

УДК 618.3-06:616.921.5]-36.8:618.3/7:612.017 DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(45\).2020.21215](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(45).2020.21215)

ЖДАНОВИЧ О.І., КОЛОМІЙЧЕНКО Т.В.,  
ДЕРКАЧ А.Д., ДАНИЛОВА Ю.М., СІРЕНКО О.І.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м.Київ

## ПЕРИНАТАЛЬНІ АСПЕКТИ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ВАГІТНИХ ПІСЛЯ ГРИПУ ПЕРЕНЕСЕНОГО У РАННІХ ТЕРМІНАХ

**Метою дослідження** стало вивчення особливостей імунітету вагітних після перенесеного грипу у ранніх термінах гестації та оцінка перинатальних аспектів виявлених змін. **Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 120 жінок, що перехворіли на грип у I триместрі вагітності. Виділено 2 групи: основна – 68 пацієнток з плацентарною дисфункцією, група порівняння – 52 вагітні без ознак плацентарної недостатності. Цитотоксичність природних кілерів оцінювали за допомогою проточної цитометрії методом імуноферментного аналізу вивчено рівень цитокінів в периферичній крові. Проведена статистична обробка з використанням відношення шансів (ВШ). **Результати дослідження.** Для жінок з плацентарною недостатністю після грипу, перенесеного у ранніх термінах вагітності, характерно як підвищення, так і зниження НК-цитотоксичності, що підвищує ризик плацентарної недостатності у кілька разів (від 2,87 до 5,03 за ВШ залежно від того враховується один показник або їх комбінація). При цьому збільшення показників, яке свідчить про високий прозапальний потенціал та потенційно пошкоджуючий вплив НК-клітин, має вищу прогностичну цінність ніж зниження. Спостерігається розбалансованість цитокінового профілю, здебільшого в прозапальний бік. Найбільші значення ВШ демонструють зростання рівня ФНП більше 8 пг/мл (ВШ=4,17) та підвищення співвідношення про- та протизапальних цитокінів ІЛ-1/ІЛ-10 > 1,3 (ВШ = 3,44). Найчастіше плацентарна дисфункція асоціювалась з дистресом плода (76,5 %) та затримкою його росту (54,4 %), відмічена висока частота асфіксії при народженні (46,5 %). У половини (51,5 %) дітей спостерігались різні дизадаптаційні синдроми, найчастішими серед яких були неврологічні порушення (32,4 %) та дихальні розлади (27,9 %). **Висновки.** Надмірна запальна реакція у сукупності з підвищенням НК-цитотоксичності має пошкоджуючий вплив на ендотелій, а зниження імунних реакцій, обумовлює триваліший перебіг грипу та недостатній імунний контроль процесів інвазії трофобласту. Тобто, у вагітних після грипу, перенесеного у ранніх термінах, відмічені порушення імунної регуляції, які при сукупному впливі з можливими порушеннями гормональної регуляції, обумовлюють формування плацентарної дисфункції та високу частоту перинатальних ускладнень.

**Ключові слова:** вагітність, грип, плацентарна недостатність, перинатальні ускладнення, НК-цитотоксичність, цитокіни

Доведено, що грип у вагітної супроводжується підвищеним ризиком викидня, передчасних пологів, мертвонароджень, смертності новонароджених та низькою вагою при народженні [1, 2]. Повідомлення про грипоподібну хворобу при вагітності корелюють із п'ятикратним збільшенням перинатальної захворюваності та смертності [3, 4]. Такі наслідки пояснюються тяжкими респіраторними порушеннями у матері при грипі у III триместрі вагітності і розвитком фето-плацентарної недостатності (ФПН) внаслідок порушень гормональної регуляції та імунітету при захворюванні у I-II триместрі. Тобто, визначення механізмів, що сприяють цим процесам, є актуальною науковою проблемою [5].

Кінцевою точкою негативного впливу несприятливих процесів в організмі матері при захворюванні на грип є формування фетоплацентарної недостатності, основа якої порушення матково-плацентарного кровотоку [6]. Наразі ФПН, а саме недостатність інвазії цитотрофобласта в спіральні артерії, вважають, основною об'єднуючою патогенетичною ланкою так званих «великих акушерських синдромів», які обумовлюють високі показники материнської і перинатальної смертності.

Негативні наслідки для плода під час вагітності, найбільш імовірно, пов'язані з непрямим впливом експресії запалення цитокінів у матері та дисрегуляцією гормонів, що забезпечують нормальний процес гестації, і, як наслідок, розвиваються цир-

куляторні розлади, гіпоксичні стани плода і новонародженого [7].

Різними дослідниками показано, що цитокиновий шторм відіграє ключову роль у тяжких наслідках грипу, проте конкретні механізми залишаються не до кінця з'ясованими [8]. Особливого значення це набуває при вагітності, коли імунна система зазнає певної перебудови для створення оптимальних умов розвитку плода, такі зміни відбуваються завдяки гормональній регуляції, тому втручання у ці процеси вірусної інфекції може порушити нормальний розвиток та перебіг гестації.

Для грипу, особливо для високопатогенних штамів пандемічних вірусів, характерна парадоксальна властивість, з одного боку, прогресуюча в динаміці захворювання імуносупресія, а, з іншого, «цитокиновий шторм» – стрімке підвищення рівня прозапальних цитокинів в периферичній крові і уражених тканинах [9].

При зараженні вірусом грипу периферичні клітини НК в легенях є однією з перших ліній захисту [10]. Хоча окремі НК-клітини, стимульовані цитокинами або хімічними речовинами, зменшують активність при вагітності, є дані, що реакція НК-клітин на клітини, інфіковані грипом, посилюється під час вагітності [11]. Ця посилена чутливість може бути одним з факторів пошкодження легенів, що було підтверджено в експерименті [12]. Littauer EQ зі співавторами висловили припущення, що вроджені імунні реакції відіграють певну роль у ініціюванні ускладнень вагітності, таких як передчасні пологи та мертвонародження після інфікування вірусом грипу [13]. Думка про те, що посилена реакція на НК-клітини може викликати ускладнення у вагітних жінок, узгоджується з результатами досліджень, які показали важливу роль гіперзапальних реакцій у тяжких наслідках грипу [14].

Переважає більшість дослідників проблеми «грип і вагітність» зосереджуються саме на веденні вагітності при тяжкому перебігу грипу або викликаних грипом пневмоніях, що загрожують материнською смертністю і стосуються грипу, перенесеного у III триместрі вагітності. Особливості ж вагітності та стану плода після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності лишаються поза увагою, не розроблено також рекомендацій по веденню вагітності цієї категорії жінок.

**МЕТОЮ** дослідження стало вивчення особливостей імунітету вагітних після перенесеного гри-

пу у ранніх термінах гестації та оцінка перинатальних аспектів виявлених змін.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 120 жінок, що перехворіли на грип у I триместрі вагітності (жінки, у яких стався викидень на тлі грипу, не включались в дослідження). У 102 грип був підтверджений експрес-тестами або лабораторно, у 18 діагноз виставлявся клінічно. Для підтвердження використовували експрес-тести у (63 випадки), імуноферментний аналіз (15 випадків), ПЛР (24 випадків). 50 жінок з вагітність яких не була ускладнена грипом чи іншими гострими респіраторно-вірусними інфекціями (контрольна група).

Подальше спостереження за жінками (проспективне дослідження) показало, що у 68 (56,7 %) спостерігались ознаки фето-плацентарної дисфункції у різних термінах вагітності, для подальшого аналізу виділено 2 групи: основна – 68 пацієнток з фето-плацентарною дисфункцією, група порівняння – 52 вагітні без ознак фето-плацентарної недостатності.

Дослідження показників імунітету в крові жінок проводили в 12-14 тижнів вагітності.

Цитотоксичність природних кілерів оцінювали за допомогою проточної цитометрії, використовували проточний цитометр FACSCan (Becton Dickinson). Клітини мішені лінії K562 мітили флуоресцентною міткою CFDA (карбокси-2,7-дихлорофлуоресцеїн діацетат) Mol Probes (США). Ефектори (мононуклеарні клітини периферичної крові) виділяли на градієнті щільності Histopaque1077 ("Sigma", США). Клітини мішені інкубували з ефекторами у співвідношеннях 1/5 5 1/10 1/20 4 години в RPMI-1640 с 10 % бичачою сироваткою в інкубаторі при 37 °С з 5 % CO<sub>2</sub> ("Revco", Швейцарія). Після цього мертві (пермеабілізовані) клітини мітили пропідієм йодистим PI ("Sigma", США), в результаті підраховували лізис для кожного співвідношення ефектор/мішень. % цитотоксичності = % мічених PI (червона флуоресценція) / на кількість мішеней, мічених CFDA (зелена флуоресценція). Використовували два показники цитотоксичності природних кілерів (НК) у співвідношенні клітина мішень - клітина ефектор 1:10 та 1:20. НК лізис 1:10 >30 %; НК лізис 1:20 >40 %.

З використанням тест систем ТОВ «Вектор -

Бест Україна» методом імуноферментного аналізу вивчено рівень цитокінів в периферичній крові: інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-2 (IL-2), інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-8 (IL-8), інтерлейкін-10 (IL-10), фактор некрозу пухлин (ФНП).

Методи описової статистики кількісних змінних включали міри центральної тенденції – медіану (Med), інтерквартильний розмах [LQ; UQ]. Категоріальні змінні представлені як абсолютне число випадків у групі та частота у відсотках – n (%). Тестування відмінностей між незалежними вибірками в разі кількісних змінних здійснювали за допомогою рангового критерію Манна-Уїтні, а в разі категоріальних змінних – за допомогою точ-

ного критерію Фішера. При проведенні статистичного аналізу розраховували рівень значущості (p), критичним вважали рівень 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження НК-цитотоксичності показало що у вагітних після перенесеного грипу, у яких пізніше розвинулась плацентарна дисфункція, медіанні значення обох показників (лізис 1:10 та 1:20) були достовірно вищими відносно показників контрольної групи (p<0,05), а НК лізис 1:20 вище і відносно групи порівняння (табл. 1).

Таблиця 1.

Показники НК-цитотоксичності, Med [LQ; UQ]

Показник НК-цитотоксичності, %	Група обстежених		
	Основна група, n = 68	Група порівняння, n = 52	Контрольна група, n = 50
НК лізис 1:10	24 [12; 28]*	18 [16; 24]	16 [14; 22]
НК лізис 1:20	33 [25; 38]* #	26 [20; 32]	24 [21; 30]

Примітка. \* - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи (p<0,05).

# - різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння (p<0,05).

Показник НК-цитотоксичності є одночасно функцією від НК-активності. загальної частки НК-клітин та збагаченням зразка мононуклеарів моноцитами, позитивно корелює з рівнем експресії CD69 на НК після сумісної інкубації [Донской гіпо- та гіпер-]. Як гіпо- так і гіпер-цитотоксичність НК-клітин, яка свідчать про порушення регуляції імунітету, можуть обумовлювати більш тяжкі прояви грипу, порушення процесів плацентарної у ранніх термінах вагітності та плацентарну дисфункцію при подальшому розвитку гестації. Для підтвердження ролі НК-цитотоксичності у виникненні плацентарної дисфункції розрахову-

вали відношення шансів за показниками НК-цитотоксичності (табл. 2). З даних таблиці видно, що як зниження, так і збільшення НК-цитотоксичності підвищує ризик плацентарної недостатності у кілька разів (від 2,87 до 5,03 за ВШ залежно від того враховується один показник або їх комбінація). При цьому збільшення показників відносно норми, яке свідчить про високий прозапальний потенціал та потенційно пошкоджуючий вплив НК-клітин, має дещо вищу прогностичну цінність ніж зниження. Найбільше прогностичне значення має фактор «відхилення від норми обох показників» (ВШ=5,03, 95% ДІ 1,38-18,32, p<0,05).

Таблиця 2.

Оцінка ролі НК-цитотоксичності у виникненні плацентарної дисфункції

Показник НК-цитотоксичності (фактор ризику)	Основна група, n = 68		Група порівняння, n = 52		ВШ	95 % ДІ
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		
НК лізис 1:10						
зниження (< 10)	7	10,2	2	3,8	2,87	0,57-14,43
норма	48	70,6*	47	90,4	0,26#	0,09-074
збільшення (> 30)	13	19,1*	3	5,8	3,86#	1,04-14,35

НК лізис 1:20						
зниження (< 15)	10	16,6*	2	3,8	4,31	0,90-20,61
норма	43	63,2*	46		0,22#	0,08-0,6
збільшення (> 40)	15	22,1*	4	7,7	3,40#	1,05-10,94
Одночасна зміна обох показників						
зниження	6	8,8*	1	1,9	4,93	0,58-42,34
норма або зміна одного показника	52	76,5*	49	94,2	0,20#	0,06-0,73
збільшення	10	14,7*	2	3,8	4,3	0,9-20,21
Зміна хоча б одного показника						
зниження	11	16,1*	3	5,8	3,15	0,83-11,95
норма	39	57,4*	44	84,6	0,25#	0,1-0,60
збільшення	18	26,5*	5	9,6	4,34#	1,47-12,75
Відхилення від норми обох показників	16	23,5*	3	5,8	5,03#	1,38-18,32
Відхилення від норми хоча б одного показника	29	42,6*	8	15,4	4,1#	1,67-10,0

Примітка: \* - різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

#- достовірність ВШ ( $p < 0,05$ )

За нашими даними у вагітних після нещодавно перенесеного грипу виявлена тенденція до зростання всіх досліджуваних цитокінів відносно показників пацієток, що не хворіли на грип протягом даної вагітності, що може бути залишковими наслідками «цитокінового шторму» (табл. 3). При цьому показники групи порівняння достовірно не відрізнялись від значень жінок контрольної групи, а у основній групі виявлено достовірне підвищення прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП, яке не було збалансоване відповідним зростанням протизапального цитокіну ІЛ-10. Достовірно під-

вищені рівні відносно групи порівняння виявлено за показниками ІЛ-1 (8,1 [5,6; 9,5] проти 8,1 [5,6; 9,5],  $p < 0,05$ ) та ІЛ-8 (78,3 [48,8; 87,6] проти 61,7 [49,3; 69,2],  $p < 0,05$ ). На незбалансованість цитокінового профілю вказує достовірне зростання співвідношення прозапального цитокіну ІЛ-1 до протизапального ІЛ-10 (1,34 [1,16; 2,2] проти 1,11 [0,86; 1,43] та 0,93 [0,57; 1,12] у пацієток групи порівняння та контрольної групи відповідно,  $p < 0,05$ ), яке у чверті пацієток основної групи було вище 2,2.

Таблиця 3.

### Показники цитокінового профілю, Med [LQ; UQ]

Показник, пг/мл	Група обстежених		
	Основна група, n = 68	Група порівняння, n = 52	Контрольна група, n = 50
ІЛ-1	8,1 [5,6; 9,5]*	6,3 [4,8; 7,4]	4,4 [3,7; 4,8]
ІЛ-2	11,6 [6,1; 12,5]	8,7 [6,3; 9,8]	7,4 [6,5; 8,2]
ІЛ-6	9,8 [6,4; 11,8]*	8,1 [6,0; 9,3]	6,1 [4,8; 6,7]
ІЛ-8	78,3 [48,8; 87,6]* #	61,7 [49,3; 69,2]	53,4 [42,1; 58,4]
ФНП	9,7 [6,2; 12,4]*	7,6 [6,6; 8,3]	6,2 [5,4; 7,1]
ІЛ-10	6,5 [3,6; 9,1]	5,7 [4,4; 7,5]	5,3 [4,8; 7,2]
ІЛ-1/ІЛ-10	1,34 [1,16; 2,2]* #	1,11 [0,86; 1,43]	0,93 [0,57; 1,12]

Примітки: \* - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

# - різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

ІЛ-10 може мати імуносупресивну дію відносно активації НК-клітин, яка також наявна у більшості

пацієток після грипу з плацентарною дисфункцією, і є цитотоксичним регулятором надмірної інвазії

трофобластів. Також, ІЛ 10 у сукупності з іншими факторами, зокрема гормонами та ростовими факторами, контролює диференціювання макрофагів [6].

Враховуючи широкий розмах інтерквартиль-

ного інтервалу досліджуваних показників (особливо у основній групі) ми проаналізували розподіл жінок у групах за зниженням або зростанням показників (табл. 4).

Таблиця 4.

**Частка жінок по групах зі зниженим або збільшеним рівнем показників цитокінового профілю, абс.ч. (%)**

Фактор, пг/мл	Група обстежених						ВШ за плацентарною дисфункцією, 95 % ДІ		
	Основна група, n = 68		Група порівняння, n = 52		Контрольна група, n = 50				
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	ВШ	95 % ДІ	
ІЛ-1 < 3,	12	17,6	5	9,6	7	14,0	2,01	0,66	6,13
> 5	53	77,9*#	32	61,5*	6	12,0	2,21	0,99	4,92
ІЛ-2 < 5	10	14,7	4	7,7	5	10,0	2,07	0,61	7,01
> 10	19	27,9*	11	21,2*	2	4,0	1,45	0,62	3,38
ІЛ-6 < 4	10	14,7	4	7,7	5	10,0	2,07	0,61	7,01
> 7	41	60,3*	28	53,8*	10	20,0	1,30	0,63	2,70
ІЛ-8 < 40	14	20,6	8	15,4	11	22,0	1,43	0,55	3,71
> 60	46	67,6*#	27	51,9*	8	16,0	1,94	0,92	4,08
ФНП < 5	13	19,1	8	15,4	10	20,0	1,30	0,49	3,42
> 8	48	70,6*#	19	36,5*	4	8,0	4,17^	1,93	8,99
ІЛ-10 < 3	14	20,6*#	5	9,6	3	6,0	2,44	0,82	7,27
> 8	19	27,9*	10	19,2	7	14,0	1,63	0,68	3,89
ІЛ-1/ ІЛ-10>1,3	38	55,9*#	14	26,9*	2	4,0	3,44^	1,58	7,48

Примітка. \* - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи (p<0,05);

# - різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння (p<0,05);

^ - достовірність ВШ (p<0,05).

Виявилось, що серед жінок після грипу, була значно вища частка з підвищенням показників, проте якщо у жінок групи порівняння спостерігалась тенденція до зменшення долі жінок зі зниженням показників відносно контролю, то в основній групі вона навіть дещо зростала. У основній групі відносно групи порівняння достовірно більша частка вагітних з підвищенням ІЛ-8 (67,6 % проти 51,9 %, p<0,05) та ФНП (70,6 % проти 36,5 %) і зниженням ІЛ-10 (20,6 % проти 9,6 %, p<0,05). Розрахунок ВШ для показав, що найбільші значення ВШ, вони ж і достовірні, отримані для зростання рівня ФНП більше 8 пг/мл (ВШ=4,17) та підвищення співвідношення про- та протизапальних цитокінів ІЛ-1/ІЛ-10>1,3, що свідчить про важливу роль у розвитку плацентарної дисфункції після грипу саме незбалансованості імунітету зі зрушенням у прозапальний бік.

Отже, встановлена розбалансованість цитокінового профілю у вагітних I триместру після пе-

ренесеного нещодавно грипу, здебільшого в прозапальний бік, що можливо обумовлено затуханням «цитокінового шторму». Проте у частини жінок виявляються зниження рівня цитокінів, що можливо вказує на надмірний їх спад після «вибухового» зростання або, навпаки, відсутність пікових зростань при гострій фазі грипу, що також вказує на недостатність імунної регуляції. Всі ці процеси більш виражені у жінок, яким пізніше була діагностовано плацентарна дисфункція. Можна припустити, що надмірна запальна реакція у сукупності з підвищенням НК-цитотоксичності, має пошкоджуючий вплив на ендотелій, а зниження імунних реакцій, обумовлює триваліший перебіг грипу та недостатній імунний контроль процесів інвазії трофобласту.

Тобто, у вагітних після грипу, перенесеного у ранніх термінах, відмічені порушення імунної регуляції, які при сукупному впливі з можливими

порушеннями гормональної регуляції, обумовлюють формування плацентарної дисфункції. Подібні результати отримані і в експериментах [13], якими на моделі вагітності у мишей показано, що вірус грипу руйнує взаємопов'язані цитокинові та гормональні сигнальні шляхи, які реагують на респіраторні патогени.

В основі переважної більшості перинатальних

порушень лежить саме плацентарна недостатність. Плацентарна дисфункція у жінок, що перехворіли на грип у ранніх термінах гестації, обумовила суттєво вищу частоту перинатальних ускладнень (табл. 5). Найчастіше плацентарна дисфункція асоціювалась з дистресом плода (76,5 % проти 13,5 %,  $p < 0,05$ ) та затримкою його росту 54,4 % проти 3,8 %,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.

**Перинатальні порушення після грипу перенесеного на ранніх термінах вагітності, абс.ч. (%)**

Показник	Група обстежених					
	Основна група, n = 68		Група порівняння, n = 52		Контрольна група, n = 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Дистрес плода	52	76,5*#	7	13,5	4	8,0
ЗРП	37	54,4*#	2	3,8	2	4,0
Дистрес плода в пологах	33	48,5*#	5	9,6	4	8,0
Асфіксія при народженні	31	46,5*#	10	19,2	4	8,0
Недоношеність	12	17,6*#	2	3,8	1	2,0
Гіпотрофія	15	22,1*#	3	5,8	3	6,0
Втрата маси тіла більше 10%	14	20,6*#	2	3,8	1	2,0
Порушення періоду адаптації:	35	51,5*#	8	15,4	4	8,0
СДР;	19	27,9*#	4	7,7	1	2,0
неврологічні порушення;	22	32,4*#	6	11,5	3	6,0
гіпоглікемічний синдром;	5	7,4	1	1,9	1	2,0
гастроінтестинальний синдром;	17	25,0*#	5	9,6	3	6,0
порушення терморегуляції;	5	7,4	2	3,8	1	2,0
жовтяниця;	18	26,5*	8	15,4	1	8,0
геморагічний синдром	8	11,8*	3	5,8	1	2,0

Примітки: \* - різниця достовірна щодо показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

# - різниця достовірна щодо показника групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Плацентарна дисфункція у матері, дистрес плода, недоношеність (17,6 %) та гіпотрофія (22,1 %) обумовили високу частоту асфіксії при народженні (46,5 % проти 19,2 %,  $p < 0,05$ ), причому тяжка асфіксія діагностувалась у 2 рази частіше. У половини (51,5 %) дітей від матерів основної групи спостерігались різні дизадаптаційні синдроми, найчастішими серед яких були неврологічні порушення (32,4 % проти 11,5 %,  $p < 0,05$ ), дихальні розлади (27,9 % проти 7,7 %,  $p < 0,05$ ), що у 3 (4,4 %) дітей було обумовлено вродженою пневмонією, що виникла на тлі загострення хронічної інфекційної патології у матері.

## ВИСНОВКИ

Для жінок з плацентарною недостатністю після

грипу, перенесеного у ранніх термінах вагітності, характерно як підвищення, так і зниження НК-цитотоксичності, що підвищує ризик плацентарної недостатності у кілька разів (від 2,87 до 5,03 за ВШ залежно від того враховується один показник або їх комбінація). При цьому збільшення показників, яке свідчить про високий прозапальний потенціал та потенційно пошкоджуючий вплив НК-клітин, має дещо вищу прогностичну цінність ніж зниження.

Спостерігається також розбалансованість цитокинового профілю, здебільшого в прозапальний бік, що можливо обумовлено затуханням «цитокинового шторму». Проте у частини жінок виявляються зниження рівня цитокинів, що можливо вказує на надмірний їх спад після «вибухового» зростання або, навпаки, відсутність пікових

зростає при гострій фазі грипу, що вказує на недостатність імунної регуляції. Найбільші значення ВШ, вони ж і достовірні, демонструють зростання рівня ФНП більше 8 пг/мл (ВШ=4,17) та підвищення співвідношення про- та протизапальних цитокінів ІЛ-1/ІЛ-10 > 1,3 (ВШ = 3,44), що свідчить про важливу роль у розвитку плацентарної дисфункції після грипу саме незбалансованості імунітету зі зрушенням у прозапальний бік.

Надмірна запальна реакція у сукупності з підвищенням НК-цитотоксичності, має пошкоджуючий вплив на ендотелій, а зниження імунних реакцій, обумовлює триваліший перебіг грипу та недостатній імунний контроль процесів інвазії трофобласту. Тобто, у вагітних після грипу, перенесеного у ранніх термінах, відмічені порушення імунної регуляції, які при сукупному впливі з можливими порушеннями гормональної регуляції, обумовлює формування плацентарної дисфункції та суттєву частоту перинатальних ускладнень.

## ЛІТЕРАТУРА

- Cantu J, Tita AT. Management of influenza in pregnancy . Am J Perinatol. 2013, 30 :99–103. 10.1055/s-0032-1331033
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants . Am J Obstet Gynecol. 2012, 207: S3–8. 10.1016/j.ajog.2012.06.068
- Memoli MJ, Harvey H, Morens DM, Taubenberger JK. Influenza in pregnancy. Influenza Other Respir Viruses. 2013, 7 :1033–9. 10.1111/irv.12055
- Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Ukoss Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study . BMJ 2011, 342 :d3214. 10.1136/bmj.d3214
- Le Gars M, Seiler C, Kay AW, et al. Pregnancy-Induced Alterations in NK Cell Phenotype and Function. Front Immunol. 2019;10:2469. Published 2019 Oct 23. doi:10.3389/fimmu.2019.02469
- Киселёв, О.И. Итоги пандемии гриппа 2009/11: Беременность, иммуносупрессия, грипп и плацентарная экспрессия эндогенных ретровирусов / О.И. Киселёв. - Санкт-Петербург:Росток, 2014.-С. 311-320
- Шпак І.В. Вплив грипової інфекції у вагітних на стан матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку. Світ медицини та біології. 2013. - № 3. - С.141-144..
- Oldstone MB, Rosen H. Cytokine storm plays a direct role in the morbidity and mortality from influenza virus infection and is chemically treatable with a single sphingosine-1-phosphate agonist molecule. Curr Top Microbiol Immunol. 2014;378:129-147. doi:10.1007/978-3-319-05879-5\_6
- Киселёв, О.И. Иммуносупрессия при беременности и риски при вирусных инфекциях / О.И. Киселёв // Украинский биохимический журнал. – 2013. – Т. 85, № 6. – С. 53-74.
- Carlin LE, Hemann EA, Zacharias ZR, Heusel JW, Legge KL. Natural killer cell recruitment to the lung during influenza A virus infection is dependent on CXCR3, CCR5, and virus exposure dose. Front Immunol. 2018, 9:781. 10.3389/fimmu.2018.00781
- Kay AW, Fukuyama J, Aziz N, Dekker CL, Mackey S, Swan GE, et al. . Enhanced natural killer-cell and T-cell responses to influenza A virus during pregnancy. Proc Natl Acad Sci USA. 2014, 111:14506–11.
- Kim HM, Kang YM, Song BM, Kim HS, Seo SH. The 2009 pandemic H1N1 influenza virus is more pathogenic in pregnant mice than seasonal H1N1 influenza virus. Viral Immunol. 2012, 25:402–10. 10.1089/vim.2012.0007
- Littauer EQ, Esser ES, Antao OQ, Vassilieva EV, Compans RW, Skountzou I. H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation. PLo S Pathog. 2017 13(11):e1006757. doi: 10.1371/journal.ppat.1006757.
- de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJD, Chau TNB, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. Nat Med. 2006, 12:1203–7. 10.1038/nm1477
- Донської Б. В. Вплив акцентованої гіпо- та гіперактивності НК-лімфоцитів на імплантацію ембріонів / Б. В. Донської, В. П. Чернишов, В. Ю. Сіренко, Г. В. Стрелко, Д. В. Осипчук // Фізіологічний журнал. - 2014. - Т. 60, № 1. - С. 56-63.

## REFERENCES

- Cantu J, Tita AT. Management of influenza in pregnancy . Am J Perinatol. 2013, 30 :99–103. 10.1055/s-0032-1331033
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants . Am J Obstet Gynecol. 2012, 207: S3–8. 10.1016/j.ajog.2012.06.068
- Memoli MJ, Harvey H, Morens DM, Taubenberger JK. Influenza in pregnancy. Influenza Other Respir Viruses. 2013, 7 :1033–9. 10.1111/irv.12055
- Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Ukoss Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study . BMJ 2011, 342 :d3214. 10.1136/bmj.d3214
- Le Gars M, Seiler C, Kay AW, et al. Pregnancy-Induced Alterations in NK Cell Phenotype and Function. Front Immunol. 2019;10:2469. Published 2019 Oct 23. doi:10.3389/fimmu.2019.02469
- Kiselev O I Results of the 2009/11 influenza pandemic: Pregnancy, immunosuppression, influenza, and placental expression of endogenous retroviruses. - Sankt-Peterburg: Rostok, 2014. - С. 311-320 (in Russian).
- Shpak I.V. Influence of influenza infection in pregnant women on the state of uteroplacental and fetal-placental blood flow. SvIt meditsini ta biologiyi. 2013. - № 3. - С.141-144 (in Ukrainian).
- Oldstone MB, Rosen H. Cytokine storm plays a direct role in the morbidity and mortality from influenza virus infection and is chemically treatable with a single sphingosine-1-phosphate agonist molecule. Curr Top Microbiol Immunol. 2014;378:129-147. doi:10.1007/978-3-319-05879-5\_6
- Kiselev O I Immunosuppression in pregnancy and risks of viral infections. Ukrainskiy biokhimicheskiy zhurnal; 2013, 85 (6) 53-74 (in Russian).
- Carlin LE, Hemann EA, Zacharias ZR, Heusel JW, Legge KL. Natural killer cell recruitment to the lung during influenza A virus infection is dependent on CXCR3, CCR5, and virus exposure dose. Front Immunol. 2018, 9:781. 10.3389/fimmu.2018.00781
- Kay AW, Fukuyama J, Aziz N, Dekker CL, Mackey S, Swan GE, et al. . Enhanced natural killer-cell and T-cell responses to influenza A virus during pregnancy. Proc Natl Acad Sci USA. 2014, 111:14506–11.
- Kim HM, Kang YM, Song BM, Kim HS, Seo SH. The 2009 pandemic H1N1 influenza virus is more pathogenic in pregnant mice than seasonal H1N1 influenza virus. Viral Immunol. 2012, 25:402–10. 10.1089/vim.2012.0007
- Littauer EQ, Esser ES, Antao OQ, Vassilieva EV, Compans RW, Skountzou I. H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation. PLo S Pathog. 2017 13(11):e1006757. doi: 10.1371/journal.ppat.1006757.
- de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJD, Chau TNB, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1)

is associated with high viral load and hypercytokinemia. Nat Med. 2006, 12:1203–7. 10.1038/nm1477

15. Donskoi B.V., Chernyshov V. P., Sirenko V.Iu., Strelko H.V., Osypchuk D.V. Influence of accentuated hypo- and hyperactivity of NK-lymphocytes on embryo implantation. Fiziolohichniy zhurnal; 2014, 60 (1): 56-63 (in Ukrainian).

## РЕЗЮМЕ

### ПЕРИНАТАЛЬНОЙ АСПЕКТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ ГРИППА ПЕРЕНЕСЕННОГО В РАННИЕ СРОКИ

ЖДАНОВИЧ А.И.,  
КОЛОМИЙЧЕНКО Т.В., ДЕРКАЧ А.Д.,  
ДАНИЛОВА Ю.Н., СИРЕНКО О.И.

**Целью** исследования стало изучение особенностей иммунитета беременных после перенесенного гриппа на ранних сроках гестации и оценка перинатальных аспектов выявленных изменений. **Материалы и методы исследования.** Обследовано 120 женщин, переболевших гриппом в I триместре беременности. Выделены 2 группы: основная - 68 пациенток с плацентарной дисфункцией, группа сравнения - 52 беременные без признаков плацентарной недостаточности. Цитотоксичность естественных киллеров оценивали с помощью проточной цитометрии. Методом иммуноферментного анализа изучен уровень цитокинов в периферической крови. Проведена статистическая обработка с использованием отношения шансов (ОШ). **Результаты исследования.** Для женщин с плацентарной недостаточностью после гриппа, перенесенного в ранних сроках беременности, характерно как рост, так и снижение НК-цитотоксичности, что повышает риск плацентарной недостаточности в несколько раз (от 2,87 до 5,03 по ОШ для каждого показателя или их комбинации). Увеличение показателей, которое свидетельствует о высоком провоспалительном потенциале и повреждающем влиянии НК-клеток, имеет более высокую прогностическую ценность, чем снижение. Наблюдается разбалансированность цитокинового профиля, преимущественно в провоспалительную сторону. Наибольшие значения ОШ демонстрируют рост уровня ФНО более 8 пг / мл (ОШ = 4,17) и повышение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов ИЛ-1 / ИЛ-10 > 1,3 (ОШ = 3,44). Чаще всего плацентарная дисфункция ассоциировалась с дистрессом плода (76,5%) и задержкой его роста (54,4%), отмечена высокая частота асфиксий при рождении (46,5%). У половины (51,5%) детей наблюдались различные синдромы дизадаптации, чаще всего отмечены неврологические нарушения (32,4%) и дыхательные расстройства (27,9%). **Выводы.** Чрезмерная воспалительная реакция в совокупности с повышением НК-цитотоксичности, имеет повреждающее влияние на эндотелий, а снижение иммунных реакций, обуславливает длительное течение гриппа и недостаточный иммунный контроль процессов инвазии трофобласта. У беременных после гриппа, перенесенного в ранних сроках, отмечены нарушения иммунной регуляции, которые при совокупном воздействии с возможными нарушениями гормональной

регуляции, обуславливают формирование плацентарной дисфункции и высокую частоту перинатальных осложнений.

**Ключевые слова:** беременность, грипп, плацентарная недостаточность, перинатальные осложнения, НК-цитотоксичность, цитокины

## SUMMARY

### PERINATAL ASPECTS OF IMMUNOLOGICAL DISTURBANCES IN PREGNANT WOMEN AFTER INFLUENZA TRANSFERRED IN THE EARLY TIME

ZHDANOVYCH A.I.,  
KOLOMIICHENKO T.V., DERKACH A.D.,  
DANYLOVA I.N., SIRENKO O.I.

**The aim** of the study was to study the characteristics of the immunity of pregnant women after suffering from influenza in the early stages of gestation and to assess the perinatal aspects of the revealed changes. **Materials and research methods.** We examined 120 women who had had flu in the first trimester of pregnancy. Two groups were identified: the main group - 68 patients with placental dysfunction, the comparison group - 52 pregnant women without signs of placental insufficiency. Natural killer cell cytotoxicity was assessed using flow cytometry. The level of cytokines in the peripheral blood has been studied by enzyme immunoassay. Statistical processing was carried out using the odds ratio (OR). **Research results.** For women with placental insufficiency after influenza transferred in early pregnancy, both an increase and a decrease in NK cytotoxicity are characteristic, which increases the risk of placental insufficiency several times (from 2.87 to 5.03 by OR for each indicator or their combination). The increase in indicators, which indicates a high pro-inflammatory potential and the damaging effect of NK cells, has a higher predictive value than a decrease. There is an imbalance in the cytokine profile, mainly in the pro-inflammatory direction. The highest OR values show an increase in TNF levels over 8 pg / ml (OR = 4.17) and an increase in the ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines IL-1 / IL-10 > 1.3 (OR = 3.44). Most often, placental dysfunction was associated with fetal distress (76.5%) and delayed growth (54.4%); there was a high incidence of asphyxia at birth (46.5%). In half (51.5%) of the children, various syndromes of dysadaptation were observed, most often neurological disorders (32.4%) and respiratory disorders (27.9%) were observed. **Conclusions.** Excessive inflammatory reaction, combined with an increase in NK-cytotoxicity, has a damaging effect on the endothelium, and a decrease in immune responses, causes a prolonged course of influenza and insufficient immune control of the trophoblast invasion processes. Immune regulation disorders were noted in pregnant women after the early influenza infection, which, when combined with possible hormonal dysfunctions, lead to the formation of placental dysfunction and a high frequency of perinatal complications.

**Key words:** pregnancy, influenza, placental insufficiency, perinatal complications, NK cytotoxicity, cytokines