N. The impact of the new coronavirus infection COVID-19 in women during pregnancy on the health status of newborns. *Akusherstvo i ginekologija = Obstetrics and Gynecology*, 2022, no. 11, pp. 90–98. (In Russ.)] doi: 10.18565/aig.2022.11.90-98
2. Api O., Sen C., Debska M., Saccone G., D'Antonio F., Volpe N., Yayla M., Esin S., Turan S., Kurjak A., Chervenak F. Clinical management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: recommendations of WAPM — World Association of Perinatal Medicine. *J. Perinat. Med.*, 2020, vol. 48, no. 9, pp. 857–866. doi: 10.1515/jpm-2020-0265
3. Heltzer M.L., Coffin S.E., Maurer K., Bagashev A., Zhang Z., Orange J.S., Sullivan K.E. Immune dysregulation in severe influenza. *J. Leukoc. Biol.*, 2009, vol. 85, no. 6, pp. 1036–1043. doi: 10.1189/jlb.1108710
4. Karre K. NK cells. MHC class I molecules and the missing self. *Scand. J. Immunol.*, 2002, vol. 55, no. 3, pp. 221–228. doi: 10.1046/j.1365-3083.2002.01053.x
5. Lanier L.L. Up on the tightrope: natural killer cell activation and inhibition. *Nat. Immunol.*, 2008, vol. 9, no. 5, pp. 495–502. doi: 10.1038/ni1581
6. Schuster I.S., Coudert J.D., Andoniou C.E., Degli-Esposti M.A. “Natural Regulators”: NK cells as modulators of T cell immunity. *Front. Immunol.*, 2016, vol. 7: 235. doi: 10.3389/fimmu.2016.00235
7. Smyth M.J., Cretney E., Kelly J.M., Westwood J.A., Street S.E., Yagita H., Takeda K., van Dommelen S.L., Degli-Esposti M.A., Hayakawa Y. Activation of NK cell cytotoxicity. *Mol. Immunol.*, 2005, vol. 42, no. 4, pp. 501–510. doi: 10.1016/j.molimm.2004.07.034

8. Van Erp E.A., Feyaerts D., Duijst M., Mulder H.L., Wicht O., Luytjes W., Ferwerda G., van Kasteren P.B. Respiratory syncytial virus (RSV) infects primary neonatal and adult natural killer cells and affects their antiviral effector function. *J. Infect. Dis.*, 2019, vol. 219, no. 5, pp. 723–733. doi: 10.1093/infdis/jiy566
9. Vivier E., Tomasello E., Baratin M., Walzer T., Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat. Immunol.*, 2008, vol. 9, no. 5, pp. 503–510. doi: 10.1038/ni1582
10. Wang S.S., Zhou X., Lin Xg., Liu Y., Wu J.-Li., Sharifu L.M., Hu X.-L., Rong Z.-H., Liu W., Luo X.-P., Chen Z., Zeng W.-J., Chen S.-H., Ma D., Chen L., Feng L. Experience of clinical management for pregnant women and newborns with novel coronavirus pneumonia in Tongji hospital, China. *Curr. Med. Sci.*, 2020, vol. 40, no. 2, pp. 285–289. doi: 10.1007/s11596-020-2174-4
11. Welliver T.P., Garofalo R.P., Hosakote Y., Hintz K.H., Avendano L., Sanchez K., Velozo L., Jafri H., Chavez-Bueno S., Ogra P.L., McKinney L.A., Reed J.L., Welliver R.C. Sr. Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses. *J. Infect. Dis.*, 2007, vol. 195, no. 8, pp. 1126–1136. doi: 10.1086/512615

Авторы:

Инвиева Е.В., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России (ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России), Москва, Россия;

Косолапова Ю.А., врач-неонатолог, младший научный сотрудник отделения новорожденных № 2 ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия;

Кречетова Л.В., д.м.н., зав. лабораторией клинической иммунологии ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия;

Вторушина В.В., к.м.н., врач иммунолог-аллерголог ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия;

Макиева М.И., к.м.н., врач-неонатолог, зав. отделением новорожденных № 2 ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия;

Зубков В.В., д.м.н., профессор, директор Института неонатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия.

Authors:

Inviyeva E.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Clinical Immunology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Kosolapova Yu.A., Neonatologist, Junior Researcher, Neonatal Department No 2, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Krechetova L.V., DSc (Medicine), Head of the Laboratory of Clinical Immunology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Vtorushina V.V., PhD (Medicine), Immunologist-Allergist, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Makieva M.I., PhD (Medicine), Neonatologist, Head of the Neonatal Department No 2, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Zubkov V.V., DSc (Medicine), Professor, Director of the Institute of Neonatology and Pediatrics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation.