

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.921.5:618.2/3:612.648:632.938

М.Г. Авдеева, О.Р. Гафурова, Н.В. Колесникова, Е.В. Колесникова

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Уровень цитокинового ответа при гриппе А (H1N1) у беременных и частота развития патологии новорожденных

Обоснование. Физиологическое течение беременности в значительной мере определяют иммунологические процессы, нарушение которых в перинатальном периоде может становиться причиной различной врожденной патологии. Течение гриппа на фоне беременности во многом зависит от уровня физиологической перестройки иммунного реагирования. Известно, что при тяжелом течении гриппа А (H1N1) вне беременности наблюдается избыточная продукция ряда провоспалительных цитокинов – «цитокиновый шторм» – с развитием некроза эндотелия.

Цель исследования: определение характера цитокинового ответа при гриппе А (H1N1) на фоне беременности и изучение его взаимосвязи с развитием внутриутробной патологии новорожденных.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 94 беременных, проходивших лечение по поводу гриппа А (H1N1) в период эпидемического подъема с декабря 2015 по февраль 2016 гг. Диагноз гриппа подтвержден выделением РНК вируса гриппа А (H1N1) методом ПЦР. Заболевание гриппом произошло в I триместре у 20 (21,3%), во II триместре – у 36 (38,3%) и в III триместре – у 38 (40,4%) женщин. Прослежены исходы беременности, проведен ретроспективный анализ 91 карты наблюдения новорожденных в родильном доме. Группы сравнения составили 25 женщин с физиологически протекающей беременностью (ФБ); 16 беременных с хронической плацентарной недостаточностью (хПН) и внутриутробной инфекцией (ВУИ). Контрольная группа: 20 здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста. Исследовано содержание цитокинов IL-2, IL-4, IL-10, IFN- α , IFN- γ в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа с чувствительностью 1 пг/мл. Исследование цитокинового статуса проводилось в разгар заболевания гриппом в 1-й день поступления в стационар.

Результаты и обсуждение. У беременных с гриппом по сравнению с группой ФБ происходит достоверное снижение уровня IL-4, IL-10, IFN- α , а IFN- γ существенно не изменяется, но имеет большой разброс показателей. На фоне измененной иммунореактивности при беременности иммуносупрессивные эффекты вируса гриппа, блокирующего продукцию интерферонов I типа, оказывают более выраженное негативное действие. У беременных с гриппом и беременных с хПН и ВУИ в сравнении с группой ФБ выявлены однонаправленные изменения уровней IL-4 и IL-10. Уровень IFN- α при хПН и ВУИ достоверно превышал значения показателя в других группах. Уровень IFN- γ при хПН и ВУИ снижался. Существенное повышение коэффициента IFN- γ /IL4 было ассоциировано с развитием внутриутробной инфекции плода. Уровень IFN- α был максимально снижен у женщин с гриппом в I триместре беременности, новорожденные которых в последующем имели пороки развития со стороны сердечно-сосудистой системы. Снижение уровня IFN- α может отражать начало срыва компенсаторных механизмов иммунологического регулирования течения беременности.

Заключение. Определение уровня интерлейкинов в остром периоде гриппа у беременных позволяет оценить угрозу развития патологии новорожденных. Диагностическое значение имеет определение уровня IL-4, IFN- γ и IFN- α . Высокий риск развития внутриутробной инфекции можно прогнозировать при росте коэффициента IFN- γ /IL4. Прогностически неблагоприятным для формирования пороков развития новорожденного является снижение уровня IFN- α при развитии гриппа у женщин, находящихся на ранних сроках гестации.

Ключевые слова: грипп А (H1N1); беременность; новорожденные; цитокины; диагностика; прогноз.

Для цитирования: Авдеева М.Г., Гафурова О.Р., Колесникова Н.В., Колесникова Е.В. Уровень цитокинового ответа при гриппе А (H1N1) у беременных и частота развития патологии новорожденных // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020;25(1):4-10. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID35179>

M.G. Avdeeva, O.R. Gafurova, N.V. Kolesnikova, E.V. Kolesnikova

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Cytokine response level in patients with influenza A (H1N1) in pregnant women and the incidence of newborn pathology

Background: The physiological course of pregnancy is largely determined by immunological processes, the violation of which in the perinatal period can cause various congenital pathologies. The course of influenza during pregnancy largely depends on the level of physiological adjustment of the immune response. It is known that in severe cases of influenza A (H1N1), excessive production of a number of pro-inflammatory cytokines, the “cytokine storm”, is observed, with the development of endothelial necrosis.

Aim: To determine the nature of the cytokine response to influenza A (H1N1) against the background of pregnancy and to clarify its relationship with the development of intrauterine neonatal pathology.

Materials and methods: A total of 94 pregnant women were treated at the special clinical infectious diseases hospital of the Ministry of Health of the Krasnodar Region for influenza A (H1N1) during the epidemic recovery from December 2015 to February 2016. The diagnosis of influenza is confirmed by the isolation of RNA of influenza A (H1N1) virus by PCR in a nasopharyngeal scraping. Influenza occurred in the first trimester in 20 (21.3%), in the second trimester in 36 (38.3%) and in the third trimester in 38 (40.4%) women. The outcomes of pregnancy were traced, and a retrospective analysis of 91 neonatal observation cards in the maternity hospital was conducted. The comparison groups were as follows: 25 women with physiological pregnancy, 16 pregnant women with chronic placental insufficiency and intrauterine infection, and a control group of 20 healthy, non-pregnant women of reproductive age. The levels of IL-2, IL-4, IL-10, IFN- α , and IFN- γ cytokines in blood serum were studied using the enzyme immunoassay with Vector-Best reagent kits (Novosibirsk) at a sensitivity of 1 pg/ml. The study of cytokine status was conducted at the height of the flu on the first day of admission to the hospital.

Results: In pregnant women with influenza compared with physiological pregnancy, there are considerable decreases in the levels of IL-4 and IL-10, whereas IFN- α and IFN- γ do not change significantly but have a wide range of indicators. Against the background of altered immunoreactivity in pregnancy, the immunosuppressive effects of the influenza virus, in blocking the production of type I interferons, exert a more pronounced negative effect. In pregnant women with influenza and those with chronic placental insufficiency combined with intrauterine infection, unidirectional changes in the levels of IL-4 and IL-10 against physiological pregnancy were detected. The level of IFN- α in chronic placental insufficiency combined with intrauterine infection was significantly higher than the figures reported by other groups. The level of IFN- γ in chronic fetoplacental insufficiency and intrauterine infection was reduced. A significant increase in the IFN- γ /IL4 coefficient was associated with the development of intrauterine infection of the fetus. The level of IFN- α was maximally reduced in women with influenza in the first trimester of pregnancy, whose newborns subsequently had developmental defects in the cardiovascular system. A decrease in the level of IFN- α may reflect the onset of failure of the compensatory mechanisms of immunological regulation of pregnancy.

Conclusion: Determination of the level of interleukins in the acute period of influenza in pregnant women makes it possible to assess the threat of development of the pathology of newborns. The determination of the levels of IL-4, IFN- γ , and IFN- α is of diagnostic value. A high risk of intrauterine infection can be predicted with an increase in the IFN- γ /IL-4 coefficient. Prognostically unfavorable for the development of newborn malformations is a decrease in the level of IFN- α in the development of influenza in women who are in early gestation.

Key words: influenza A (H1N1), pregnancy, newborns, cytokines, diagnosis, prognosis.

For citation: Avdeeva MG, Gafurova OR, Kolesnikova NV, Kolesnikova EV. Cytokine response level in patients with influenza A (H1N1) in pregnant women and the incidence of newborn pathology. *Epidemiology and infectious diseases*. 2020;25(1):4-10. DOI: <http://doi.org/10.17816/EID35179>

Введение

Физиологическое течение беременности во многом определяют иммунологические процессы в организме женщины. Нарушения иммуногенеза в перинатальном периоде могут вести к необратимым структурным повреждениям мозга и других органов и систем новорожденного. В ряде работ показано влияние иммунологических нарушений на формирование перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы (ЦНС), выявлены корреляционные зависимости между уровнем цитокинов и показателями фетальной гемодинамики [1–3]. Сбои иммунной регуляции обуславливают сосудистые расстройства при хронической плацентарной недостаточности. Причиной нарушения регуляции иммуногенеза в перинатальном периоде могут становиться как различные хронические воспалительные процессы, так и острые инфекционные заболевания.

Ряд вирусов, в частности герпетические, Rubella, обладает повышенным потенциалом тератогенного влияния и риска развития внутриутробной инфекции. Известно выраженное неблагоприятное

влияние на течение беременности и состояние новорожденных вируса высокопатогенного гриппа А (H1N1) [4–6]. Инфицирование этим вирусом на фоне беременности повышает риск преждевременных родов в 3 раза, а перинатальной смертности – в 5 раз [7, 8]. При инфицировании вирусом гриппа в третьем триместре беременности летальность от гриппа среди пациенток в период пандемии 2009 года достигала 16,9% [6]. В качестве причин патологии новорожденных могут выступать: трансплацентарная передача вируса с эмбриотоксическим действием, нарушение маточно-плацентарного кровообращения, местная воспалительная реакция в тканях оболочек плода с апоптозом клеток хориона [9, 10].

Исследования механизмов патогенеза тяжелого течения высокопатогенного гриппа А (H1N1) вне беременности выявили избыточную продукцию ряда провоспалительных цитокинов – «цитокиновый шторм» – с развитием некроза эндотелия. Повреждающее действие цитокинов связывают с запуском в матриксе эндотелиоцитов трипсин/ММР-9 цикла с подавлением продукции аденозинтрифосфата, что приводит к «энергетическому кризису клеток» и проявляется нарушениями

микроциркуляции с последующим развитием полиорганной недостаточности [11, 12]. В крови больных гриппом А (H1N1) определяется повышенная концентрация таких цитокинов воспаления, как TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IFN- α , IFN- γ , IL-17, IL-18. Показано, что тяжелое течение гриппа А (H1N1) отличает повышение уровней TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8 при отсутствии роста IL-17. Прогностическим маркером тяжелого течения гриппа служит высокий уровень IL-18, стимулирующего выработку IFN- γ [13, 14].

Течение гриппа на фоне беременности во многом зависит от уровня физиологической перестройки иммунного реагирования на полуантигенный плод. С этим может быть связана генерализация инфекции, присоединение пневмоний и других бактериальных осложнений [15]. Быстрое нарастание гипоксии на фоне воспалительного процесса ведет к повышенному образованию свободных радикалов, уменьшению способности плаценты к транспорту кислорода. Активные формы кислорода в свою очередь индуцируют продукцию провоспалительных цитокинов, приводя к нарушениям микроциркуляции и свертывания крови, развитию полиорганной недостаточности, создающей угрозу жизни женщины и плода [6]. Уровень цитокинового ответа при гриппе на фоне беременности и его роль в патологии новорожденных остаются недостаточно изученными.

Цель исследования – определение характера цитокинового ответа при гриппе А (H1N1) на фоне беременности и выяснение его взаимосвязи с развитием внутриутробной патологии новорожденных.

Методы

Дизайн исследования

Под наблюдением находилось 94 беременных, проходивших лечение в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» министерства здравоохранения Краснодарского края по поводу гриппа А (H1N1) в период эпидемического подъема с декабря 2015 по февраль 2016 гг., составивших основную группу исследования.

Группы сравнения составили: 25 женщин с физиологически протекающей беременностью, без острой инфекционной патологии; 16 беременных имеющих клинико-лабораторные и инструментальные признаки хронической плацентарной

недостаточности (хПН) и внутриутробной инфекции (ВУИ). Контрольную группу составили 20 практически здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста.

Критерии соответствия

Критериями включения пациенток в обследование явились подтверждение диагноза гриппа выделением РНК вируса гриппа А (H1N1) методом ПЦР в соскобе из носоглотки; возраст от 20 до 38 лет; отсутствие инфицирования ВИЧ; информированное согласие беременных женщин на исследование параметров иммунитета. Критериями исключения пациентов из обследования были отсутствие подтверждения диагноза гриппа методом ПЦР; возраст моложе 20 и старше 38 лет; наличие ВИЧ-инфекции; наличие тяжелой экстрагенитальной патологии; отказ пациентки от проведения исследования.

Методы и регистрации исходов

Исследовано содержание цитокинов IL-2, IL-4, IL-10, IFN- α , IFN- γ в сыворотке крови с помощью иммуноферментного метода с использованием наборов реактивов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) с чувствительностью 1 пикограмм на миллилитр (pg/ml). Исследование цитокинового статуса проводилось в 1-й день поступления в стационар, т.е. в разгар заболевания гриппом.

Прослежены исходы беременности, проведен ретроспективный анализ 91 карты наблюдения новорожденных в родильном доме.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами непараметрической статистики на компьютере с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 for Windows компаний Stat Soft, Inc. и Microsoft Office Excel 2003.

Результаты и обсуждение

Объекты (участники) исследования

Средний возраст беременных составил $28,7 \pm 0,48$ года. Заболевание гриппом произошло в I триместре у 20 (21,3%), во II триместре у 36 (38,3%) и в III триместре у 38 (40,4%) женщин. Пациентки обращались за медицинской помощью на 1–4 день болезни и были госпитализированы в среднем на $2,7 \pm 0,16$ день, в большинстве случаев наблюдалось среднетяжелое течение.

Основные результаты исследования

Исследование уровня цитокинов в разгаре гриппа у беременных выявило десятикратное снижение IL-4 ($3,97 \pm 0,32$ pg/ml) и пятикратное снижение IL-10 ($8,75 \pm 0,37$ pg/ml) против содержания этих цитокинов в группе с физиологическим течением беременности ($45,0 \pm 7,82$ и $39,3 \pm 3,58$ pg/ml, соответственно) и менее выраженное, но достоверное ($p < 0,001$) снижение против группы контроля ($14,32 \pm 0,87$ и $13,7 \pm 0,84$ pg/ml соответственно). Уровень IFN- α в исследуемой группе не отличался от контроля, но был ниже уровня в группе с физиологическим течением беременности ($p < 0,01$). Содержание IFN- γ ($18,09 \pm 0,46$ pg/ml) не отличалось от контроля, имело большой разброс показателей с тенденцией к снижению против группы с физиологическим течением беременности ($23,6 \pm 2,75$ pg/ml) ($p > 0,05$). Достоверные отличия ($p < 0,001$) от группы с физиологическим течением беременности и контроля демонстрировал коэффициент IFN- γ /IL-4, существенно возрастающий при гриппе (см. рисунок).

Известно, что при физиологическом течении беременности на поздних сроках гестации по сравнению с небеременными здоровыми женщинами репродуктивного возраста наблюдается активация различных звеньев врожденного иммунитета: увеличивается содержание и активируется функция нейтрофильных гранулоцитов, повышается концентрация провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8), компонентов системы комплимента, снижается содержание лимфоцитов с фенотипом CD3-CD16+CD56+ NK-лимфоцитов, содержание регуляторного С1-ингибитора, уровень РАИЛ-1 [2]. Хроническая плацентарная недостаточность на поздних сроках гестации, напротив, приводит к снижению содержания в крови активированных CD25+ и CD95+ нейтрофильных гранулоцитов, понижению уровней IFN- γ , РАИЛ-1 при одновременном повышении уровня IL-8 и содержания NK-лимфоцитов [1].

В проведенном исследовании продемонстрировано, что у беременных на фоне заболевания гриппом по сравнению с физиологическим течением беременности происходит достоверное снижение уровня IL-4, IL-10, IFN- α , а уровень IFN- γ существенно не изменяется, но имеет большой разброс значений показателя, что может быть отражением

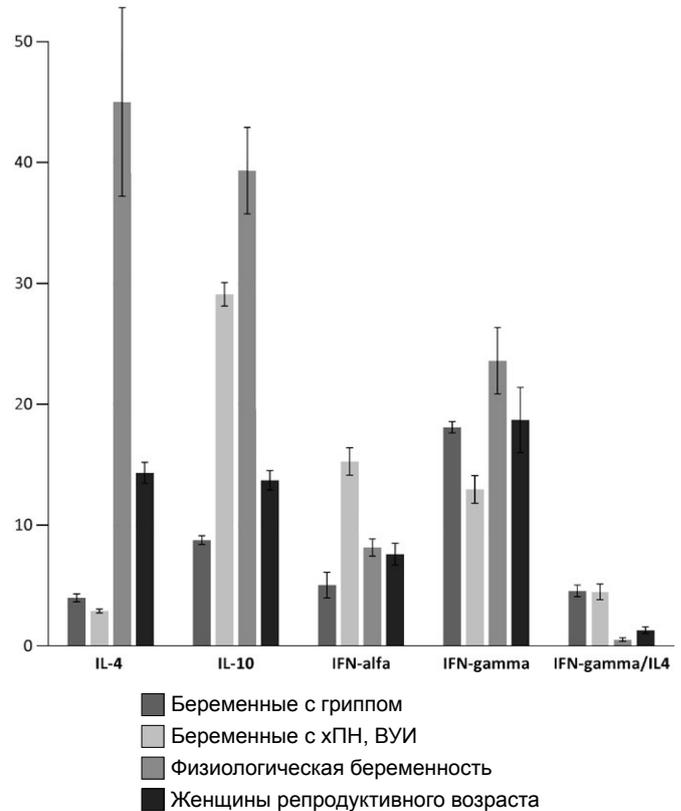


Рис. Уровень цитокинов (в pg/ml) при гриппе на фоне беременности в сравнении с физиологическим течением беременности, беременностью, осложненной хПН и ВУИ, и уровнем цитокинов в норме у женщин репродуктивного возраста.

иммуносупрессивного действия вируса гриппа, блокирующего продукцию интерферонов I типа. На фоне измененной иммунореактивности при беременности иммуносупрессивные эффекты вируса могут оказывать более выраженное негативное действие.

Обследованные беременные на момент заболевания гриппом не имели признаков хПН. Однако направление изменений ряда интерлейкинов совпадало с тенденциями, характерными для развившейся хПН (см. рисунок). При сравнении содержания цитокинов у беременных с гриппом и беременных с диагностированной хПН с признаками ВУИ выявлены однонаправленные изменения уровня противовоспалительных IL-4 и IL-10 относительно таковых при физиологическом течении беременности. Наряду с этим при хПН и ВУИ имело место преобладание продукции IFN- α по сравнению с другими группами обследуемых ($15,26 \pm 1,13$ pg/ml), тогда как уровень IFN- γ , напротив, снижался ($12,96 \pm 1,15$ pg/ml).

Таблица 1

Уровень цитокинов у беременных с гриппом А (H1N1), развившимся на разных сроках гестации

Показатель	Ед. изм.	I триместр, n = 19	II триместр, n = 35	III триместр, n = 37
		M ± m	M ± m	M ± m
IL-2	OD	0,02 ± 0,001	0,02 ± 0,001	0,02 ± 0,001
	pg/ml	2,75 ± 0,175	2,65 ± 0,119	2,66 ± 0,105
IL-4	OD	0,12 ± 0,006	0,12 ± 0,006	0,11 ± 0,003
	pg/ml	4,51 ± 0,625	4,57 ± 0,682	3,19 ± 0,320
IL-10	OD	0,05 ± 0,003	0,05 ± 0,003	0,04 ± 0,002
	pg/ml	9,14 ± 0,857	9,07 ± 0,717	8,24 ± 0,424
IFN-α	OD	0,02 ± 0,001	0,02 ± 0,001	0,02 ± 0,001
	pg/ml	4,12 ± 0,448	3,82 ± 0,386	4,11 ± 0,367
IFN-γ	OD	0,05 ± 0,003	0,05 ± 0,003	0,04 ± 0,002
	pg/ml	18,11 ± 0,657	18,80 ± 1,018	17,48 ± 0,476
IFN-γ/IL-4	OD	0,42 ± 0,048	0,42 ± 0,051	0,41 ± 0,033
	pg/ml	5,55 ± 0,970	5,76 ± 1,172	6,47 ± 0,825

Сравнение уровня цитокинов в группах беременных, перенесших грипп на разных сроках гестации (табл. 1), свидетельствует об отсутствии различий в содержании цитокинов, то есть об однонаправленности изменений, не зависящей от срока беременности.

Проведено ретроспективное сопоставление уровня цитокинов в разгар заболевания гриппом на фоне беременности с последующим исходом родов и оценкой состояния новорожденных. В 94,7% случаев беременность закончилась срочными родами, в трех случаях (3,2%) произошло прерывание беременности с гибелью плода, преждевременные роды с рождением жизнеспособного ребенка имели место в двух случаях (2,1%). Оценка состояния новорожденных выявила у 45 детей (49,5%) наличие таких патологических состояний, как острая интранатальная асфиксия (17,6%), пороки развития (12,1%), патология нервной системы (9,9%), наличие признаков ВУИ (8,8%).

Для выяснения возможной патогенетической роли цитокинов в развитии плода и состоянии новорожденного при гриппе проведено сравнение уровня цитокинов беременных в группах новорожденных с различными видами патологии, разным уровнем оценки по шкале Апгар и в группе детей без патологии при рождении. Анализ результатов выявил отличия между показателями в группе здоровых детей и детей с признаками

Таблица 2

Сравнение уровня цитокинов у беременных с гриппом А (H1N1) в зависимости от состояния новорожденного

Показатель	Ед. изм.	Новорожденные с ВУИ, n = 26	Здоровые дети, n = 21
		M ± m	M ± m
IL-2	OD	0,02 ± 0,001	0,02 ± 0,001
	pg/ml	2,71 ± 0,137	2,72 ± 0,164
IL-4	OD	0,11 ± 0,004	0,11 ± 0,005
	pg/ml	3,67 ± 0,413	3,93 ± 0,510
IL-10	OD	0,05 ± 0,003	0,05 ± 0,003
	pg/ml	9,43 ± 0,680	8,55 ± 0,762
IFN-α	OD	0,02 ± 0,001	0,02 ± 0,001
	pg/ml	4,28 ± 0,459	3,38 ± 0,368
IFN-γ	OD	0,05 ± 0,004*	0,04 ± 0,003
	pg/ml	20,18 ± 1,328*	17,18 ± 0,586
IFN-γ/IL-4	OD	0,51 ± 0,058*	0,37 ± 0,041
	pg/ml	7,07 ± 1,261	5,44 ± 0,892

ВУИ (табл. 2). Показано, что новорожденные от матерей, перенесших грипп в первом триместре беременности, характерным для которых был максимально сниженный уровень содержания IFN-α (3,32 ± 1,14 pg/ml), в последующем имели пороки развития со стороны сердечно-сосудистой системы ($p < 0,001$). Исходя из известных данных о том, что к иммунологическим критериям частичного срыва компенсаторных механизмов при хронической плацентарной недостаточности с признаками ВУИ и синдромом задержки развития плода относят выраженное снижение IFN-α [1], наблюдаемое снижение содержания данного цитокина у беременных с гриппом на ранних гестационных сроках можно считать прогностически неблагоприятным фактором в отношении развития плода и состояния здоровья новорожденного. Этот факт требует дальнейших углубленных исследований для подтверждения прогностического характера данного показателя, ассоциированного с риском развития сердечно-сосудистой патологии.

Известно также, что при перинатальном поражении ЦНС у новорожденных на фоне декомпенсированной хронической плацентарной недостаточности происходит повышение содержания IFN-γ и снижение содержания IL-4 в сыворотке крови матери и околоплодных водах, повышение IFN-γ в пуповинной крови, что относят к критериям выявления ранней манифестации патологии [3, 16]. В нашем исследовании у беременных с

гриппом существенное повышение уровня IFN- γ , происходящее в ряде случаев и повышение коэффициента IFN- γ /IL4 также можно рассматривать в качестве возможного предиктора формирования патологии новорожденного. Высокий уровень IFN- γ свидетельствует о тяжелом течении гриппа, что может усиливать риск развития патологии плода. Между тем, несмотря на достоверность полученных в исследованиях данных, авторы не претендуют на их абсолютную значимость в прогнозе нарушений развития плода и состояния здоровья новорожденных. Выявленные цитокиновые сдвиги являются весомым основанием к проведению всесторонних клинико-иммунологических исследований для подтверждения их прогностического характера.

Заключение

Таким образом, при развитии гриппа у беременных вне зависимости от срока гестации происходит достоверное снижение уровня IL-4, IL-10, IFN- α , возрастает коэффициент IFN- γ /IL-4 по сравнению с физиологическим течением беременности. При этом уровень IL-4 и IL-10 у беременных с гриппом имеет однонаправленные изменения с группой беременных с диагностированной хПН и признаками ВУИ в отличие от физиологического течения беременности и контроля.

Прослежена взаимосвязь увеличения уровня IFN- γ и повышения коэффициента IFN- γ /IL-4 с развитием внутриутробной инфекции новорожденных, а также связь между снижением уровня IFN- α при развитии гриппа у женщин, находящихся на ранних сроках гестации с последующими пороками развития новорожденных.

В целом, определение уровня интерлейкинов в остром периоде гриппа у беременных является перспективным направлением исследований в данной области и может быть рассмотрено в качестве сигнала к оценке угрозы развития патологии новорожденных.

Дополнительная информация

Благодарность. Авторы выражают благодарность главному врачу ГБУЗ «СКИБ» МЗ КК профессору В.Н. Городину за помощь в организации сбора данных при написании статьи.

Финансирование. Исследование проведено на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Авдеева М.Г., Колесникова Н.В., Гафурова О.В.; сбор и обработка материала – Гафурова О.В., Колесникова Е.В.; статистическая обработка – Гафурова О.В., Авдеева М.Г.; написание текста – Авдеева М.Г., Гафурова О.В.; редактирование – Колесникова Н.В. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и публикацию статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors contribution. Concept and design of the study – Avdeeva M.G., Kolesnikova N.V., Gafurova O.V. Collection and processing of material – Gafurova O.V., Kolesnikova E.V. Statistical processing – Gafurova O.V., Avdeeva M.G. Writing of the text – Avdeeva M.G., Gafurova O.V. Editing – Kolesnikova N.V.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колесникова Е.В., Ханферян Р.А., Куценко И.И., и др. Особенности врожденного иммунитета у беременных с различными вариантами течения хронической ФПН // *Российский иммунологический журнал*. — 2012. — Т. 6. — № 2. — С. 77-78.
2. Комендантов В.В., Колесникова Н.В., Кравцова Е.И., и др. Факторы врожденного иммунитета в динамике развития физиологической беременности // *Российский иммунологический журнал*. — 2008. — Т. 2. — № 2-3 — С. 149.
3. Левкович М.А., Линде В.А., Нефедова Д.Д. Роль про и противовоспалительных цитокинов и полиморфизма их генов при невынашивании беременности раннего срока // *Российский иммунологический журнал*. — 2015. — Т. 9. — № 3. — С. 125-127.
4. Айламазян Э.К., Киселев О.И. Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике инфекции, вызванной вирусом гриппа А (H1N1), у беременных женщин // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2009. — Т. 18. — № 6. — С. 19.
5. Запольских А.М., Лыткина И.Н., Михеева И.В., Малышева Н.А., Базарова М.В., Серобян А.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А (H1N1) pdm у беременных // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2014. — № 1. — С. 66-73.
6. Попов А.И., Киселев О.И. Грипп у беременных // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2013. — № 3. — С. 40-41.
7. Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г., Ларева Н.В. Принципы интенсивной терапии и акушерской тактики беременных с тяжелыми формами гриппа А (H1N1) и сезонного гриппа // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2009. — Т. 18. — № 6. — С. 3-9.
8. Деева Э.Г., Сологуб Т.В., Тихонова Е.П., Краснова Е.И. Клинико-лабораторная характеристика гриппа у беременных в эпидемический сезон 2013-2014 гг. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2015. — Т. 20. — № 5. — С. 4-5.

9. Климов В.А. *Инфекционные болезни и беременность*. — М.: МЕДпресс информ, 2009. 262-265.
10. Cetinkaya M., Ozkan H., Celebi S. Human 2009 influenza A (H1N1) virus infection in a premature infant born to an H1N1-infected mother: placental transmission? *Turk. J. Pediatr.* 2011;53:441-444.
11. Kido H, Chida J, Yao M, Wang S. Mechanisms of multi-organ failure in severe influenza. *Nippon Rinsho.* 2010;68(8):1565-1573.
12. Wang S, Le TQ, Kurihara N. Influenza virus-cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza. *J. Infect. Dis.* 2010;202(7):991-1001.
13. Иванов В.В., Шипилов М.В. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе тяжелого течения гриппа pH1N1 // *Врач-аспирант*. — 2011. — Т. 49. — № 6.3. — С. 439-447.
14. Шипилов М.В. Основные факторы цитокиновой сети и грипп pH1N1 // *Молекулярная медицина*. — 2012. — №1. — С. 40-43.
15. Сологуб Т.В., Токин И.И., Цветков В.В., Цыбалова Л.М. *Грипп в практике клинициста, эпидемиолога и вирусолога*. — М.: Изд. МИА; 2017. — 272 с.
16. Левкович М.А., Линде В.А., Плахотья Т.Г. Иммунологические факторы риска развития церебральных нарушений у новорожденных от матерей с плацентарной недостаточностью // *Российский иммунологический журнал*. — 2013. — Т. 7. — № 2-3. — С. 314.

REFERENCES

1. Kolesnikova YV, Khanferyan RA, Kutsenko II, et al. Features of congenital immunity in pregnant women with different variants of the course of chronic FPN. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2012;6(2):77-78. (In Russ.)
2. Komendantov VV, Kolesnikova NV, Kravtsova YI, Kolesnikova YV, Chudilova GA. Factors of congenital immunity in the dynamics of the development of physiological pregnancy. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2008;2(2-3):149. (In Russ.)
3. Levkovich MA, Linde VA, Nefedova DD. The role of pro and anti-inflammatory cytokines and polymorphism of their genes with miscarriage of early pregnancy. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2015;9(3):125-127. (In Russ.)
4. Aylamazyan EK, Kiselev OI. Methodological recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of infection caused by the influenza A (H1N1) virus in pregnant women. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2009;18(6):19.
5. Zapol'skikh AM, Lytkina IN, Mikheyeva IV, Malysheva NA, Bazarova MV, Serobyana AG. Clinical and epidemiological characteristics of influenza A (H1N1) pdm in pregnant women. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika.* 2014;1:66-73. (In Russ.)
6. Popov AI, Kiselev OI. Influenza in pregnant women. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni.* 2013;3:40-41. (In Russ.)
7. Belokrinitskaya TY, Shapovalov KG, Lareva NV. Principles of intensive care and obstetric tactics for pregnant women with severe forms of influenza A (H1N1) and seasonal influenza. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2009;18(6):3-9. (In Russ.)
8. Deyeva EG, Sologub TV, Tikhonova YP, Krasnova YI. Clinical and laboratory characteristics of influenza in pregnant women in the epidemic season. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni.* 2015;20(5):4-5. (In Russ.)
9. Klimov VA. *Infectious diseases and pregnancy*. Moscow: MEDpress inform, 2009. P: 262-265.
10. Cetinkaya M, Ozkan H, Celebi S. Human 2009 influenza A (H1N1) virus infection in a premature infant born to an H1N1-infected mother: placental transmission? *Turk. J. Pediatr.* 2011. 53.441-444.
11. Kido H, Chida J, Yao M, Wang S. Mechanisms of multi-organ failure in severe influenza. *Nippon Rinsho.* 2010;68(8):1565-1573.
12. Wang S, Le TQ, Kurihara N. Influenza virus-cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza. *J. Infect. Dis.* 2010;202(7):991-1001.
13. Ivanov VV, Shipilov MV. The role of proinflammatory cytokines in the pathogenesis of severe influenza pH1N1. *Vrach-aspirant.* 2011;49(6.3):439-447. (In Russ.)
14. Shipilov MV. The main factors of the cytokine network and influenza pH1N1. *Molekulyarnaya meditsina.* 2012;(1):40-43. (In Russ.)
15. Sologub TV, Tokin II, Tsvetkov VV, Tsybalova LM. *Flu in the practice of a clinician, epidemiologist and virologist*. Moscow: MIA; 2017. 272 p. (In Russ.)
16. Levkovich MA, Linde VA, Plakhotya TG. Immunological risk factors for the development of cerebral disorders in newborns from mothers with placental insufficiency. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2013;7(2-3):314. (In Russ.)

* **Авдеева Марина Геннадьевна**, д.м.н., профессор [**Marina G. Avdeeva**, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4 [**address:** 4 Sedina str., 350063 Krasnodar, Russia]; **e-mail:** avdeevam@mail.ru, **SPIN-код:** 2066-2690, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

Гафурова Ольга Руслановна [**O'l'ga R Gafurova**]; **e-mail:** vishencka.vischenka@yandex.ru

Колесникова Наталия Владиславовна, д.б.н., профессор [**Natalia V. Kolesnikova**, MD, Professor]; **e-mail:** troickaya@rambler.ru, **SPIN-код:** 9685-7584, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9773-3408>

Колесникова Екатерина Викторовна, к.м.н. [**Yekaterina V. Kolesnikova**, MD, PhD]; **e-mail:** jokagyno@rambler.ru, **SPIN-код:** 3707-3561, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6537-2572>

* *Для корреспонденции / For correspondence*

Поступила 04.02.2020

Принята к печати 15.06.2020

Received 04.02.2020

Accepted 15.06.2020