Российский вестник акушера-гинеколога
2023, Т. 23, №5, с. 38-44
https://doi.org/10.17116/rosakush20232305138

Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist
2023, vol. 23, №5, pp. 38-44
https://doi.org/10.17116/rosakush20232305138

Перинатальные исходы и иммунологические изменения у беременных при новой коронавирусной инфекции COVID-19

© И.В. САХАУТДИНОВА, И.С. ЗАСЯДКИН, А.У. ХАМАДЬЯНОВА, И.М. ТАЮПОВА, Т.П. КУЛЕШОВА

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Проведен обзор опубликованных за последние 3 года научных работ, касающихся вопроса иммунологических изменений и связанных с этим перинатальных исходов у беременных с COVID-19. Установлено, что у беременных чаще наблюдается тяжелое течение COVID-19. Во многом это связано с иммунными изменениями в организме беременной, а также с патофизиологией COVID-19. В статье рассматриваются основные иммунологические изменения, такие как сниженный уровень натуральных киллеров (NK-клетки), Т-хелперов 1-го типа (Th1), плазмоцитоидных дендритных клеток (pDCs), снижение фагоцитарного индекса нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, а также иммуномодулирующие свойства прогестерона, содержание которого повышено при беременности. Факторы, которые могут усугубить течение заболевания из-за гипервоспалительных состояний, включают усиление системы комплемента, которое обусловлено более тяжелым повреждением легких, а также увеличение толл-подобных рецепторов TLR-1 и TLR-7, которые связываются с вирусом, что приводит к увеличению выработки провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF-α, уровень которых повышен при нормальной физиологии беременных. Это приводит к тому, что у беременных с COVID-19 чаще развиваются преэклампсия, эклампсия, преждевременные роды и другие неблагоприятные исходы.

Ключевые слова: *SARS-CoV-2, иммунологические изменения, беременность, перинатальные исходы.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Сахаутдинова И.В. — https://orcid.org/0000-0002-2908-8274
Засядкин И.С. — https://orcid.org/0000-0001-6020-3238
Хамадьянова А.У. — https://orcid.org/0000-0001-6197-195X
Таюпова И.М. — https://orcid.org/0000-0002-9434-1441
Кулешова Т.П. — https://orcid.org/0000-0003-0193-8298
Автор, ответственный за переписку: Хамадьянова А.У. — e-mail: sagidullin12@bk.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Сахаутдинова И.В., Засядкин И.С., Хамадьянова А.У., Таюпова И.М., Кулешова Т.П. Перинатальные исходы и иммунологические изменения у беременных при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2023;23(5):38–44. https://doi.org/10.17116/rosakush20232305138

Perinatal outcomes and immunological changes in pregnant women with new COVID-19 coronavirus infection

© I.V. SAKHAUTDINOVA, I.S. ZASYADKIN, A.U. KHAMAD'YANOVA, I.M. TAYUPOVA, T.P. KULESHOVA

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

A review of scientific works published over the last 3 years concerning the issue of immunological changes and related perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19 was carried out. It was found that pregnant women are more likely to have a severe course of COVID-19. This is largely due to immune changes in the pregnant woman's body, as well as to the pathophysiology of COVID-19. This article discusses the main immunological changes, such as reduced levels of natural killer cells (NK cells), type 1 T-helper cells (Th1), plasmacytoid dendritic cells (pDCs), decreased phagocytic index of neutrophilic granulocytes and monocytes, as well as immunomodulatory properties of progesterone, the content of which is increased in pregnancy. Factors that may exacerbate the course of the disease due to hyperinflammatory states include an increase in the complement system, which is associated with more severe lung injury, and an increase in TLR-1 and TLR-7 toll-like receptors that bind to the virus, leading to increased production of pro-inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF-α, which are elevated in the normal physiology of pregnancy. This leads to a higher incidence of pre-eclampsia, eclampsia, preterm labor and other adverse outcomes in pregnant women with COVID-19.

Keywords: *SARS-CoV-2, immunological changes, pregnancy, perinatal outcomes.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Sakhautdinova I.V. — https://orcid.org/0000-0002-2908-8274
Zasyadkin I.S. — https://orcid.org/0000-0001-6020-3238
Khamad'yanova A.U. — https://orcid.org/0000-0001-6197-195X
Tayupova I.M. — https://orcid.org/0000-0002-9434-1441
Kuleshova T.P. — https://orcid.org/0000-0003-0193-8298
Corresponding author: Khamad'yanova A.U. — e-mail: sagidullin12@bk.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Sakhautdinova IV, Zasyadkin IS, Khamad'yanova AU, Tayupova IM, Kuleshova TP. Perinatal outcomes and immunological changes in pregnant women with new COVID-19 coronavirus infection. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2023;23(5):38–44. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/rosakush20232305138

Введение

Пандемия, вызванная коронавирусной инфекцией COVID-19 (COVID-19), была впервые зарегистрирована в провинции Ухань, Китай, откуда начала свое распространение. Это заболевание имело глобальные последствия, вызвав смерть почти 6,5 млн человек к сентябрю 2022 г. [1]. Основными симптомами, вызванными SARS-CoV-2, являются лихорадка, кашель, рвота, диарея, аносмия, дисгевзия и в худших случаях интерстициальная двусторонняя пневмония, полиорганная дисфункция и их последствия, которые могут привести к смерти [2]. Для ограничения распространения COVID-19 были приняты такие срочные меры, как карантин и изоляция [3].

Беременность — это уникальное и особенное иммунное состояние [4]. Иммунная система матери должна переносить отцовские антигены, имеющиеся у плода, и в то же время сохранять свою способность защищаться от возможных патогенных агентов. Физиологическая беременность включает следующие изменения иммунного статуса: первую провоспалительную фазу (I триместр), противовоспалительную фазу (II и III триместры) и вторую провоспалительную фазу (конец III триместра и роды) [5]. Во время беременности иммунная система очень динамична и подвержена ряду изменений [5].

В обзоре рассматриваются влияние изменений в иммунной системе беременной на способность материнского организма бороться с COVID-19 и развитие нежелательных перинатальных исходов.

Особенности иммунного ответа у беременных

Незначительные изменения в иммунной системе матери увеличивают риск тяжелого течения COVID-19 во время беременности по сравнению с таковым в общей популяции [6]. Частично это связано с иммунологической адаптацией, которая необходима, чтобы успешно выносить полуаллогенный плод. Существует две основные категории изменений в иммунной системе матери.

Во-первых, наблюдается общее ослабление иммунной системы при физиологическом течении беременности, повышающее восприимчивость беременных к SARS-CoV-2 и ухудшающее выведение вируса из организма со следующими перечисленными специфическими изменениями.

Существует также вторая направленность иммунных изменений в организме беременной, которые могут усугублять гипервоспалительные состояния, увеличивая риск острого повреждения легких и смерти на фоне инфекции SARS-CoV-2.

Факторы, влияющие на ослабление иммунитета беременных

Показано, что во время беременности состав популяции Т-лимфоцитов CD4+ смещается от преобладания Т-хелперов 1-го типа (Th1) к Т-хелперам 2-го типа (Th2). Т-хелперы 1-го типа усиливают клеточный иммунный ответ за счет активации макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров (NK-клеток) путем действия IL-2 и IFN-γ, тогда как Т-хелперы 2-го типа координируют гуморальный ответ за счет активации эозинофилов, базофилов и тучных клеток при помощи IL-4 и IL-6. Как правило, у небеременных женщин интенсивный ответ Т-хелперов 1-го типа связан с хорошим прогнозом при вирусных инфекциях [7—10]. Переход от Th1 к Th2 у беременных имеет неблагоприятные последствия. Кроме того, обнаружено, что у беременных дисбаланс цитокинов Th2/Th1 значительно выше при таких известных факторах риска развития COVID-19, как возраст (старше 40 лет), активное курение, уровень экспрессии ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), бронхиальная астма, что приводит к более высокому риску неблагоприятного исхода [11].

Установлено также, что во время беременности уменьшается количество NK-клеток, участвующих в осуществлении функции врожденного иммунитета, что еще больше затрудняет противодействие организма инфекции COVID-19 [7]. В одном из исследований показано, что цитолитическая активность NK-клеток играет важную роль в выведении SARS-CoV-2 из организма [12]. В частности, NK-клетки, экспрессирующие рецептор вспомогательной молекулы DNAX-1 (DNAM1), связаны с более быстрым восстановлением после заболевания.

R. Lampe и соавт. [13] обнаружили значительное снижение фагоцитарного индекса нейтрофилов и моноцитов как при нормально протекающей беременности, так и при преэклампсии (ПЭ), что может иметь значение для сдерживания элиминации вируса из материнского организма.

Из других особенностей материнского иммунного ответа стоит выделить влияние прогестерона с иммуномодулирующими свойствами, количество которого увеличивается в кровотоке матери [14]. В мышиной модели инфекции гриппа А увеличение содержания прогестерона приводило к снижению уровня вирус-специфических антител, а также уровня вирус-специфических Т-лимфоцитов CD8+. При повторном заражении гриппом А это приводило к более тяжелому течению заболевания [15]. Можно предположить, что повышение уровня прогестерона также может приводить к ослаблению иммунного ответа при COVID-19.

Плазмоцитоидные дендритные клетки (pDCs) играют ключевую роль в синтезе интерферона I типа, и их количество значительно снижается в кровотоке матери [7, 16, 17]. Сообщалось также, что pDCs беременных ослабляли воспалительную реакцию на вирус гриппа A H1N1/09, что считается одной из причин более тяжелого течения болезни во время беременности [18]. Однако показано, что гиперпродукция интерферона I типа связана с неконтролируемым воспалением и осложненным течением инфекции COVID-19, в отличие от более замедленного и, возможно, подавленного ответа IFN на ранней стадии инфекции [19]. В исследованиях инфекций SARS-CoV и MERS-CoV уста-

новлено, что интерфероны I типа снижают экспрессию рецепторов IFN, приводя к усилению системного воспалительного ответа [20]. Это значит, что снижение количества pDCs в материнском кровотоке оказывает неблагоприятное влияние на более ранней стадии инфекции, когда ключевое значение имеет элиминация вируса, однако это может играть защитную роль против развития цитокинового шторма на более поздних стадиях инфекции.

Уровень иммунного ответа также меняется по мере развития беременности. В одном из исследований показано, что уровень Т-лимфоцитов и NK-клеток снижается в основном в I триместре и стабилизируется во II и III триместрах. Это может указывать на неблагоприятный прогноз беременности в ранние сроки при инфекции SARS-CoV-2. В то же время уровень Th1, а также скорость фагоцитоза незначительно снижаются в I триместре и продолжают быстро снижаться во II и III триместрах. Это свидетельствует о большей восприимчивости к SARS-CoV-2 и худшем прогнозе для женщин [21].

Предрасположенность беременных к гипервоспалительным состояниям

У беременных наблюдается особенное течение воспалительных процессов в организме [22]. Предыдущие исследования указывали на увеличение уровней C3a, C4a, C5a, C4d, C3, C9 и мембраноатакующего комплекса системы комплемента человека SC5b9 в сыворотке крови у беременных по сравнению с таковыми у небеременных женщин [23, 24]. Это увеличение активации системы комплемента связано с более тяжелым повреждением легких и тяжестью заболевания при инфекции SARS-CoV-2, повышение уровня продуктов активации C3 наблюдалось в легких уже через 1 день после заражения [25]. У мышей с дефицитом C3 (C3–/–) при инфекции SARS-CoV наблюдались меньшая потеря массы тела и меньший уровень дыхательной дисфункции при эквивалентной вирусной нагрузке, а также значительно меньшее количество нейтрофилов и воспалительных моноцитов по сравнению с данными контрольной группы мышей [26]. В связи с этим ослабление системы комплемента предлагалось в качестве возможного эффективного варианта лечения SARS-CoV [27].

Было установлено увеличение концентрации IL-6, IL-12, IFN-α и TNF-α в сыворотке крови беременных при неосложненной беременности по сравнению с таковым у небеременных женщин. При этом уровень IL-12 оставался повышенным в послеродовой период [26]. Повышение уровня IL-6 коррелирует с более высокой смертностью при инфекции SARS-CoV-2, что свидетельствует об уязвимости беременных [28].

Кроме того, нельзя не отметить роль толл-подобных рецепторов. Установлено, что по сравнению с небеременными женщинами у беременных наблюдаются повышенные уровни TLR-1, TLR-7 и TLR-9 [29]. Это имеет несколько последствий. Во-первых, S-белок SARS-CoV-2 связывается с TLR-1, а также с TLR-4 и TLR-6, что указывает на еще один механизм, который может повысить восприимчивость беременных к COVID-19 [30]. TLR-7 экспрессируется на моноцитах, макрофагах и дендритных клетках и играет важную роль в распознавании одноцепочечных РНК-вирусов, таких как SARS-CoV-2 [31]. Секвенирование всего генома показало, что TLR-7 имеет больше потенциальных возможностей у одноцепочечной РНК для связывания с SARS-CoV-2 по сравнению с SARS-CoV и MERS-CoV [32]. Связывание S-белка на поверхности вирусной оболочки с ACE2 может распознаваться TLR-7, что приводит к увеличению продукции IL-1, IL-6, моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1), макрофагального воспалительного белка-1A (MIP-1A), TNF-α и интерферонов I типа [33], которые могут привести к гипервоспалительному состоянию и острому повреждению легких [20].

Клиническое течение COVID-19 при беременности

Указанные изменения в функционировании иммунной системы приводят к тому, что COVID-19 протекает тяжелее во время беременности [34]. Статьи, опубликованные в период разгара новой коронавирусной инфекции COVID-19, не содержали соответствующих групп сравнения, однако современные исследования беременных и небеременных женщин сравнивались с учетом возраста и сопутствующих заболеваний. Наибольший объем данных с учетом этих переменных был собран Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC) в США. Эта выборка включала более 400 тыс. человек репродуктивного возраста с симптомами COVID-19 с поправкой на возраст, расу и этническую принадлежность, а также сопутствующие заболевания. По сравнению с небеременными женщинами беременные в 3 раза чаще попадали в отделение реанимации и интенсивной терапии — ОРИТ (10,5 против 3,9 на 1000), в 2,9 раза чаще нуждались в инвазивной вентиляции легких (2,9 против 1,1 на 1000 случаев), в 2,4 раза чаще им требовалась экстракорпоральная мембранная оксигенация — ЭКМО (0,7 против 0,3 на 1000 случаев), а смертность была в 1,7 раза выше (1,5 против 1,2 на 1000 случаев) [35]. Другие исследования, проведенные в США и Европе, сообщают об аналогичных результатах. Например, исследование, проведенное в 4 европейских больницах, сравнило беременных и небеременных женщин, соответствующих по возрасту, индексу массы тела и сопутствующим заболеваниям, и выявило повышенный риск тяжелого течения COVID-19 во время беременности, включая повышенный риск госпитализации в ОРИТ (главный критерий оценки). Исследование также выявило повышенный риск госпитализации, потребность в оксигенотерапии и инвазивной вентиляции легких (дополнительные критерии оценки) у инфицированных беременных [36]. Другое исследование выявило повышенный риск госпитализации и повышенный уровень летальности среди беременных по сравнению с небеременными женщинами того же возраста [37]. Авторами одного из исследований отмечается, что повышенный риск тяжелого течения заболевания во время беременности может быть связан с механическими изменениями, такими как уменьшение объема легких, ростом плода и повышением числа тромбоэмболических заболеваний. Кроме того, отдельно упоминаются иммунологические изменения [35].

Перинатальные исходы

Несмотря на то что SARS-CoV-2 редко передается плоду трансплацентарно [38], накапливаются доказательства того, что заражение SARS-CoV-2 во время беременности связано с рядом неблагоприятных исходов беременности. Систематический обзор и метаанализ 42 исследований относительно высокого методологического качества с соответствующими группами сравнения выявили повышение риска развития ПЭ, преждевременных родов (ПР) и мертворождений у пациенток с инфекцией SARS-CoV-2 по сравнению с таковым у беременных без инфекции

SARS-CoV-2. Среди беременных с COVID-19 тяжелое течение заболевания было связано с ПЭ, ПР, гестационным сахарным диабетом (ГСД) и низкой массой ребенка при рождении по сравнению с этими показателями у беременных с легкой формой заболевания [39—41]. Международное когортное исследование также показало, что беременные с COVID-19 подвергались большему риску развития ПЭ/эклампсии и ПР, чем беременные без COVID-19 [42—44]. В наблюдательном исследовании у 1219 беременных с положительным результатом на SARS-CoV-2 и тяжелым течением заболевания была выше частота гипертензивных расстройств во время беременности, ПР и кесарева сечения по сравнению с таковой у бессимптомных пациенток [45, 47].

A. Kotlyar и соавт. [47] в систематическом обзоре объединили данные 936 новорожденных, родившихся у матерей, инфицированных SARS-CoV-2. Пациенткам этой группы в течение 48 ч после родов был проведен с тест полимеразной цепной реакцией (ПЦР) на наличие РНК SARS-CoV-2. По результатам исследования мазка у 3,2% пациенток был выявлен положительный результат. Авторами также было проведено сравнение показателей вертикальной передачи вируса в Китае и за его пределами, что позволило по полученным результатам выявить схожесть показателей (2,0% в Китае и 3,5% за пределами Китая) [47].

В исследовании 2323 новорожденных, родившихся у инфицированных SARS-CoV-2 матерей в Швеции, частота неонатального инфицирования составила 0,9%, несмотря на грудное вскармливание [48].

Исследование, основанное на данных национальных реестров США и Великобритании о беременных, инфицированных SARS-CoV-2, и их новорожденных, показало, что уровень вертикальной передачи составляет 1,8% в США и 2,0% в Великобритании [48].

S. Dihr и соавт. [49], M. Jafari и соавт. [50] в исследовании 1141 и 563 новорожденных выявили, что частота вертикальной передачи SARS-CoV-2 составила 5,0 и 5,3% соответственно. Однако нужно отметить, что ни в одной из групп не было критериев исключения, основанных на сроках проведения тестирования в послеродовом периоде [49, 50]. S. Dihr и соавт. [49] было отмечено, что 41 из 58 новорожденных с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 был инфицирован в послеродовом периоде.

Общепринятым методом определения вертикальной передачи SARS-CoV-2 является тестирование мазков из носоглотки новорожденных с использованием ПЦР с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ). Однако важно учитывать, что особое значение в определении механизмов вертикальной передачи SARS-CoV-2 имеет тестирование образцов плаценты, грудного молока, пуповинной крови и выделений из влагалища матери, проводимое при помощи ПЦР-ОТ. Так, метаанализ, проведенный M. Jafari и соавт., выявил, что в 12% образцов плаценты, 5% образцов грудного молока, 5,6% образцов околоплодных вод, 6% образцов пуповинной крови и 4,6% образцов влагалищных выделений был обнаружен SARS-CoV-2 [50]. A. Kotlyar и соавт. [47] также выявили положительный результат в 7,7% образцов плаценты и 2,9% образцов пуповинной крови, однако в образцах амниотической жидкости SARS-CoV-2 обнаружен не был. При этом необходимо учесть, что ни в одном из исследований не предоставлено данных о числе новорожденных с положительным результатом ПЦР-ОТ из носоглотки и/или документально подтвержденным диагнозом COVID-19, у которых также были положительные результаты по образцам плаценты, околоплодных вод, пуповинной крови. Следовательно, определение положительной биоспецифичности не может свидетельствовать о вертикальной передаче.

COVID-19 не только прямо влияет на исходы беременности; есть доказательства, что пандемия и ее воздействие на системы здравоохранения оказали неблагоприятное влияние на исходы беременности даже среди тех, кто не был инфицирован SARS-CoV-2. В международном систематическом обзоре обнаружены увеличение мертворождаемости и материнской смертности, ухудшение психического здоровья матерей (средние оценки по Эдинбургской шкале послеродовой депрессии) и увеличение частоты прерывания внематочной беременности, что свидетельствует о задержке в оказании надлежащей помощи в период пандемии [51, 52].

Хотя данные о вертикальной передаче и неонатальных исходах у новорожденных, подвергшихся воздействию SARS-CoV-2 в утробе матери, в настоящее время являются многообещающими, течение пандемии COVID-19 и сам вирус SARS-CoV-2 постоянно меняются. Более заразный вариант вируса Delta быстро распространился по всему миру, в результате чего большая часть литературы, собранной за последние 18 мес, о влиянии SARS-CoV-2 на педиатрические популяции была поставлена под сомнение. В то время как ранее считалось, что дети заражаются значительно реже, чем взрослые, вариант Delta вызвал экспоненциальный рост числа случаев COVID-19 у детей во всем мире.

Влияние вакцин на иммунный ответ беременных

Систематические обзоры и метаанализ, в том числе опубликованные в Nature Communications, обобщили об эффективности и безопасности вакцины против COVID-19 во время беременности [53—55]. Было установлено, что вакцины с мРНК являются эффективными против SARS-CoV-2 во время беременности. Частота неблагоприятных исходов беременности не увеличилась среди привитых пациенток по сравнению с непривитыми. Мертворождаемость и, возможно, частота преждевременных родов была ниже среди вакцинированных беременных. Важно отметить, что после вакцинации против COVID-19 не наблюдалось повышение частоты самопроизвольных абортов, что подтверждается данными из крупных национальных реестров.

Заключение

Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 во время беременности оказывает неоднозначное влияние на иммунную систему. Ввиду того что в большинстве наблюдений осложнения тяжелых форм инфицирования сопровождаются синдромом системного воспалительного ответа, в настоящее время важной является оценка уровня цитокинов. Изучение цитокинового профиля позволяет определить дисбаланс функциональной активности иммунокомпетентных клеток. В дальнейшем это поможет выявить прогностические критерии, влияющие на купирование инфекционного процесса при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и состояние плода.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — И.В. Сахаутдинова, И.С. Засядкин
Сбор и обработка материала — А.У. Хамадьянова
Написание текста — И.М. Таюпова
Редактирование — Т.П. Кулешова

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Participation of the authors:
Concept and design of the study — I.V. Sakhautdinova, I.S. Zasyadkin
Data collection and processing — A.U. Khamad'yanova
Text writing — I.M. Tayupova
Editing — T.P. Kuleshova

Authors declare lack of the conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Электронный ресурс]: сводная панель COVID-19. Дата обращения: 11.09.22. https://covid19.who.int/
2. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 2022;375:6585:1122-1127. https://doi.org/10.1126/science.abm8108
3. Wang Y, Shi L, Que J, Lu Q, Liu L, Lu Z, Xu Y, Liu J, Sun Y, Meng S, Yuan K, Ran M, Lu L, Bao Y, Shi J. The impact of quarantine on mental health status among general population in China during the COVID-19 pandemic. *Mol Psychiatry*. 2021;26:9:4813-4822. https://doi.org/10.1038/s41380-021-01019-y
4. Aghaeepour N, Ganio EA, Mcilwain D, Tsai AS, Tingle M, Van Gassen S, Gaudilliere DK, Baca Q, McNeil L, Okada R, Ghaemi MS, Furman D, Wong RJ, Winn VD, Druzin ML, El-Sayed YY, Quaintance C, Gibbs R, Darmstadt GL, Shaw GM, Stevenson DK, Tibshirani R, Nolan GP, Lewis DB, Angst MS, Gaudilliere B. An immune clock of human pregnancy. *Sci Immunol*. 2017;2:15:eaan2946. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aan2946
5. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:8:469-482. https://doi.org/10.1038/nri.2017.64
6. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226:2:177-186. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.054
7. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021;101:1:303-318. https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020
8. Gil-Etayo FJ, Suàrez-Fernández P, Cabrera-Marante O, Arroyo D, Garcinuño S, Naranjo L, Pleguezuelo DE, Allende LM, Mancebo E, Lalueza A, Díaz-Simón R, Paz-Artal E, Serrano A. T-Helper cell subset response is a determining factor in COVID-19 progression. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:624483. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.624483
9. Chen Z, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:9:529-536. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0402-6
10. Alberca RW, Pereira NZ, Oliveira L, Gozzi-Silva SC, Sato MN. Pregnancy, Viral Infection, and COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:1672. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01672
11. Pavel AB, Glickman JW, Michels JR, Kim-Schulze S, Miller RL, Guttman-Yassky E. Th2/Th1 cytokine imbalance is associated with higher COVID-19 risk mortality. *Front Genet*. 2021;12:706902. https://doi.org/10.3389/fgene.2021.706902
12. Hsieh W-C, Lai E-Y, Liu Y-T, Wang Y-F, Tzeng Y-S, Cui L, Lai Y-J, Huang H-C, Huang J-H, Ni H-C, Tsai D-Y, Liang J-J, Liao C-C, Lu Y-T, Jiang L, Liu M-T, Wang J-T, Chang S-Y, Chen C-Y, Tsai H-C, Chang Y-M, Wernig G, Li C-W, Lin K-I, Lin Y-L, Tsai H-K, Huang Y-T, Chen S-Y. NK cell receptor and ligand composition influences the clearance of SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2021;131:21:e146408. https://doi.org/10.1172/JCI146408
13. Lampé R, Kövér Á, Szűcs S, Pál L, Árnyas E, Ádány R, Póka R. Phagocytic index of neutrophil granulocytes and monocytes in healthy and preeclamptic pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2015;107:26-30. https://doi.org/10.1016/j.jri.2014.11.001
14. Siiteri PK, Febres F, Clemens LE, Chang RJ, Gondos B, Stites D. Progesterone and maintenance of pregnancy: is progesterone nature's immunosuppressant? *Ann New York Academy of Sciences*. 1977;286:384-397. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1977.tb29431.x
15. Hall OJ, Nachbagauer R, Vermillion MS, Fink AL, Phuong V, Krammer F, Klein SL. Progesterone-based Contraceptives reduce adaptive immune responses and protection against sequential influenza a virus infections. *J Virol*. 2017;91:8:e02160-16. https://doi.org/10.1128/JVI.02160-16
16. Wei R, Lai N, Zhao L, Zhang Z, Zhu X, Guo Q, Chu C, Fu X, Li X. Dendritic cells in pregnancy and pregnancy-associated diseases. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110921. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110921
17. Reizis B. Plasmacytoid dendritic cells. Development, regulation, and function. *Immunity*. 2019;50:1:37-50. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.12.027
18. Vanders RL, Gibson PG, Murphy VE, Wark PA. Plasmacytoid dendritic cells and CD8 T cells from pregnant women show altered phenotype and function following H1N1/09 infection. *J Infect Dis*. 2013;208:7:1062-1070. https://doi.org/10.1093/infdis/jit296
19. Lee JS, Shin EC. The type I interferon response in COVID-19: implications for treatment. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:10:585-586. https://doi.org/10.1038/s41577-020-00429-3
20. Khanmohammadi S, Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93:5:2735-2739. https://doi.org/10.1002/jmv.26826
21. Abu-Raya B, Michalski C, Sadarangani M, Lavoie PM. Maternal immunological adaptation during normal pregnancy. *Front Immunol*. 2020;11:575197. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.575197
22. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1221:1:80-87. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x
23. Richani K, Soto E, Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Nien JK, Edwin S, Kim YM, Hong JS, Mazor M. Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;17:4:239-245. https://doi.org/10.1080/14767050500072722

24. Derzsy Z, Prohászka Z, Rigó J Jr, Füst G, Molvarec A. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol*. 2010;47;7-8:1500-1506. https://doi.org/10.1016/j.molimm.2010.01.021
25. Java A, Apicelli AJ, Liszewski MK, Coler-Reilly A, Atkinson JP, Kim AH, Kulkarni HS. The complement system in COVID-19: friend and foe? *JCI Insight*. 2020;5:15:e140711. https://doi.org/10.1172/jci.insight.140711
26. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, Whitmore A, Heise MT, Baric RS. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *mBio*. 2018;9:5:e01753-18. https://doi.org/10.1128/mBio.01753-18
27. Fodil S, Annane D. Complement inhibition and COVID-19: The Story so far. *Immunotargets Ther*. 2021;10:273-284. https://doi.org/10.2147/ITT.S284830
28. Potere N, Batticciotto A, Vecchié A, Porreca E, Cappelli A, Abbate A, Dentali F, Bonaventura A. The role of IL-6 and IL-6 blockade in COVID-19. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17:6:601-618. https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1919086
29. Young BC, Stanic AK, Panda B, Rueda BR, Panda A. Longitudinal expression of Toll-like receptors on dendritic cells in uncomplicated pregnancy and postpartum. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210:5:445.e1-445.e4456. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.11.037
30. Patra R, Chandra Das N, Mukherjee S. Targeting human TLRs to combat COVID-19: A solution? *J Med Virol*. 2021;93:2:615-617. https://doi.org/10.1002/jmv.26387
31. Petes C, Odoardi N, Gee K. The Toll for trafficking: Toll-like receptor 7 delivery to the endosome. *Front Immunol*. 2017;8:1075. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01075
32. Moreno-Eutimio MA, López-Macías C, Pastelin-Palacios R. Bioinformatic analysis and identification of single-stranded RNA sequences recognized by TLR7/8 in the SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV genomes. *Microbes Infect*. 2020;22:4-5:226-229. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.04.009
33. Yazdanpanah F, Hamblin MR, Rezaei N. The immune system and COVID-19: Friend or foe? *Life Sci*. 2020;256:117900. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117900
34. Overton EE, Goffman D, Friedman AM. The Epidemiology of COVID-19 in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2022;65:1:110-122. https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000674
35. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, Woodworth KR, Nahabedian JF 3rd, Azziz-Baumgartner E, Gilboa SM, Meaney-Delman D. Update: Characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status — United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:44:1641-1647. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3
36. Badr DA, Mattern J, Carlin A, Cordier AG, Maillart E, El Hachem L, El Kenz H, Andronikof M, De Bels D, Damoisel C, Preseau T, Vignes D, Cannie MM, Vauloup-Fellous C, Fils JF, Benachi A, Jani JC, Vivanti AJ. Are clinical outcomes worse for pregnant women at ⩾20 weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223:5:764-768. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.045
37. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A, Coler B, Walker CL, Sheng JS, Al-Haddad B, McCartney SA, Kretzer NM, Resnick R, Barnhart N, Schulte V, Bergam B, Ma KK, Albright C, Larios V, Kelley L. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225:1:77.e1-77.e14. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.12.1221
38. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, Taylor HS, Tal R. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224:1:35-53.e3. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049
39. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2021;193:16:540-548. https://doi.org/10.1503/cmaj.202604
40. Pérez-López FR, Savirón-Cornudella R, Chedraui P, López-Baena MT, Pérez-Roncero G, Sanz-Arenal A, Narváez-Salazar M, Dieste-Pérez P, Tajada M. Obstetric and perinatal outcomes of pregnancies with COVID 19: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35:25:9742-9758. https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2051008
41. Adhikari EH, Moreno W, Zofkie AC, MacDonald L, McIntire DD, Collins RRJ, Spong CY. Pregnancy outcomes among women with and without severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection. *JAMA Netw Open*. 2020;3:11:e2029256. Published 2020 Nov 2. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.29256
42. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, Roggero P, Prefumo F, do Vale MS, Cardona-Perez JA, Maiz N, Cetin I, Savasi V, Deruelle P, Easter SR, Sichitiu J, Soto Conti CP, Ernawati E, Mhatre M, Teji JS, Papageorghiou AT. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2021;175:8:817-826. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1050
43. Charles CM, Osman NB, Arijama D, Matingane B, Sitoé T, Kenga D, Lorenzoni C, Luís E, de Carvalho Pacagnella R, Sacarlal J. Clinical and epidemiological aspects of SARS-CoV-2 infection among pregnant and postpartum women in Mozambique: a prospective cohort study. *Reprod Health*. 2022;19:1:164. https://doi.org/10.1186/s12978-022-01469-9
44. Angelidou A, Sullivan K, Melvin PR, Shui JE, Goldfarb IT, Bartolome R, Chaudhary N, Vaidya R, Culic I, Singh R, Yanni D, Patrizi S, Hudak ML, Parker MG, Belfort MB. Association of maternal perinatal SARS-CoV-2 infection with neonatal outcomes during the COVID-19 pandemic in Massachusetts. *JAMA Netw Open*. 2021;4:4:e217523. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.7523
45. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, Manuck TA, Miodovnik M, Sowles A, Clark K, Gyamfi-Bannerman C, Mendez-Figueroa H, Sehdev HM, Rouse DJ, Tita A, Bailit J, Costantine MM, Simhan HN, Macones GA. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2021;137:4:571-580. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004339
46. Katz D, Bateman BT, Kjaer K, Turner DP, Spence NZ, Habib AS, George RB, Toledano RD, Grant G, Madden HE, Butwick AJ, Lynde G, Minehart RD, Beilin Y, Houle TT, Sharpe EE, Kodali B, Bharadwaj S, Farber MK, Palanisamy A, Prabhu M, Gonzales NY, Landau R, Leffert L. The Society for obstetric anesthesia and perinatology coronavirus disease 2019 Registry: An analysis of outcomes among pregnant women delivering during the initial severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 outbreak in the United States. *Anesth Analg*. 2021;133:2:462-473. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005592
47. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, Taylor HS, Tal R. Vertical transmission of coronavirus dis-

ease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224:1:35-53.
https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049

48. Mullins E, Hudak ML, Banerjee J, Getzlaff T, Townson J, Barnette K, Playle R, Perry A, Bourne T, Lees CC. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57:4:573-581.
https://doi.org/10.1002/uog.23619
49. Dhir SK, Kumar J, Meena J, Kumar P. Clinical features and outcome of SARS-CoV-2 infection in neonates: A Systematic review. *J Trop Pediatr*. 2021;67:3:fmaa059.
https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa059
50. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, Basirjafari S, Mohammadi M, Rasmussen-Ivey C, Razizadeh MH, Nouri-Vaskeh M, Zarei M. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021;31:5:1-16.
https://doi.org/10.1002/rmv.2208
51. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, O'Brien P, Morris E, Draycott T, Thangaratinam S, Le Doare K, Ladhani S, von Dadelszen P, Magee L, Khalil A. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2021;9:6:759-772.
https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00079-6
52. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, O'Brien P, Morris E, Draycott T, Thangaratinam S, Doare KL, Ladhani S, von Dadelszen P, Magee L, Khalil A. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2021;9:6:e758.
https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00079-6
53. Prasad S, Kalafat E, Blakeway H, Townsend R, O'Brien P, Morris E, Draycott T, Thangaratinam S, Le Doare K, Ladhani S, von Dadelszen P, Magee LA, Heath P, Khalil A. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Commun*. 2022;13:1:2414.
https://doi.org/10.1038/s41467-022-30052-w
54. Kalafat E, Heath P, Prasad S, O Brien P, Khalil A. COVID-19 vaccination in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227:2:136-147.
https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.05.020
55. Shafiee A, Kohandel Gargari O, Teymouri Athar MM, Fathi H, Ghaemi M, Mozhgani SH. COVID-19 vaccination during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23:1:45.
https://doi.org/10.1186/s12884-023-05374-2

Поступила 08.02.2023
Received 08.02.2023
Принята к печати 13.03.2023
Accepted 13.03.2023