

©Ю. Б. Якимчук <https://orcid.org/0000-0002-3905-1310>

©А. В. Бойчук <https://orcid.org/0000-0002-2191-0383>

©О. М. Якимчук <https://orcid.org/0000-0002-6369-042X>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
Тернопіль, Україна

ЗМІНИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ВАГІТНИХ ІЗ ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ

РЕЗЮМЕ. Впродовж останніх років світ сколихнула небачена досі пандемія вірусу SARS-CoV-2. Ріст ускладнень, які супроводжували постковідний синдром, на фоні вагітності формували проблеми у матково-плодовому комплексі вагітних та імунній системі.

Мета – вивчити особливості імунної системи у вагітних з постковідним синдромом.

Матеріал і методи. Обстежено 60 вагітних (основна група), які перенесли COVID-19, підтверджений методом ПЛР, протягом вагітності із плацентарною недостатністю з синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку плода (СЗРП) II–III ступенів (2 група – 30 жінок) та з плацентарною недостатністю без СЗРП (1 група – 30 жінок) у терміні 32–34 тижні вагітності. Контрольну групу склали 30 жінок із неускладненим перебігом вагітності. Жінки з тяжкою екстрагенітальною патологією, імунними конфліктами та гестозом були виключені з дослідження. Концентрацію лейкоцитів, лімфоцитів, CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ визначали в 32–34 тижні вагітності методом імунофлуоресценції лімфоцитів крові (НВЛ «Гранум» (Харків)). Статистичний аналіз проведено за допомогою програми «Statistica» (StatSoft Inc., США).

Результати. В I групі досліджуваній показник становив 116,67 % ($6,3 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$) від контролю ($p > 0,05$), в II групі рівень лейкоцитів був $6,8 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$, 125,93 % у порівнянні з контрольною групою ($p > 0,05$). Середній рівень лімфоцитів у контрольній групі становив $1,7 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$, в I групі – $1,60 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ (94,12 %), а в II групі – $1,58 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ (92,94 %), що було незначно знижено, порівняно з контрольною групою. Зниження рівня Т-лімфоцитів не було статистично значущим ($p > 0,05$), але мало тенденцію до зниження у порівнянні з контрольною групою. Рівень Т-хелперів у I групі становив 86,21 % від контролю, а в II групі – 69,23 %, що достовірно нижче, порівняно з показниками контрольної групи. Порівняння з контрольною групою показало статистично значущі зміни ($p < 0,05$) в рівнях Т-супресорів/кілерів в I та II групах, де цей показник був вищим у I групі в 1,64, а в II групі в 2,10 рази.

Висновки. Серед клітинної ланки імунітету у вагітних з постковідним синдромом та плацентарною недостатністю, затримкою росту плода значущі зміни спостерігалися в рівнях Т-хелперів (CD4+) та В-клітин (CD22+), де в I та II групах рівні показників були нижчими, порівняно з контрольною групою, тоді як рівні Т-супресорів/кілерів (CD8+) в I та II групах були достовірно вищими, що може вказувати на суттєві зміни в імунній відповіді на постковідний синдром у вагітних в III триместрі. Для лейкоцитів, лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD3+) та співвідношення CD4/CD8 не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: клітинна ланка імунітету; постковідний синдром; вагітність.

Вступ. Впродовж останніх років світ сколихнула небачена досі пандемія вірусу SARS-CoV-2. Ріст ускладнень, які супроводжували постковідний синдром, переважно був прив'язаний до судинних ускладнень, таких як малі і великі тромбози, гіпертонічна хвороба, ендокринні проблеми (погіршення перебігу вже існуючого цукрового діабету чи поява вперше виявленого цукрового діабету першого чи другого типу, та інші прояви ендотеліальної дисфункції).

Особливої уваги заслуговувала категорія хворих вагітних, у яких від коронавірусної інфекції страждала не лише мама, а й плід. Звичайно, тяжкість захворювання та термін вагітності, при якому вірус проявляв свою токсичну дію, теж мали значення. Оскільки загальноновизнаним фактом є тропність вірусу SARS-CoV-2 до внутрішньої вистилки ендотеліальних клітин, стає зрозумілим форму-

вання проблем у матково-плодовому комплексі вагітних з постковідним синдромом. Ендотелій плацентарних судин реагує на імунологічні реакції, спричинені коронавірусною хворобою. В матково-плацентарному комплексі формуються вазоспазм та високорезистентний кровотік за рахунок патологічної дії великих кількостей пресорних факторів. Цитокіновий статус та інші фактори гуморального та клітинного імунітету відіграють суттєву роль у розвитку ускладнень перебігу постковідного синдрому у вагітних жінок.

Якщо врахувати падіння активності прозапальних цитокінів Th1-типу та посилення продукції цитокінів Th2-типу навіть при фізіологічній гестації як реакцію материнського організму на чужорідні білки плода, можна передбачити ініціювання ряду імунологічних реакцій на патологічну дію вірусу SARS-CoV-2.

На імунні зміни, спричинені коронавірусною хворобою, звертали увагу різні дослідники, однак ці наукові розробки не сформували єдиного механізму перемикавання та ініціації імунної відповіді та формування нових патологічних клітинно-гуморальних імунних змін, що супроводжують гострий прояв коронавірусної інфекції та постковідного синдрому. Тому, у сучасних умовах акушерські ускладнення при постковідному синдромі і досі не мають ефективних схем профілактики та лікування.

Мета дослідження. Вивчити особливості імунної системи у вагітних з постковідним синдромом.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 60 вагітних (основна група), які перенесли коронавірусну хворобу, підтверджену методом ПЛР, протягом вагітності із плацентарною недостатністю з синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку плода (СЗРП) II–III ступенів (2 група – 30 жінок) та з плацентарною недостатністю без СЗРП (1 група – 30 жінок) у термін 32–34 тижні вагітності. Контрольну групу склали 30 жінок із неускладненим перебігом вагітності. Жінки з тяжкою екстра-

генітальною патологією, імунними конфліктами та ознаками внутрішньоутробного інфікування плода були виключені з дослідження.

Дослідження проводили із дотриманням Міжнародних рекомендацій Гельсінської декларації з прав людини, Законів України та наказів МОЗ України, Етичним Кодексом лікаря України.

Концентрацію лейкоцитів, лімфоцитів, CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ визначали в 32–34 тижні вагітності методом імунофлуоресценції лімфоцитів крові (НВЛ «Гранум» (Харків)). Статистичний аналіз проведено за допомогою програми «Statistica» (StatSoft Inc.), США.

Результати й обговорення. У контрольній групі середнє значення лейкоцитів становило $5,4 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$. В I групі цей показник становив 116,67 % ($6,3 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$) від контролю, ($p > 0,05$). В II групі рівень лейкоцитів був $6,8 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$, 125,93 % у порівнянні з контрольною групою, ($p > 0,05$). Середній рівень лімфоцитів у контрольній групі становив $1,7 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$, в I групі – $1,60 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ (94,12 %), а в II групі – $1,58 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ (92,94 %), що було незначно знижено, порівняно з контрольною групою (табл. 1).

Таблиця 1. Показники клітинної ланки імунітету у вагітних різних груп

Показники	Контрольна група, n=30	I група, n=30	II група, n=30
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$5,4 \pm 0,05$	$6,3 \pm 0,03$ $p > 0,05$	$6,8 \pm 0,06$ $p > 0,05$
Лімфоцити, $10^9/\text{л}$	$1,7 \pm 0,05$	$1,60 \pm 0,03$	$1,58 \pm 0,03$
Т-лімфоцити (CD3+), $10^9/\text{л}$	$1,5 \pm 0,06$	$1,0 \pm 0,04$ $p > 0,05$	$1,2 \pm 0,05$ $p > 0,05$
Т-хелпери (CD4 +), $10^9/\text{л}$	$0,58 \pm 0,03$	$0,5 \pm 0,03$	$0,4 \pm 0,02$ $p < 0,05$
Т-супресорів/кілерів (CD8+), $10^9/\text{л}$	$0,37 \pm 0,03$	$0,61 \pm 0,03$	$0,78 \pm 0,03$
CD4/CD8	1,56	0,83	0,51
В-клітини (CD22+), $10^9/\text{л}$	$0,68 \pm 0,03$	$0,60 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$0,57 \pm 0,04$ $p < 0,05$
P	Достовірність відмінностей між групою контролю та I чи II групами		

Т-лімфоцити (CD3+) у контрольній групі був $1,5 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$, в I групі – $1,0 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$, в II групі – $1,2 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$. У порівнянні з контрольною групою зниження рівня Т-лімфоцитів не було статистично значущим ($p > 0,05$), але мало тенденцію до зниження, порівняно з контрольною групою.

Т-хелпери (CD4+) в контрольній групі становили $0,58 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, в I групі – $0,5 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, в II групі – $0,4 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$. Між контрольними та дослідними групами спостерігалася статистично значуща різниця в рівнях Т-хелперів ($p < 0,05$). Так, рівень Т-хелперів у I групі становив 86,21 % від контролю, а в II групі – 69,23 %, що достовірно нижче, порівняно з показниками контрольної групи.

У контрольній групі рівень Т-супресорів становив $0,37 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, в I групі – $0,61 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, в II групі – $0,78 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$. Порівняння з контрольною групою показало статистично значущі зміни ($p < 0,05$) в рівнях Т-супресорів/кілерів у I та II групах, де цей показник був вищим у I групі в 1,64, а в II групі – в 2,10 рази, порівняно з контрольною групою.

Індекс співвідношення CD4/CD8 у контрольній групі становив 1,56, тоді як в I групі – 0,83, а в II групі – 0,51, що свідчить про достовірне зниження співвідношення CD4/CD8 у порівнянні з контрольною групою і складає, відповідно, для показників I групи – 53,21 %, II групи – 32,69 %, порівняно з контрольною групою.

У контрольній групі рівень В-клітин (CD22+) становив $0,68 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, в I групі – $0,60 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$, а в II групі – $0,57 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$. У обох дослідних групах рівень В-клітин був статистично значуще знижений, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), (I група – 88,24 %, II група – 83,82 %).

Висновки. У вагітних з постковідним синдромом та плацентарною недостатністю і затримкою росту плода значущі зміни спостерігалися у рівнях Т-хелперів (CD4+) та В-клітин (CD22+), в I та II групах рівні цих показників були нижчими, порівняно з контрольною групою, тоді як рівні Т-супресорів/кілерів (CD8+) в I та II групах були достовірно вищими, що може вказувати на суттєві зміни в імунній відповіді на постковідний синдром у вагітних у III триместрі. Для лейкоцитів, лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD3+) та співвідношення CD4/CD8 не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення впливу постковідного синдрому у вагітних на стан імунної системи новонароджених та вплив цих змін на показники їх здоров'я може бути широко висвітлений у подальших дослідженнях.

Джерела фінансування. Власні кошти авторів.

Внесок авторів:

Ю. Б. Якимчук – клінічна частина дослідження, опрацювання результатів дослідження та формулювання висновків.

А. В. Бойчук – визначення мети та вибір методів дослідження, аналіз результатів та формулювання висновків.

О. М. Якимчук – працювання літературних джерел з вказаної теми, участь в аналізі результатів і підготовці тексту статті до друку.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Risk factors for and pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 in pregnancy according to disease severity: A nationwide cohort study with validation of the SARS-CoV-2 diagnosis / A. J. M. Aabakke et al. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2023. Vol. 102, No. 3. P. 282–293.
2. Covid-19 and pregnancy: an overview / P. Castro et al. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2020. Vol. 42, No. 7. P. 420–426.
3. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy / P. Dashraath et al. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020. Vol. 222, No. 6. P. 521–531.
4. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis / F. Di Toro et al. *Clinical microbiology and infection*. 2021. Vol. 27, No. 1. P. 36–46.
5. Einarsdóttir K., Swift E. M., Zoega H. Changes in obstetric interventions and preterm birth during COVID-19: A nationwide study from Iceland. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2021. Vol. 100, No. 10. P. 1924–1930.
6. Peraçoli J. C., Rudge M. V., Peraçoli M. T. Tumor necrosis factor-alpha in gestation and puerperium of women with gestational hypertension and pre-eclampsia. *American journal of reproductive immunology*. 2007. Vol. 57, No. 3. P. 177–185.
7. Tumor necrosis factor-alpha and pregnancy: focus on biologics. An updated and comprehensive review / J. Alijotas-Reig et al. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2017. Vol. 53, No. 1. P. 40–53.
8. Forray A., Mayes L. C., Magriples U., Epperson C. N. Prevalence of post-traumatic stress disorder in pregnant women with prior pregnancy complications. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2009. Vol. 22, No. 6. P. 522–527.
9. Фетісов В. С. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA. Ніжин: НДУ імені М. Гоголя, 2018. 114 с.
10. Burton G. J., Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018. Vol. 218, No. 2S. P. S745–S761.
11. Aplin J.D., Myers J.E., Timms K., Westwood M. Tracking placental development in health and disease. *Nature reviews. Endocrinology*. 2020. Vol. 16, No. 9. P. 479–494.
12. Brosens I., Puttemans P., Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019. Vol. 221, No. 5. P. 437–456.
13. Fetal growth restriction: current knowledge / L. M. Nardoza et al. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2017. Vol. 295, No. 5. P. 1061–1077.
14. Qu H., Khalil R. A. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2020. Vol. 319, No. 3. P. H661–H681.
15. The potential role of the E SRRG pathway in placental dysfunction / Z. Zou, K. Forbes, L. K. Harris, A. E. P. Heazell. *Reproduction*. 2021. Vol. 161, No. 3. P. R45–R60.

REFERENCES

1. Aabakke AJM, Petersen TG, Wøjdemann K, Ibsen MH, Jonsdottir F, Rønneberg E, et al. Risk factors for and pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 in pregnancy according to disease severity: A nationwide cohort study with validation of the SARS-CoV-2 diagnosis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2023; 102(3):282–293. DOI: 10.1111/aogs.14512
2. Castro P, Matos AP, Werner H, Lopes FP, Tonni G, Araujo Júnior E. Covid-19 and Pregnancy: An Overview. Covid-19 e gravidez: Uma visão geral. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia*. 2020; 42(7): 420–426. DOI: 10.1055/s-0040-1713408
3. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, Choolani M, Mattar C, Su LL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020; 222(6): 521–531. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.021
4. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Santo D, De Seta F, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection*, 2021; 27(1):36–46. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.10.007
5. Einarsdóttir K, Swift EM, Zoega H. Changes in obstetric interventions and preterm birth during COVID-19: A nationwide study from Iceland. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2021; 100(10):1924–1930. DOI: 10.1111/aogs.14231
6. Peraçoli JC, Rudge MV, Peraçoli MT. Tumor necrosis factor-alpha in gestation and puerperium of women with gestational hypertension and pre-eclampsia. *American journal of reproductive immunology*. 2007; 57(3):177–185. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2006.00455.x
7. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Llurba E, Gris JM. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2017; 53(1):40–53. DOI: 10.1007/s12016-016-8596-x
8. Forray A, Mayes LC, Magriples U, Epperson CN. Prevalence of post-traumatic stress disorder in pregnant women with prior pregnancy complications. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2009; 22(6):522–527. DOI: 10.1080/14767050902801686
9. Fetisov VS. Paket statystychnoho analizu danykh STATISTICA [Package of statistical data analysis STATISTICA]. Nizhyn: NDU im. M. Hoholia. 2018. Ukrainian.
10. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018; 218(2S): S745–S761. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.577
11. Aplin JD, Myers JE, Timms K, Westwood M. Tracking placental development in health and disease. *Nature reviews. Endocrinology*. 2020; 16(9):479–494. DOI: 10.1038/s41574-020-0372-6
12. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019; 221(5):437–456. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.044
13. Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VM et al. (2017). Fetal growth restriction: current knowledge. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2017; 295(5):1061–1077. DOI: 10.1007/s00404-017-4341-9
14. Qu H, Khalil RA. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *American journal of physiology. heart and circulatory physiology*. 2020; 319(3):H661–H681. DOI: 10.1152/ajpheart.00202.2020
15. Zou Z, Forbes K, Harris LK, Heazell AEP. The potential role of the E SRRG pathway in placental dysfunction. *Reproduction*. 2021; 161(3):R45–R60. DOI: 10.1530/REP-20-0272

Yu. B. Yakymchuk, A. V. Boychuk, O. M. Yakymchuk

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

CHANGES IN THE CELLULAR LINK OF IMMUNITY IN PREGNANT WOMEN WITH POST-COVID SYNDROME

SUMMARY. In recent years, the world has been shaken by an unprecedented pandemic of the SARS-COV-2 virus. The growth of complications that accompanied the post-covid syndrome, against the background of pregnancy, formed problems in the uterine-fetal complex of pregnant women and the immune system.

The aim – to study the features of the immune system in pregnant women with postpartum syndrome.

Material and Methods. 60 pregnant women (main group) who survived SARS-CoV-2, confirmed by the PCR method, during pregnancy with placental insufficiency with intrauterine growth retardation syndrome (IVF) of the II-III degrees (Group 2 - 30 women) and with placental insufficiency without IVF (Group 1 – 30 women) were examined in the period of 32–34 weeks of pregnancy. The control group consisted of 30 women with an uncomplicated pregnancy. Women with severe extragenital pathology, immune conflicts and preeclampsia were excluded from the study. The concentration of leukocytes, lymphocytes, CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ was determined at 32-34 weeks of pregnancy by immunofluorescence of blood lymphocytes (NVL "Granum" (Kharkiv)). Statistical analysis was performed using the "Statistica" program (StatSoft Inc., USA).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Results. In the Group 2, the level of leukocytes was $6.8 \pm 0.6 \times 10^9/L$, or 125.93 % compared to the control group, ($p > 0.05$), while in the Group 1, this indicator was 116.67 % (or $6.3 \pm 0.3 \times 10^9/L$) of the control ($p > 0.05$). The average level of lymphocytes in the control group was $1.7 \pm 0.05 \times 10^9/L$, in Group I – $1.60 \pm 0.03 \times 10^9/L$ (94.12 %), and in Group II – $1.58 \pm 0.03 \times 10^9/L$ (92.94 %), which was slightly reduced compared to the control group. Compared with the control group, the decrease in the level of T-lymphocytes was not statistically significant ($p > 0.05$), but with a tendency to decrease compared with the control group. The level of T-helpers in the Group I was 86.21 % of the control, and in the Group II – 69.23 %, which is significantly lower compared to the indicators of the control group. Comparison with the control group showed statistically significant changes ($p < 0.05$) in the levels of T-suppressors/killers in Groups I and II, where this indicator was higher in Group I by 1.64 times, and in Group II by 2.10 times compared to the control group.

Conclusions. Therefore, among the cellular link of immunity in pregnant women with post-covid syndrome and placental insufficiency, fetal growth retardation, significant changes were observed in the levels of T-helpers (CD4+) and B-cells (CD22+), where the levels of these indicators were lower in Groups I and II compared to control group, while the levels of T-suppressors/killers (CD8+) in Groups I and II were significantly higher, which may indicate significant changes in the immune response to postpartum syndrome in pregnant women in the III trimester. No statistically significant differences between groups were found for leukocytes, lymphocytes, T lymphocytes (CD3+) and CD4/CD8 ratio.

KEY WORDS: cellular link of immunity; post-covid syndrome; pregnancy.

Отримано 22.01.2025

Електронна адреса для листування boychuk_alla@tdmu.edu.ua