

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Чистякова Г.Н., Бычкова С.В., Ремизова И.И., Ягубова Г.Х.

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Тема отдаленных последствий COVID-19 остается приоритетной. Особого внимания заслуживает состояние здоровья новорожденных, матери которых перенесли коронавирусную инфекцию во время беременности.

Цель исследования – оценить клинико-иммунологические показатели у доношенных новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности.

Проведено проспективное когортное сравнительное исследование. Группа доношенных новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 легкой и средней степени тяжести в разные сроки беременности ($n = 134$), сравнивали с группой новорожденных от матерей, которые не переболели ОРВИ, COVID-19 в беременности ($n = 84$). Также оценивали отдельные показатели здоровья и иммунологическую характеристику в возрасте 3 месяцев жизни детей.

Для статистического анализа применяли пакет компьютерных программ Microsoft Excel (2010), SPSS Statistics версия 22.0 (IBM Microsoft, США). Проверка статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков осуществлялись с использованием U-критерия Манна–Уитни, критерия Стьюдента, качественных признаков – с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Качественные данные представлены как абсолютное значение (n) и %. Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Установлено, что в неонатальный период статистически значимых различий по гендерным признакам, антропометрическим характеристикам и оценке по шкале Апгар в группах не выявлено. Не выявлено различий в уровне заболеваемости в неонатальный период. В возрасте 3 месяцев жизни отмечалась более высокая частота соматической и неврологической заболеваемости у детей, матери которых перенесли новую коронавирусную инфекцию во время беременности (ОШ = 3,78 (1,5; 9,51); $p < 0,001$).

Установлено, что у новорожденных детей в I группе статистически значимо ниже уровень гематокрита ($p = 0,001$), лимфоцитов ($p < 0,001$), тромбоцитов ($p < 0,001$). При анализе уровня цитокинов

Адрес для переписки:

Ремизова Ирина Ивановна
ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт
охраны материнства и младенчества» Министерства
здравоохранения РФ
620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1.
Тел.: 8 (982) 627-95-36.
E-mail: RemizovaII@yandex.ru

Address for correspondence:

Irina I. Remizova
Ural Research Institute for Maternal and Child Care
1 Repin St
Yekaterinburg
620028 Russian Federation
Phone: +7 (982) 627-95-36.
E-mail: RemizovaII@yandex.ru

Образец цитирования:

Г.Н. Чистякова, С.В. Бычкова, И.И. Ремизова,
Г.Х. Ягубова «Клинико-иммунологическая
характеристика доношенных детей от матерей,
перенесших COVID-19 во время беременности»
// Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28,
№ 1. С. 73-82.
doi: 10.46235/1028-7221-16998-CAI

doi: 10.46235/1028-7221-16998-CAI

© Чистякова Г.Н. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

G.N. Chistyakova, S.V. Bychkova, I.I. Remizova,
G.Kh. Yagubova "Clinical and immunological characteristics
of full-term newborns from mothers with COVID-19 during
pregnancy", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 1, pp. 73-82.
doi: 10.46235/1028-7221-16998-CAI

© Chistyakova G.N. et al., 2025

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16998-CAI

пуповинной крови двух групп установлено, что уровни TNF, IL-6, VEGF-A, IL-10, IL-1 α , IL-1 β , IL-8 ($p \leq 0,001$) были выше в I группе по сравнению со II группой. Уровни цитокинов у матери показали положительную корреляцию с их аналогами в пуповинной крови. Сильные положительные связи были найдены в паре мать-ребенок в третьем триместре по показателям TNF α , IL-1 β , умеренные положительные IL-8, IL-10.

Несмотря на отсутствие клинических проявлений инфекционного процесса и других нарушений ранней неонатальной адаптации, лабораторные изменения в общем анализе крови и активная экспрессия провоспалительных цитокинов у новорожденных, матери которых перенесли COVID-19 во время беременности, может свидетельствовать о наличии фетального системного воспалительного ответа. Результатом низкоактивного воспаления может быть повышенная заболеваемость в возрасте 3 месяцев жизни.

Ключевые слова: доношенный новорожденный, цитокины, COVID-19, перинатальные нарушения

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF FULL-TERM NEWBORNS FROM MOTHERS WITH COVID-19 DURING PREGNANCY

Chistyakova G.N., Bychkova S.V., Remizova I.I., Yagubova G.Kh.

Ural Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. The long-term consequences of COVID-19 still remain among priority issues. Special attention should be paid to the state of health of newborns whose mothers suffered a coronavirus infection during pregnancy. The aim of our study was to evaluate clinical and immunological parameters in full-term newborns from mothers who underwent COVID-19 during pregnancy.

We have performed a prospective cohort comparative study. A group of full-term newborns from mothers who had mild or moderate COVID-19 at different stages of pregnancy ($n = 134$) was compared with a group of newborns from mothers who were not exposed to SARS-CoV-2 infection during their pregnancy ($n = 84$). Individual health indices and immunological characteristics were also evaluated at the age of 3 months of infants' life. For statistical analysis, the Microsoft Excel computer software package (2010), SPSS Statistics version 22.0 (IBM Microsoft, USA) was used. Statistical hypotheses about the absence of intergroup differences in quantitative characteristics were tested using the Mann–Whitney U criterion, the Student's criterion, and binary characteristics were assessed with Chi-square test (χ^2). Qualitative data are presented as an absolute value (n) and percentages. The results were considered reliable at a significance level of $p < 0.05$.

It was found that, in the neonatal period, there were no statistically significant differences in gender characteristics, anthropometric characteristics and Apgar scores between the groups. There were no differences in the incidence rate in the neonatal period. At the age of 3 months of life, there was a higher incidence of somatic and neurological morbidity in children whose mothers had suffered a new coronavirus infection during pregnancy (OR = 3.78 (1.5; 9.51); $p < 0.001$). It was found that the levels of hematocrit ($p = 0.001$), lymphocytes ($p < 0.001$), platelets ($p < 0.001$) were statistically significantly lower in newborns in group I. When analyzing the levels of umbilical cord blood cytokines in the two groups, it was found that the levels of TNF, IL-6, VEGF-A, IL-10, IL-1 α , IL-1 β , IL-8 ($p \leq 0.001$) were higher in group I compared with group II. The levels of cytokines in their mothers showed a positive correlation with appropriate indexes in umbilical cord blood. Strong positive associations were found in the mother-child pairs on the 3rd trimester of pregnancy, in terms of TNF α , IL-1 β , moderate positive correlations were revealed for IL-8, IL-10. Hence, despite the absence of clinical manifestations of infectious process and other disorders of early neonatal adaptation, the laboratory changes in general blood counts and active expression of proinflammatory cytokines in newborns whose mothers suffered COVID-19 during pregnancy may suggest the presence of a fetal systemic inflammatory response. An increased morbidity at the age of 3 months may be the result of low-level inflammation.

Keywords: full-term newborn, cytokines, COVID-19, perinatal disorders

Введение

Коронавирус (SARS-CoV-2) является возбудителем пандемии 2019 года, унесшей жизни 6,9 миллионов человек и поразившей более 765 миллионов [17]. Это заболевание стало серьезной проблемой здравоохранения во всем мире, и даже после пика пандемии тема отдаленных последствий для здоровья населения не стала менее приоритетной. Особого внимания заслуживает состояние здоровья новорожденных, матери которых перенесли коронавирусную инфекцию во время беременности, и детей, родившихся во время пандемии [1, 5].

Передается ли SARS-CoV-2 от матери к плоду через плаценту? Мнения ученых в этом вопросе неоднозначны. Одни авторы считают, что существует возможность вертикальной передачи SARS-CoV-2. Основным аргументом за возможность вертикальной передачи является тот факт, что SARS-CoV-2 способен реплицироваться в клетках плаценты человека [10, 11, 16]. Также возможность трансплацентарной передачи COVID-19 доказывает присутствие частиц вируса SARS-CoV-2 в плаценте и околоплодных водах, что предполагает возможное заражение плода [6, 7, 9, 10]. SARS-CoV характеризуется вторичной иммунодепрессией, которая проявляется поздним началом синтеза интерферонов и активацией ключевого фактора воспаления NLRP3-инфламмосомы, что обусловлено обширным набором структурных и неструктурных белков, обладающих провоспалительными и иммунодепрессивными свойствами. Отсроченный синтез интерферона позволяет вирусу активно и беспрепятственно реплицироваться. В тот момент, когда организм запускает синтез интерферона-I, его действие оказывалось вредным и сопровождалось утяжелением течения инфекции, из-за чего SARS можно отнести к числу иммунозависимых инфекций с выраженным иммунопатологическим компонентом [4]. Другие авторы считают, что вертикальная передача вируса невозможна. Mahyuddin A.P. и соавт. (2020) при проведении гистологического исследования обнаружили наличие редких вирусных частиц, мальперфузии сосудов и воспаления в плаценте у беременных женщин с COVID-19. Недостаточная плацентарная коэкспрессия ACE-2 и TMPRSS2, двух рецепторов, участвующих в проникновении SARS-CoV-2 в цитоплазму, может объяснить его относительную нечувствительность и сложность трансплацентарной передачи [11, 12].

Во время COVID-19 уровни цитокинов значительно повышаются и могут достигать нг/мл при

тяжелом течении заболевания. Эти показатели часто коррелируют с тяжестью заболевания, что связывает их с неблагоприятными исходами. Цитокины, такие как интерлейкин IL-1, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, гамма-интерферон (IFN γ), фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, были идентифицированы как молекулы, которые образуют цитокиновый шторм [8, 13, 14]. Иммунные механизмы цитокинового шторма при COVID-19 до конца не изучены. Есть мнения, предполагающие, что материнские провоспалительные цитокины проникают через плацентарный барьер и стимулируют воспалительные реакции и активацию иммунной системы у плода, что может привести к повреждению многих органов с негативными последствиями для развития новорожденного. В исследовании Moreira A.L.E. и соавт. (2023) клеточный иммунный ответ новорожденных от матерей с COVID-19 показал увеличение экспрессии цитокинов на 803,2% по сравнению с группой новорожденных, матери которых не переболели COVID-19 во время беременности [14].

Неконтролируемое системное воспаление также может вызвать неблагоприятные исходы беременности – выкидыши, преждевременные роды, дистресс плода, задержку внутриутробного роста плода и повышенную неонатальную заболеваемость и смертность, а также синдром фетального воспалительного ответа (СФВО) [13, 15, 18]. СФВО имеет место при COVID-19 и характеризуется активацией фетальной иммунной системы и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов. Тяжесть заболевания у беременной не коррелирует с тяжестью течения СФВО в неонатальном периоде и может варьировать от минимальных изменений на уровне лабораторных показателей до развития осложнений со стороны органов и систем [2].

Цель исследования – оценить клинико-иммунологические показатели у доношенных новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности.

Материалы и методы

Для оценки особенностей иммунного статуса матерей, перенесших COVID-19 во время беременности, и их новорожденных проведено проспективное когортное сравнительное одноцентровое исследование. Группа доношенных новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 легкой и средней степени тяжести в разные сроки беременности, сравнивали с группой детей от ма-

терей, которые не переболели ОРВИ, COVID-19 во время беременности.

I группа (основная) – доношенные новорожденные от матерей, которые перенесли COVID-19 в разные сроки беременности (легкой и средней степени тяжести) (n = 134).

II группа (сравнения) – доношенные новорожденные от матерей, которые не болели ОРВИ, COVID-19 в течение настоящей беременности (n = 84).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Пациенты наблюдались в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Всем пациентам проводились необходимые клинические и лабораторные исследования в рамках общепринятых стандартов и существующих методических рекомендаций. О тяжести состояния судили по клинической картине, данных инструментальных и лабораторных исследований. Эффективность лечения оценивалась по срокам нормализации общего клинического состояния, лабораторных показателей. Для оценки уровня

цитокинов в паре мать-ребенок забиралась венозная кровь матери перед родоразрешением и пуповинная кровь ребенка.

Количество мальчиков и девочек в обеих группах не имело статистически значимой разницы.

Матери обследуемых детей перенесли COVID-19 в легкой и средней степени тяжести, женщины с тяжелой формой COVID-19 не были включены в исследование. Все дети родились после клинического выздоровления матери и отрицательного теста ПЦР к SARS-CoV-2 (исследование образцов носоглоточного/ротоглоточного экссудата). В I триместре беременности COVID-19 перенесли 30 (22,4%) женщин, больше половины (57,5% женщин, 69 человек) перенесли COVID-19 во II триместре беременности, в III триместре заболели 35 (26,1%) женщин. Обследованные женщины обеих групп были сопоставимы по социальному статусу, возрасту.

Для оценки отдельных показателей здоровья в возрасте 3 месяцев жизни ребенка был проведен анализ амбулаторных карт 112/у (n = 91, среди них из первой группы 53 ребенка, из второй – 38 детей). Оценивался уровень отдельных цитокинов крови. Статистически значимые значения были проанализированы.

Дизайн исследования Research design

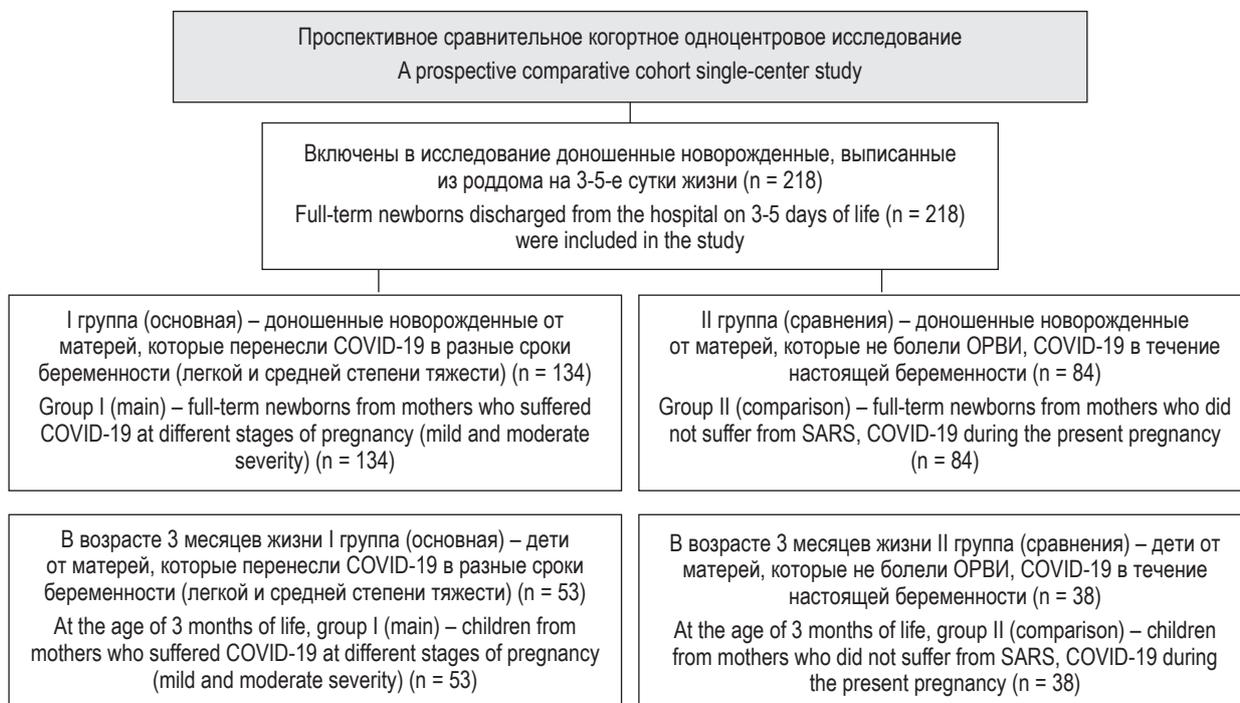


Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Research design

Исследование одобрено этическим комитетом Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества (протокол № 12 от 21.09.2020 г.).

Статистические методы

Для статистического анализа и построения графиков применяли пакет компьютерных программ Microsoft Excel (2010), SPSS Statistics версия 22.0 (IBM Microsoft, США). В большинстве случаев характер распределения показателей отличался от нормального, поэтому были использованы непараметрические методы математической статистики. Наряду со средним арифметическим и среднеквадратическим (стандартным) отклонением данные были охарактеризованы медианой (Me), нижним (25%) и верхним (75%) квартилями. Проверка статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков осуществлялись с использованием U-критерия Манна–Уитни, критерия Стьюдента, качественных признаков – с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Качественные данные представлены как абсолютные (n) и относительные (%) значения. Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для выявления шансов наступления определенного события у пациентов основной группы, подвергшихся фактору риска, по отношению к группе сравнения, проводили расчет отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом 95% (95% ДИ).

Направление и силу связи признаков определяли методом корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r): корреляционную связь с коэффициентом корреляции $r < 0,25$ расценивали как слабую, $r = 0,25-0,5$ – как умеренную и $r = 0,5-1$ – как сильную [3].

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика наблюдаемых детей

Статистически значимых различий по гендерным признакам, по антропометрическим характеристикам и оценке по шкале Апгар в группах не выявлено.

При анализе клинических характеристик новорожденных двух групп (табл. 1) сравнивались такие нозологические формы, как транзиторное тахипноэ (P22.0), гипербилирубинемия новорожденных (P59), внутрижелудочковое кровоизлияние (нетравматическое) 1-й степени у плода и новорожденного (P52.0), кровоизлияние в кожу у новорожденного (P54.5), гипоксическая ише-

мическая энцефалопатия новорожденного (P91), врожденные пороки развития, замедленный рост и недостаточность питания плода (P05), инфекция, специфичная для перинатального периода неуточненная (P39). Значимых различий между группами не выявлено.

В возрасте 3 месяцев жизни отмечалась более высокая частота соматической и неврологической заболеваемости у детей, матери которых перенесли новую коронавирусную инфекцию во время беременности (ОШ = 3,78 (1,5; 9,51); $p < 0,001$).

На диспансерном учете у профильных специалистов состояли 43 (32%) ребенка первой и 6 (7,1%) детей второй группы ($p < 0,001$). Большая часть (29 детей (21,6%) основной и 6 (7,1%) контрольной группы) обследуемых детей находилась под наблюдением детского невролога с синдромом двигательных нарушений, синдромом повышенной внутричерепной гипертензии, синдромом вегетативных дисфункций ($p < 0,001$). В I группе 17 (12,7%) детей находились под наблюдением кардиолога с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, во II группе таких детей не выявлено ($p < 0,0001$). Восемь (6,0%) детей I группы состояли на учете у хирурга по причине других уточненных поражений суставов, не классифицируемых в других рубриках (M24.8), оперированной пупочной грыжи (K42) и других врожденных деформаций стопы (Q66.8), во II группе таких патологий не обнаружено $p = 0,022$).

Лабораторные показатели

Анализируя показатели гемограммы наблюдаемых детей в первые сутки (табл. 2) было установлено, что у новорожденных детей в I группе статистически значимо ниже уровень гематокрита ($p = 0,001$), лимфоцитов ($p < 0,001$), тромбоцитов ($p < 0,001$), а уровни моноцитов и сегментоядерных нейтрофилов, напротив, статистически значимо выше ($p = 0,013$ и $p = 0,001$ соответственно).

В биохимическом анализе крови в первые сутки жизни отмечено повышение АЛТ ($p = 0,001$), а на третьи сутки жизни – повышение уровня прямого билирубина ($p = 0,005$). В первые сутки жизни не было отмечено более высокой частоты эпизодов гипогликемии у детей I группы.

Иммунологические показатели наблюдаемых детей

При анализе уровня цитокинов пуповинной крови новорожденных обеих групп (табл. 3, рис. 2) установлено, что уровни TNF α ($p < 0,001$), IL-6 ($p < 0,001$), VEGF-A ($p < 0,001$), IL-10 ($p < 0,001$), IL-1 α ($p < 0,001$), IL-8 ($p = 0,003$) были выше в I группе по сравнению со II группой. Однако

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

TABLE 1. CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE NEWBORNS

Нозологические формы (МКБ-10) Nosological forms (ICD-10)	I группа (новорожденные от женщин с COVID-19) Group I (newborns from women with COVID-19) n = 134	II группа (новорожденные от женщин без COVID-19) Group II (newborns from women without COVID-19) n = 84	Уровень значимости различий (p) Level of significance of the differences (p)	Отношение шансов (95% ДИ) Odds ratio (95% CI)
P22.1 Транзиторное тахипноэ P22.1 Transient tachypnea	13 (9,7%)	3 (3,6%)	p = 0,28	0,497 (0,14; 1,82)
P59. Гипербилирубинемия P59. Hyperbilirubinemia	14 (10,4%)	11 (13,0%)	p = 0,12	1,98 (0,83; 4,7)
P52.0 Внутрижелудочковое кровоизлияние I P52.0 Intraventricular hemorrhage I	2 (1,5%)	0 (0%)	p = 0,35	0,984 (0,96; 1,06)
P54.5 Кровоизлияния в кожу P54.5 Skin hemorrhages	6 (4,5%)	0 (0%)	p = 0,09	0,952 (0,91; 0,99)
P91. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия P91. Hypoxic ischemic encephalopathy	34 (25,4%)	24 (28,6%)	p = 0,20	1,81 (0,87; 1,76)
Врожденные пороки развития Congenital malformations	4 (2,98%)	0 (0%)	p = 0,18	0,968 (0,93; 0,99)
P39. Инфекция перинатального периода неуточненная P39. Infection of the perinatal period	2 (1,5%)	0 (0%)	p = 0,35	0,984 (0,96; 1,06)

Примечание. Общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одного и того же ребенка, * p < 0,05.

Note. The total number of observations does not correspond to 100% due to the detection of several pathological signs in the same child, * p < 0.05.

концентрация IL-1β у детей от женщин, перенесших COVID-19, была в 2,1 раза ниже (p < 0,001).

Уровни цитокинов у матери показали прямые положительные корреляции с их аналогами в пуповинной крови ребенка. Сильные положительные связи были найдены в паре мать-ребенок в третьем триместре по показателям TNFα, IL-1β, (r ≥ 0,7, p < 0,05), умеренные положительные IL-8, IL-10 (r = 0,4, p < 0,05). Уровень VEGF-A значительно превышал показатели матери и, если мать переносила COVID-19 во втором и третьем триместре, был почти в 2 раза выше, чем в пуповинной крови детей, матери которых болели в 1-м триместре.

При анализе динамики IL-8 в пуповинной крови новорожденных (рис. 2) установлено, что чем меньше прошло времени между инфицированием и родами, тем выше его уровень в пуповинной крови у новорожденного.

В возрасте 3 месяцев в I группе уровень TNF был статистически ниже (p < 0,001), а IL-10, напротив, выше (p = 0,009) (табл. 4, рис. 4). Стоит отметить, что в динамике к 3 месяцам жизни уровни TNF и IL-10 в I группе практически не поменялись, но при этом во II группе произошел значительное повышение TNF и снижение уровня IL-10. Статистически значимых различий в уровне IL-8 в возрасте 3 месяцев не было выявлено.

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОГРАММЫ НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ (1-Е СУТКИ ЖИЗНИ)

TABLE 2. HEMOGRAM OF THE CHILDREN (1ST DAY OF LIFE)

Показатели Indicators	I группа (новорожденные от женщин с COVID-19) Group I (newborns from women with COVID-19) n = 134	II группа (новорожденные от женщин без COVID-19) Group II (newborns from women without COVID-19) n = 84	Уровень значимости различий (p) Level of significance of the differences (p)
	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	178 (165,25-193,00)	174 (165,50-187,50)	p ₁₋₂ = 0,45
Эритроциты, 10 ¹² /л Red blood cells, 10 ¹² /L	4,78 (4,47-5,14)	4,97 (4,66-5,39)	p ₁₋₂ = 0,06
Гематокрит, % Hematocrit, %	50 (46,30-54,60)	50,6 (47,60-54,55)	p ₁₋₂ = 0,01*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л White blood cells, 10 ⁹ /L	16,45 (13,94-21,24)	16,5 (14,15-20,60)	p ₁₋₂ = 0,90
Эозинофилы, % Eosinophils, %	2,0 (1,00-3,00)	3 (2,00-5,00)	p ₁₋₂ = 0,09
Палочкоядерные нейтрофилы, % Rod-shaped neutrophils, %	6,0 (4,00-6,75)	8 (5,00-10,00)	p ₁₋₂ = 0,42
Сегментоядерные нейтрофилы, % Segmented neutrophils, %	55 (49-61)	43 (36,5-51,5)	p ₁₋₂ = 0,01*
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	27 (23-34)	36 (30,5-42,0)	p ₁₋₂ = 0,001*
Моноциты, % Monocytes, %	9 (7-11)	8 (6-10)	p ₁₋₂ = 0,01*
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /L	276 (231,00-313,75)	328 (286-357)	p ₁₋₂ = 0,00*

Примечание. * p < 0,05.

Note. * p < 0.05.

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ ПУПОВИННОЙ КРОВИ

TABLE 3. CYTOKINE LEVEL INDICATORS IN THE CORD BLOOD OF NEWBORNS

Показатели Indicators	I группа (новорожденные от женщин с COVID-19) Group I (newborns from women with COVID-19) n = 134	II группа (новорожденные от женщин без COVID-19) Group II (newborns from women without COVID-19) n = 84	Уровень значимости различий (p) Level of significance of the differences (p)
	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	
IL-8	40,56 (9,21-133,56)	14,31 (7,84-57,30)	p ₁₋₂ = 0,003*
TNF	7,94 (6,23-23,13)	2,52 (1,58-4,23)	p ₁₋₂ = 0,001*
IL-6	5,47 (3,59-8,18)	2,83 (1,76-5,90)	p ₁₋₂ = 0,001*
VEGF-A	725,7 (428,45-976,41)	233,0 (107,65-631,83)	p ₁₋₂ = 0,003*
IL-10	5,55 (3,75-15,41)	1,06 (0,65-3,78)	p ₁₋₂ = 0,001*
IL-1α	0,06 (0,02-0,10)	0,86 (0,62-2,05)	p ₁₋₂ = 0,030*
IL-1β	10,62 (4,11-32,31)	21,9 (7,50-72,50)	p ₁₋₂ = 0,024*

Примечание. * p < 0,05.

Note. * p < 0.05.

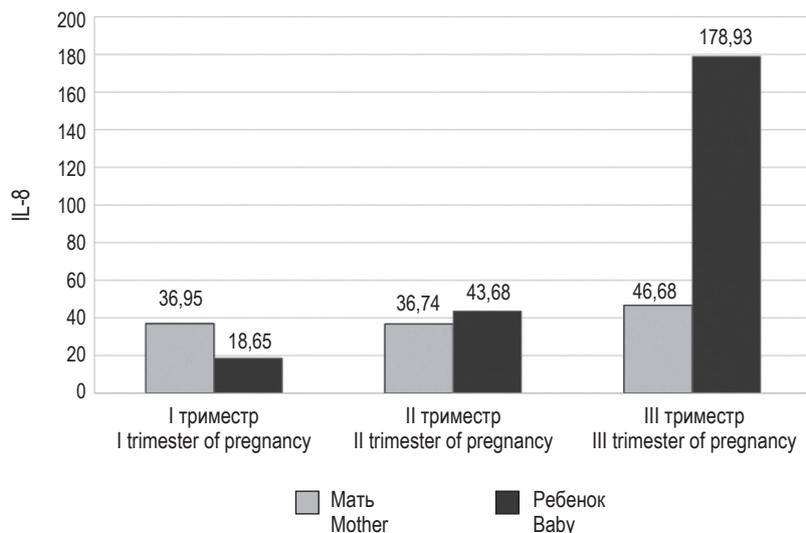


Рисунок 2. Динамика IL-8 пуповинной крови в зависимости от триместра беременности, в котором женщина перенесла COVID-19, пг/мл

Figure 2. Dynamics of IL-8 in cord blood depending on the trimester of pregnancy in which a woman had COVID-19, pg/mL

ТАБЛИЦА 4. ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В ВОЗРАСТЕ 3 МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

TABLE 4. CYTOKINE LEVEL AT 3 MONTHS OF LIFE

Показатели Indicators	I группа (дети в 3 месяца от женщин с COVID-19) Group I (children at 3 months of age from women with COVID-19) n = 53	II группа (дети в 3 месяца от женщин без COVID-19) Group II (children at 3 months of age from women without COVID-19) n = 38	Уровень значимости различий (p) Level of significance of the differences (p)
	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	
IL-8	5,11 (4,92-12,95)	20,4 (15,52-59,36)	p ₁₋₂ = 0,26
TNF	0,38 (0,13-0,86)	5,99 (4,78-8,21)	p ₁₋₂ = 0,001*
IL-10	4,25 (3,87-6,99)	1,06 (0,88-3,35)	p ₁₋₂ = 0,01*

Примечание. * p < 0,05.

Note. * p < 0.05.

Заключение

Таким образом, несмотря на отсутствие клинических проявлений инфекционного процесса, и других нарушений ранней неонатальной адаптации, лабораторные изменения в общем анализе крови и активная экспрессия провоспалительных цитокинов у новорожденных, матери которых перенесли COVID-19 во время беременности, может свидетельствовать о развитии воспалительного ответа. Результатом низкоактивного воспаления может быть повышенная заболеваемость (синдром двигательных нарушений, синдром повышенной внутричерепной гипертензии, синдром вегетативных дисфункций, функциональные нарушения сердечно-со-

судистой системы, поражения суставов, оперированная пупочная грыжа и другие врожденных деформаций стопы) и повышенная частота наблюдения у узких специалистов (невролог, детский хирург, детский эндокринолог) в возрасте 3 месяцев жизни.

В возрасте 3 месяцев жизни у детей основной группы выявлено снижение уровня провоспалительных цитокинов, тогда как в группе сравнения не наблюдалось такой динамики и уровни цитокинов существенно не изменились по сравнению с неонатальным периодом, что может свидетельствовать о снижении/истощении продукции интерлейкинов на фоне сохраняющегося низкоактивного воспаления.

Список литературы / References

1. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Коньшева О.В. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы) // Проблемы репродукции, 2021. Т. 27, № 3. С. 70-77. [Adamyan L.V., Vechorko V.I., Konysheva O.V. Pregnancy and COVID-19: current issues (literature review). *Problemy reprodukcii = Problems of Reproduction*, 2021. Vol. 27, no. 3, pp. 70-77. (In Russ.)]
2. Гашимова Н.Р., Панкратьева Л.Л., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А. Внутриутробная активация иммунной системы плода в ответ на COVID-19 у матери // Акушерство, гинекология и репродукция, 2023. Т.17, № 2. С. 188-201. [Gashimova N.R., Pankratieva L.L., Bitsadze V.O., Khizroeva D.H., Makatsaria N.A. Intrauterine activation of the fetal immune system in response to COVID-19 in the mother. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 2023, Vol. 17, no. 2, pp. 188-201. (In Russ.)]
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2003. 312 с. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Using the STATISTICA application package]. Moscow: MediaSfera, 2003. 312 p.
4. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет, 2020. Т. 10, № 2. С. 259-268. [Smirnov V.S., Totolyan A.A. Innate immunity during coronavirus infections. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, Vol. 10, no. 2, pp. 259-268. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-III-1440.
5. Allotey J., Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2020, Vol. 370, m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320.
6. Argueta L.B., Lacko L.A., Bram Y., Tada T., Carrau L., Zhang T., Uhl S., Lubor B.C., Chandar V., Gil C., Zhang W., Dodson B., Bastiaans J., Prabhu M., Salvatore C.M., Yang Y.J., Baergen R.N., Landau N.R., Chen S., Schwartz R.E., Stuhlmann H. SARS-CoV-2 Infects Syncytiotrophoblast and Activates Inflammatory Responses in the Placenta. *BioRxiv*, 2021, Vol. 25, no. 5, 40. doi: 10.1101/2021.06.01.446676.
7. Bahadur G., Bhat M., Acharya S., Janga D., Cambell B., Huirne J., Yoong W., Govind A., Pardo J., Homburg R. Retrospective observational RT-PCR analyses on 688 babies born to 843 SARS-CoV-2 positive mothers, placental analyses and diagnostic analyses limitations suggest vertical transmission is possible. *Facts Views Vis. Obgyn*, 2021, Vol. 13, no. 1, pp. 53-66.
8. Chang C., Dela Cruz L., Sharma D. Beneficial and detrimental effects of cytokines during influenza and COVID-19. *Viruses*, 2024, Vol. 16, no. 2, 308. doi: 10.3390/v16020308.
9. Cribiu F.M., Erra R., Pugni L., Rubio-Perez C., Alonso L., Simonetti S., Croci G.A., Serna G., Ronchi A., Pietrasanta C., Lunghi G., Fagnani A.M., Pinana M., Matter M., Tzankov A., Terracciano L., Anton A., Ferrazzi E., Ferrero S., Iurlaro E., Seoane J., Nuciforo P. Severe SARS-CoV-2 placenta infection can impact neonatal outcome in the absence of vertical transmission. *J. Clin. Invest.*, 2021, Vol. 131, no. 6, e145427. doi: 10.1172/JCI145427.
10. Jin J.C., Ananthanarayanan A., Brown J.A., Rager S.L., Bram Y., Sanidad K.Z., Amir M., Baergen R.N., Stuhlmann H., Schwartz R.E., Perlman J.M., Zeng M.Y. SARS CoV-2 detected in neonatal stool remote from maternal COVID-19 during pregnancy. *Pediatr. Res.*, 2022, Vol. 93, no. 5, pp. 1375-1382.
11. Mahyuddin A.P., Kanneganti A., Wong J.J.L., Dimri P.S., Su L.L., Biswas A., Illanes S.E., Mattar C.N.Z., Huang R.Y., Choolani M. Mechanisms and evidence of vertical transmission of infections in pregnancy including SARS-CoV-2s. *Prenat. Diagn.*, 2020, Vol. 40, no. 13, pp. 1655-1670.
12. Marin Gabriel M.A., Cuadrado I., Fernández B.A., Gonzalez Carrasco E., Alonso Diaz C., Llana Martin I., Sanchez L., Olivas C., de las Heras S., Criado E. Multicentre Spanish study found no incidences of viral transmission in infants born to mothers with COVID-19. *Acta Paediatr.*, 2020, Vol. 109, no. 11, pp. 2302-2308.
13. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, Vol. 395, pp. 1033-1034.
14. Moreira A.L.E., Silva P.A.N.D., Gomes R.S., Ito C.R.M., Barbosa L.C.G., Souza P.P., Peixoto F.A.O., Wastowski I.J., Carneiro L.C., Avelino M.A.G. Characterization of T helper 1 and 2 cytokine profiles in newborns of mothers with COVID-19. *Biomedicines*, 2023, Vol. 11, no. 3, 16. doi: 10.3390/biomedicines11030910.
15. Muyayalo K.P., Huang D.H., Zhao S.J. COVID-19 and Treg/Th17 imbalance: Potential relationship to pregnancy outcomes. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2020, Vol. 84, no. 5, e13304. doi: 10.1111/aji.13304.

16. Pulinx B., Kieffer D., Michiels I., Petermans S., Strybol D., Delvaux S., Baldewijns M., Raymaekers M., Cartuyvels R., Maurissen W. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 39, no. 12, pp. 2441-2445.
17. Shama, Mahmood A., Mehmood S., Zhang W. Pathological effects of SARS-CoV-2 associated with hematological abnormalities. *Curr. Issues Mol. Biol.*, 2023, Vol. 45, no. 9, pp. 7161-7182.
18. Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6.

Авторы:

Чистякова Г.Н. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель научного отделения микробиологии, иммунологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Бычкова С.В. — к.м.н., руководитель отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Ремизова И.И. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и клинической микробиологии ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Ягубова Г.Х. — врач-неонатолог ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Chistyakova G.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Research Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics, Ural Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russian Federation

Bychkova S.V., PhD (Medicine), Head, Department of Physiology and Pathology of Newborns and Young Children, Ural Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russian Federation

Remizova I.I., PhD (Biology), Senior Research Associate, Department of Immunology, Microbiology of Pathomorphology and Cytodiagnostics, Ural Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russian Federation

Yagubova G.Kh., Neonatologist, Ural Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russian Federation