

Т. В. Зновец^{1,2}, Е. И. Барановская², Т. А. Летковская²,
А. К. Абдул², Н. И. Саевич¹, Е. В. Ходосовская²

ИНТЕРЛЕЙКИН-15 В КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 В РАЗНЫЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ

УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова»,¹
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

Цель исследования: оценить связь концентрации в крови интерлейкина-15 (IL-15) с коагуляционными и биохимическими показателями у женщин с COVID-19 в разные сроки беременности и в зависимости от клинического течения COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включено 60 беременных женщин с COVID-19, разделенных в зависимости от сроков беременности при инфицировании SARS-CoV-2 на подгруппы: 14 женщин в I триместре, 17 – во II триместре и 29 – в III триместре. Группу сравнения составили 20 беременных женщин без клинико-лабораторных признаков острых респираторных вирусных инфекций. Концентрацию IL-15 определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Для статистической обработки данных применяли программу Statistica 10.0 (StatSoft, США). Статистически значимым уровнем ошибки считали $p < 0,05$.

Результаты. Основными клиническими проявлениями COVID-19 у беременных женщин являются катарально-респираторный синдром ($93,3 \pm 3,23$ % случаев), интоксикационный синдром ($86,7 \pm 4,38$ % случаев) и неврологические проявления ($66,7 \pm 6,08$ % случаев). Беременные женщины с COVID-19 в сравнении с беременными женщинами без клинико-лабораторных признаков острых респираторных вирусных инфекций имели более высокие показатели в крови IL-15 ($p = 0,003$). COVID-19 характеризуется снижением уровня IL-15 в крови в III триместре гестации в сравнении с I и II триместрами ($p = 0,001$; $p = 0,013$). IL-15 в крови SARS-CoV-2-инфицированных беременных женщин имел прямую корреляционную связь с протромбиновым временем ($p = 0,017$), тромбиновым временем ($p = 0,027$) и международным нормализованным отношением ($p = 0,039$), обратную связь – с уровнем лимфоцитов в крови ($p = 0,009$), фибриногена ($p = 0,005$), сывороточного железа ($p = 0,012$) и прямого билирубина ($p = 0,008$ при легкой форме COVID-19). Факторами, ассоциированными с IL-15 в крови беременных женщин с COVID-19, являются нарушение обоняния и вкуса ($p = 0,043$), кашель ($p = 0,014$) и рвота ($p = 0,005$).

Заключение. Оценена связь концентрации в крови IL-15 с коагуляционными и биохимическими показателями у женщин с COVID-19 в разные сроки беременности и в зависимости от клинического течения COVID-19.

Ключевые слова: беременность, COVID-19, SARS-CoV-2, интерлейкин-15.

T. V. Znovets^{1,2}, E. I. Baranovskaya², T. A. Letkovskaya², A. K. Abdul²,
N. I. Saevich¹, E. V. Khodosovskaya²

INTERLEUKIN-15 IN THE BLOOD OF PREGNANT WOMEN DEPENDING ON THE CLINICAL COURSE OF COVID-19 AT DIFFERENT TIMES OF PREGNANCY

Healthcare Institution “3rd City Clinical Hospital named after E. V. Klumova”,¹
Educational Institution “Belarusian State Medical University”²

The aim of the study was to evaluate the relationship between the concentration of interleukin-15 (IL-15) in the blood and coagulation and biochemical parameters in women

with COVID-19 at different times of pregnancy and depending on the clinical course of COVID-19.

Materials and methods. The study included 60 pregnant women with COVID-19: 14 women in the first trimester, 17 in the second trimester and 29 in the third trimester. The comparison group consisted of 20 pregnant women without clinical and laboratory signs of acute respiratory viral infections. The concentration of IL-15 in the blood serum was determined by enzyme immunoassay. Statistica 10.0 (StatSoft, USA) was used for statistical data processing. The statistically significant error level was considered to be $p < 0.05$.

Results. The main clinical manifestations of COVID-19 in pregnant women are catarrhal respiratory syndrome (93.3 ± 3.23 % of cases), intoxication syndrome (86.7 ± 4.38 % of cases) and neurological manifestations (66.7 ± 6.08 % of cases). Pregnant women with COVID-19 had higher blood levels of IL-15 ($p = 0.003$). COVID-19 is characterized by a decrease in the level of IL-15 in the blood in the third trimester of gestation compared to the first and second trimesters ($p = 0.001$; $p = 0.013$). IL-15 in the blood of SARS-CoV-2-infected pregnant women had a direct correlation with prothrombin time ($p = 0.017$), thrombin time ($p = 0.027$) and international normalized ratio ($p = 0.039$), and an inverse correlation with the level of lymphocytes in the blood ($p = 0.009$), fibrinogen ($p = 0.005$), serum iron ($p = 0.012$) and direct bilirubin ($p = 0.008$ in mild COVID-19). Factors associated with IL-15 in the blood of pregnant women with COVID-19 are impaired sense of smell and taste ($p = 0.043$), cough ($p = 0.014$) and vomiting ($p = 0.005$).

Conclusion. The relationship of IL-15 concentration in the blood with coagulation and biochemical parameters in women with COVID-19 at different stages of pregnancy and depending on the clinical course of COVID-19 was evaluated.

Key words: pregnancy, COVID-19, SARS-CoV-2, interleukin-15.

Пандемия COVID-19, вызванная тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса-2 (SARS-CoV-2), привела к более 7 миллионам летальных исходов и инфицированию свыше 777 миллионов человек по состоянию на январь 2025 года [1]. Наиболее тяжелые исходы COVID-19 были зарегистрированы у беременных женщин с хроническими заболеваниями, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет и сердечно-легочную патологию, или с другими респираторными вирусными инфекциями [2]. Иммунный статус беременных женщин адаптируется для обеспечения толерантности к плоду путем изменения клеточного состава и функций иммунных клеток и подавления Т-клеточного иммунитета и гуморальных реакций [3]. Как следствие, беременные женщины подвергаются повышенному риску заболеваемости респираторными вирусными инфекциями, в частности, инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 [4]. Имеются ограниченные данные об уровне интерлейкина-15 (IL-15) в крови беременных женщин с COVID-19.

Цель исследования: оценить связь концентрации в крови IL-15 с коагуляционными и биохимическими показателями у женщин с COVID-19 в разные сроки беременности и в зависимости от клинического течения COVID-19.

Материалы и методы

Исследование проводили с января 2024 года по февраль 2025 года на базе акушерского обсер-

вационного отделения № 1 учреждения здравоохранения «3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова» г. Минска, которое является специализированным учреждением по оказанию медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам г. Минска с COVID-19. Пациенток включали в исследование после получения письменного информированного согласия.

Основную группу (группа 1) составили беременные женщины с подтвержденным COVID-19 на любом сроке беременности ($N = 60$). Критерии включения в эту группу: беременные женщины с наличием РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках. В зависимости от сроков беременности во время инфицирования SARS-CoV-2 группа 1 разделена на 3 подгруппы:

1А – 14 женщин в I триместре беременности на сроке до 13^{+6} недель;

1Б – 17 женщин во II триместре беременности на сроке от 14^{+0} до 26^{+6} недель;

1В – 29 женщин в III триместре беременности на сроке от 27^{+0} недель и более.

Группа сравнения (группа 2) – беременные женщины без клинико-лабораторных признаков острых респираторных вирусных инфекций ($N = 20$). Критерии включения: отсутствие клинико-лабораторных признаков острых респираторных вирусных инфекций и подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 во время беременности.

Группы были сопоставимы по сопутствующей экстрагенитальной и акушерской патологии. Всем

Оригинальные научные публикации

женщинам были проведены следующие исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма и биохимический анализ крови. Степень тяжести COVID-19 оценивали в соответствии с Рекомендациями (временными) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.11.2021 № 1424).

Биохимическое исследование крови проводили реагентами «Beckman Coulter» (США) на биохимическом анализаторе AU480 («Beckman Coulter», США) по унифицированным методикам. Концентрацию IL-15 определяли в сыворотке периферической крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора для количественного определения IL-15 (тест-система «SEA061Hu», производитель «Cloud-Clone Corp.», Ухань, Китайская Народная Республика). Результаты регистрировали спектрофотометрически с использованием микропланшетного фотометра Multiskan SkyHigh («Thermo Scientific», Финляндия).

Статистическую обработку данных производили при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). На первом этапе анализа количественных данных определяли вид распределения признаков при помощи критерия Шапиро-Уилка. Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков, имеющих нормальное распределение, описывали средним значением (M) и средним квадратическим отклонением (SD). Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормальное распределение, описывали медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля), в формате Me (25 %; 75 %). При сравнении величин с нормальным распределением в двух независимых группах рассчитывали критерий Стьюдента (t), в трех и более независимых группах – использовали однофакторный дисперсионный анализ (F). Для сопоставления двух независимых групп по количественным признакам с ненормальным распределением использовали критерий Манна-Уитни (U), для сопоставления трех и более независимых групп использовали критерий Краскела-Уоллиса (H). Для описания качественных признаков вычисляли долю (P) и ошибку доли (Sp) признака, для их сравнения использовали метод максимального правдоподобия хи-квадрат (χ^2), точный критерий Фишера (ТКФ). Определяли отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой и его 95 % доверительный интервал. Для установления направления и силы статистической связи количественных признаков использована ранговая корреляция Спирмена (r_s). Статистически значимым уровнем ошибки считали $p < 0,05$.

Результаты исследования

Срок инфицирования SARS-CoV-2 во время беременности в группе 1 составил 25 (14; 37) недель, в подгруппе 1А – 10,5 (9; 12) недель, 1Б – 22 (18; 24) недели и 1В – 37 (34; 39) недель.

В таблице 1 отражены клинические проявления COVID-19 во время беременности. Длительность клинических проявлений COVID-19 в группе 1 составила 9 (6; 11,5) дней. Большинство беременных имели легкую форму COVID-19 ($n = 48$; $80 \pm 5,16$ %), остальные – среднетяжелую форму заболевания ($n = 12$; $20 \pm 5,16$ %).

Лабораторные исследования выполнены на 3 (2; 4) сутки от появления первых симптомов COVID-19 в группе 1, сроки исследований не различались у женщин с легкой и среднетяжелой формами инфекции (3 (2; 4) суток и 3 (2; 6) суток соответственно). В таблице 2 представлены гематологические, биохимические и коагуляционные показатели крови у беременных женщин с COVID-19.

Уровень IL-15 в сыворотке крови выше ($U = 328,0$; $p = 0,003$) у беременных женщин в группе 1 в сравнении с группой 2 (1,23 (0,65; 1,82) пг/мл против 0,58 (0,19; 1,10) пг/мл соответственно). Уровень IL-15 в сыворотке крови беременных женщин с COVID-19 различался по триместрам

Таблица 1. Клинические проявления COVID-19 у беременных женщин, n (P \pm Sp, %)

Клинические проявления COVID-19	Группа 1 (N = 60)
Интоксикационный синдром	52 (86,7 \pm 4,38)
гипертермия (температура тела >37 °C)	49 (81,7 \pm 4,99)
слабость	41 (68,3 \pm 6,04)
головная боль	35 (58,3 \pm 6,37)
мышечная боль	36 (60 \pm 6,32)
боль в глазных яблоках	1 (1,7 \pm 1,67)
Неврологические проявления	40 (66,7 \pm 6,08)
нарушение обоняния и вкуса	16 (26,7 \pm 5,71)
головокружение	2 (3,3 \pm 2,31)
мелькание «мушек» перед глазами	1 (1,7 \pm 1,67)
Катарально-респираторный синдром	56 (93,3 \pm 3,23)
конъюнктивит	14 (23,3 \pm 5,46)
заложенность носа	54 (90 \pm 3,87)
ринорея	48 (80 \pm 5,16)
осиплость голоса	1 (1,7 \pm 1,67)
боль в горле	42 (70 \pm 5,92)
кашель	36 (60 \pm 6,32)
образование мокроты	13 (21,7 \pm 5,32)
одышка	12 (20 \pm 5,16)
Гастроинтестинальный синдром	15 (25 \pm 5,59)
боль в животе	6 (10 \pm 3,87)
тошнота	2 (3,3 \pm 2,31)
рвота	7 (11,7 \pm 4,15)
диарея	6 (10 \pm 3,87)
Гипертензия	2 (3,3 \pm 2,31)
носовое кровотечение	2 (3,3 \pm 2,31)
боль в ухе	4 (6,7 \pm 3,23)
боль в грудной клетке	8 (13,3 \pm 4,38)

Таблица 2. Гематологические, биохимические и коагуляционные показатели крови у беременных женщин с COVID-19

Показатель	Группа 1 (N = 60)	Группа 2 (N = 20)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$, Me (25 %; 75 %)	4,06 (3,83; 4,27)¹	3,9 (3,73; 4,05)
Гемоглобин, г/л, M \pm SD	118,5 \pm 12,64	119,5 \pm 9,32
Лейкоциты, $\times 10^9/л$, M \pm SD	8,4 \pm 2,87	9,7 \pm 2,36
Лимфоциты, $\times 10^9/л$, M \pm SD	1,3 \pm 0,64²	1,9 \pm 0,91
Тромбоциты, $\times 10^9/л$, M \pm SD	195,2 \pm 51,83	214,8 \pm 41,2
Общий белок, г/л, Me (25 %; 75 %)	68,7 (66,2; 73,2)³ n = 57	65,1 (62,3; 67)
Общий билирубин, мкмоль/л, Me (25 %; 75 %)	5,9 (4,6; 7,4) n = 57	6,1 (5,6; 9,2)
Прямой билирубин, мкмоль/л, Me (25 %; 75 %)	2,8 (1,7; 3,1)⁴ n = 35	1,3 (1,0; 3,0) n = 19
Аланинаминотрансфераза, Е/л, Me (25 %; 75 %)	16,2 (13,4; 28,6) n = 57	16,4 (10,7; 20,0)
Аспаратаминотрансфераза, Е/л, Me (25 %; 75 %)	21 (17,1; 28,0) n = 58	18,9 (15,9; 21,4)
Лактатдегидрогеназа, Е/л, Me (25 %; 75 %)	187,2 (141,3; 332,9) n = 55	159 (146,6; 173,5) n = 19
Креатининфосфокиназа, Е/л, Me (25 %; 75 %)	51,2 (34,3; 63,5) n = 37	47,8 (36,6; 67,7) n = 19
γ -глутамилтранспептидаза, Е/л, Me (25 %; 75 %)	10,1 (7,6; 16,2) n = 18	9,5 (6,9; 16,9) n = 19
C-реактивный белок, мг/л, Me (25 %; 75 %)	11,6 (4,0; 29,8) n = 28	6,6 (2,9; 8,9) n = 5
C-реактивный белок высокочувствительный, мг/л, Me (25 %; 75 %)	17 (7,9; 37,6)⁵ n = 32	4,2 (2,2; 6,6) n = 18
Сывороточное железо, мкмоль/л, Me (25 %; 75 %)	7,4 (6,2; 10,4)⁶ n = 35	17,2 (12,7; 22,6) n = 19
Ферритин, мкг/л, Me (25 %; 75 %)	32,1 (16,7; 50,7)⁷ n = 39	23 (9,1; 35,0) n = 19
Трансферрин, г/л, M \pm SD	326,7 \pm 79,0⁸ n = 25	402,1 \pm 76,98 n = 19
Коэффициент насыщения трансферрина, %, Me (25 %; 75 %)	10,1 (7,4; 14,6)⁹ n = 23	14,8 (10,0; 27,5) n = 19
Латентная железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л, M \pm SD	64,3 \pm 15,15 n = 29	66,9 \pm 19,78 n = 19
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л, M \pm SD	73,7 \pm 15,59¹⁰ n = 28	84,7 \pm 14,96 n = 19
Активированное частичное тромбопластиновое время, с, Me (25 %; 75 %)	28,4 (26,2; 29,8) n = 57	26,4 (25,0; 29,3) n = 19
Протромбиновое время, с, M \pm SD	11,1 \pm 0,94¹¹ n = 57	10,6 \pm 0,61 n = 19
Тромбиновое время, с, Me (25 %; 75 %)	13 (12,3; 14,1) n = 51	13,3 (12,3; 13,7) n = 19
Фибриноген, г/л, M \pm SD	5,2 \pm 1,27 n = 57	4,8 \pm 0,86 n = 19
Международное нормализованное отношение, M \pm SD	1 \pm 0,08¹² n = 57	0,9 \pm 0,06 n = 19
D-димер, нг/мл, Me (25 %; 75 %)	602 (414,5; 906) n = 56	488 (270; 590) n = 19

Примечания:

- ¹ – статистически значимые различия с группой 2 ($U = 417,5$; $p = 0,043$);
- ² – статистически значимые различия с группой 2 ($t = 3,0$; $p = 0,004$);
- ³ – статистически значимые различия с группой 2 ($U = 335,0$; $p = 0,006$);
- ⁴ – статистически значимые различия с группой 2 ($U = 204,0$; $p = 0,02$);
- ⁵ – статистически значимые различия с группой 2 ($U = 65,5$; $p < 0,001$);
- ⁶ – статистически значимые различия с группой 2 ($U = 110,0$; $p < 0,001$);
- ⁷ – статистически значимые различия с группой 2 ($U = 225,0$; $p = 0,016$);
- ⁸ – статистически значимые различия с группой 2 ($t = 3,2$; $p = 0,003$);
- ⁹ – статистически значимые различия с группой 2 ($U = 130,0$; $p = 0,026$);
- ¹⁰ – статистически значимые различия с группой 2 ($t = 2,4$; $p = 0,021$);
- ¹¹ – статистически значимые различия с группой 2 ($t = 2,4$; $p = 0,018$);
- ¹² – статистически значимые различия с группой 2 ($t = 2,6$; $p = 0,013$).

гестации ($F_{2,57} = 5,81$; $p = 0,005$), составил в подгруппе 1А $2,0 \pm 1,28$ пг/мл, 1Б – $1,8 \pm 1,31$ пг/мл и 1В – $1,0 \pm 0,64$ пг/мл, значимо различались подгруппы 1А и 1В, 1Б и 1В ($t_{1А,1В} = 3,59$, $p = 0,001$; $t_{1Б,1В} = 2,59$, $p = 0,013$). Не выявлено различий в уровне IL-15 в сыворотке крови беременных женщин с COVID-19 в зависимости от клинической формы течения заболевания: $1,21 (0,65; 2,02)$ пг/мл при легкой форме COVID-19 и $1,34 (0,59; 1,47)$ пг/мл при среднетяжелой форме ($U = 264,5$; $p = 0,67$).

При изучении взаимосвязи уровня IL-15 и гематологических, биохимических и коагуляционных

показателей крови у SARS-CoV-2-инфицированных беременных женщин выявлена прямая корреляционная связь с протромбиновым временем ($r_s = 0,33$; $p = 0,017$), тромбиновым временем ($r_s = 0,33$; $p = 0,027$) и международным нормализованным отношением ($r_s = 0,29$; $p = 0,039$), обратная связь с уровнем лимфоцитов в крови ($r_s = -0,34$; $p = 0,009$), сывороточного железа ($r_s = -0,33$; $p = 0,012$), прямого билирубина ($r_s = -0,38$; $p = 0,008$ при легкой форме COVID-19) и фибриногена ($r_s = -0,38$; $p = 0,005$). Уровень IL-15 ниже 25-го перцентиля у беременных женщин

с COVID-19 сопряжен с нарушением обоняния и вкуса (ОШ = 3,5; 95 % ДИ 1,5–8,1; $p = 0,043$), кашлем (ОШ = 6,2; 95 % ДИ 1,5–25,1; $p = 0,014$), уровень IL-15 выше медианы – с рвотой (ТКФ; $p = 0,005$).

Обсуждение

Цитокины – это небольшие секретируемые белки, необходимые для активации и роста иммунных клеток и имеющие решающее значение для контроля сигнальных путей клеток в физиологическом гомеостазе и патологических состояниях [5]. В данной работе мы демонстрируем уровень IL-15 у беременных женщин с COVID-19. IL-15 является плеiotропным цитокином, играющим важную роль в онтогенезе, активации и выживании CD8+ Т-клеток, естественных Т-клеток-киллеров, $\gamma\delta$ Т-клеток и естественных клеток-киллеров, продукции цитокинов [6]. IL-15 индуцирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, увеличивает секрецию иммуноглобулинов и участвует во взаимодействии между неспецифическим и приобретенным иммунитетом [7]. IL-15 обеспечивает быстрый и эффективный иммунологический всплеск для борьбы с вторгающимися патогенами. Однако IL-15 не влияет на Т-регуляторные клетки и активационно-индуцированную гибель клеток [8]. Данный цитокин стимулирует пролиферацию и дифференциацию клеток, действует как антиапоптотический фактор [9].

Показано, что IL-15 усиливает фагоцитарную активность макрофагов, индуцирует экспрессию IL-8, IL-12, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и секрецию IL-6, IL-8 и фактора некроза опухоли- α [10]. Инкубация IL-15 с дендритными клетками приводила к увеличению CD83, CD86, CD40, главного комплекса гистосовместимости класса II, резистентности к апоптозу, повышенной секреции интерферона- γ [11]. В тучных клетках IL-15 выступает в качестве фактора роста и ингибитора апоптоза [12].

Помимо клеток крови IL-15 оказывает воздействие на другие клетки организма, включая миоциты, адипоциты, кератиноциты, эндотелиальные и нервные клетки. На мышцы он оказывает анаболический эффект и способствует дифференциации мышечных клеток [13], накоплению миоцитами сократительных белков. Показана стимуляция IL-15 ангиогенеза и индукции роста микроглии [13]. Имеются исследования, где определена роль избыточного синтеза IL-15 в развитии воспалительных и аутоиммунных заболеваний посредством стимуляции выработки фактора некроза опухоли- α , продукции IL-1 β , а также активации естественных клеток-киллеров и Т-клеток [14].

По данным нашего исследования уровень IL-15 в сыворотке крови выше у беременных женщин

с COVID-19 в сравнении с беременными женщинами без клинико-лабораторных признаков острых респираторных вирусных инфекций ($p = 0,003$), что соответствует литературным данным. В частности, IL-15 был повышен в сыворотке крови госпитализированных пациентов с COVID-19 [15]. Высокие уровни IL-15 были связаны с длительной госпитализацией, тяжестью заболевания и более высокими показателями смертности [16]. В исследовании A. Amarilla-Irusta и соавт. обнаружили увеличение IL-15 в плазме пациентов с COVID-19 и показали прямую корреляцию между тяжестью COVID-19 и повышенным уровнем IL-15 в плазме [17]. В других отчетах также продемонстрировано увеличение IL-15 в сыворотке крови у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [18]. В исследовании R. Rubio и соавт. у рожениц с COVID-19 были более высокие концентрации IL-15 в сыворотке по сравнению с неинфицированными матерями [19].

По нашим данным уровень IL-15 в сыворотке крови беременных женщин с COVID-19 различался по триместрам гестации и был ниже в III триместре в сравнении с I и II триместрами гестации ($p = 0,001$; $p = 0,013$). Интересно, что уровни IL-15 в плазме пациентов с COVID-19 отрицательно коррелировали с количеством Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и естественных клеток-киллеров, что предполагает компенсаторную продукцию этого цитокина в ответ на глубокую лимфопению [20]. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования: в группе SARS-CoV-2-инфицированных беременных женщин выявлена обратная корреляционная связь уровня IL-15 с уровнем лимфоцитов в крови ($p = 0,009$).

Нами изучена взаимосвязь уровня IL-15 и коагуляционных показателей крови у беременных женщин с COVID-19 и выявлена прямая корреляционная связь с протромбиновым временем ($p = 0,017$), тромбиновым временем ($p = 0,027$) и международным нормализованным отношением ($p = 0,039$), обратная связь с уровнем фибриногена ($p = 0,005$). IL-15 в сыворотке крови SARS-CoV-2-инфицированных беременных женщин обратно коррелировал с уровнем сывороточного железа ($p = 0,012$) и прямого билирубина ($p = 0,008$ при легкой форме COVID-19).

По данным нашего исследования большинство беременных имели легкую форму COVID-19 ($80 \pm 5,16$ %), среднетяжелая форма заболевания составила $20 \pm 5,16$ % случаев. Основными клиническими проявлениями COVID-19 во время беременности были катарально-респираторный синдром ($93,3 \pm 3,23$ %), интоксикационный синдром ($86,7 \pm 4,38$ %) и неврологические проявления ($66,7 \pm 6,08$ %). Беременные женщины с COVID-19 в сравнении с беременными женщинами

ми без клинико-лабораторных признаков острых респираторных вирусных инфекций имели более высокий уровень эритроцитов в крови ($p = 0,043$), общего белка ($p = 0,006$), прямого билирубина ($p = 0,02$), С-реактивного белка высокочувствительного ($p < 0,001$) и ферритина ($p = 0,016$), более высокие показатели протромбинового времени ($p = 0,018$) и международного нормализованного отношения ($p = 0,013$). COVID-19 у беременных женщин ассоциирован с более низкими уровнями лимфоцитов в крови ($p = 0,004$), сывороточного железа ($p < 0,001$), трансферрина ($p = 0,003$), показателями коэффициента насыщения трансферрина ($p = 0,026$) и общей железосвязывающей способности сыворотки ($p = 0,021$). Нами установлено, что уровень IL-15 ниже 25-го перцентиля у беременных женщин с COVID-19 сопряжен с нарушением обоняния и вкуса ($p = 0,043$), кашлем ($p = 0,014$), а уровень IL-15 выше медианы – с рвотой ($p = 0,005$).

Заключение

1. Основными клиническими проявлениями COVID-19 у беременных женщин являются катарально-респираторный синдром в $93,3 \pm 3,23$ % случаев, интоксикационный синдром в $86,7 \pm 4,38$ % случаев и неврологические проявления в $66,7 \pm 6,08$ % случаев.

2. Беременные женщины с COVID-19 в сравнении с беременными женщинами без клинико-лабораторных признаков острых респираторных вирусных инфекций имели более высокие показатели в крови эритроцитов ($p = 0,043$), общего белка ($p = 0,006$), прямого билирубина ($p = 0,02$), С-реактивного белка высокочувствительного ($p < 0,001$), ферритина ($p = 0,016$), протромбинового времени ($p = 0,018$) и международного нормализованного отношения ($p = 0,013$). COVID-19 у беременных женщин ассоциирован с более низкими уровнями в крови лимфоцитов ($p = 0,004$), сывороточного железа ($p < 0,001$) и трансферрина ($p = 0,003$), показателями коэффициента насыщения трансферрина ($p = 0,026$) и общей железосвязывающей способности сыворотки ($p = 0,021$).

3. SARS-CoV-2-инфицированные беременные женщины имели более высокий уровень IL-15 в сыворотке крови в сравнение с беременными женщинами без клинико-лабораторных признаков острых респираторных вирусных инфекций ($p = 0,003$).

4. COVID-19 характеризуется снижением уровня IL-15 в крови в III триместре гестации в сравнении с I и II триместрами ($p = 0,001$; $p = 0,013$).

5. IL-15 в крови SARS-CoV-2-инфицированных беременных женщин имел прямую корреляционную связь с протромбиновым временем ($p = 0,017$), тромбиновым временем ($p = 0,027$) и междуна-

родным нормализованным отношением ($p = 0,039$), обратную связь – с уровнем лимфоцитов в крови ($p = 0,009$), фибриногена ($p = 0,005$), сывороточного железа ($p = 0,012$) и прямого билирубина ($p = 0,008$ при легкой форме COVID-19).

6. Факторами, ассоциированными с IL-15 в крови беременных женщин с COVID-19, являются нарушение обоняния и вкуса ($p = 0,043$ для IL-15 ниже 25-го перцентиля), кашель ($p = 0,014$ для IL-15 ниже 25-го перцентиля) и рвота ($p = 0,005$ для IL-15 выше медианы).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Number of COVID-19 deaths reported to WHO (cumulative total). – Available at: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths> (accessed 13 January 2025).
2. Kumar, R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and pregnancy-related conditions: Concerns, challenges, management and mitigation strategies-a narrative review / R. Kumar, C. M. Yeni, N. A. Utami [et al.] // J. Infect. Public. Health. – 2021. – Vol. 14, № 7. – P. 863–875. – doi: 10.1016/j.jiph.2021.04.005.
3. Aghaeepour, N. An immune clock of human pregnancy / N. Aghaeepour, E. A. Ganio, D. Mcilwain et al. // Sci Immunol. – 2017. – Vol. 2, № 15, eaan2946. – doi: 10.1126/sciimmunol.aan2946.
4. Liu, H. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint / H. Liu, L. L. Wang, S. J. Zhao [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2020. – Vol. 139. – P. 103122. – doi: 10.1016/j.jri.2020.103122.
5. Amin, M. N. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease and cancer / M. N. Amin, S. A. Siddiqui, M. Ibrahim [et al.] // SAGE Open Med. – 2020. – Vol. 8. – P. 205031212096575. – doi: 10.1177/2050312120965752.
6. Wang, X. Transcription factors associated with IL-15 cytokine signaling during NK cell development / X. Wang, X. Y. Zhao // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 610789. – doi: 10.3389/fimmu.2021.610789.
7. Lodolce, J. P. Regulation of lymphoid homeostasis by interleukin-15 / J. P. Lodolce, P. R. Burkett, R. M. Koka [et al.] // Cytokine Growth Factor Rev. – 2002. – Vol. 13, № 6. – P. 429–439. – doi: 10.1016/S1359-6101(02)00029-1.
8. Marks-Konczalik, J. IL-2-induced activation-induced cell death is inhibited in IL-15 transgenic mice / J. Marks-Konczalik, S. Dubois, J. M. Losi [et al.] // Proc Natl Acad Sci. – 2000. – Vol. 97, № 21. – P. 11445–11450. – doi: 10.1073/pnas.200363097.
9. Bamford, R. N. Interleukin (IL) 15/IL-T production by the adult T-cell leukemia cell line HuT-102 is associated with a human T-cell lymphotropic virus type I region/IL-15 fusion message that lacks many upstream AUGs that normally attenuates IL-15 mRNA translation / R. N. Bamford, A. P. Battiata, J. D. Burton [et al.] // Proc Natl Acad Sci. – 1996. – Vol. 93, № 7. – P. 2897–2902. – doi: 10.1073/pnas.93.7.2897.
10. Budagian, V. IL-15/IL-15 receptor biology: a guided tour through an expanding universe / V. Budagian, E. Bulanova, R. Paus [et al.] // Cytokine Growth Factor Rev. – 2006. – Vol. 17, № 4. – P. 259–280. – doi: 10.1016/j.cytogfr.2006.05.001.
11. Anguille, S. Short-term cultured, interleukin-15 differentiated dendritic cells have potent immunostimulatory properties / S. Anguille, E. L. Smits, N. Cools [et al.] // J. Transl. Med. – 2009. – Vol. 7. – P. 109. – doi:10.1186/1479-5876-7-109.
12. Tagaya, Y. Identification of a novel receptor/signal transduction pathway for IL-15/T in mast cells / Y. Tagaya, J. D. Burton, Y. Miyamoto [et al.] // EMBO J. – 1996. – Vol. 15, № 18. – P. 4928–4939.

□ Оригинальные научные публикации

13. *Quinn, L. S.* Interleukin-15: a novel anabolic cytokine for skeletal muscle / L. S. Quinn, K. L. Haugk, K. H. Grabstein // *Endocrinology*. – 1995. – Vol. 136, № 8. – P. 3669–7362. – doi: 10.1210/endo.136.8.7628408.
14. *McInnes, I. B.* Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor-alpha production in rheumatoid arthritis / I. B. McInnes, B. P. Leung, R. D. Sturrock [et al.] // *Nat. Med.*. – 1997. – Vol. 3, № 2. – P. 189–195. – doi: 10.1038/nm0297-189.
15. *Malengier-Devlies, B.* Severe COVID-19 patients display hyper-activated NK cells and NK cell-platelet aggregates / B. Malengier-Devlies, J. Filtjens, K. Ahmadzadeh [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 861251. – doi: 10.3389/fimmu.2022.861251.
16. *Angioni, R.* Age-severity matched cytokine profiling reveals specific signatures in Covid-19 patients / R. Angioni, R. Sánchez-Rodríguez, F. Munari [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2020. – Vol. 11, № 11. – P. 957. – doi: 10.1038/s41419-020-03151-z.
17. *Amarilla-Irusta, A.* CD151 identifies an NK cell subset that is enriched in COVID-19 patients and correlates with disease severity / A. Amarilla-Irusta, O. Zenarruzabeitia, A. Sevilla [et al.] // *J Infect.* – 2024. – Vol. 89, № 6. – P. 106304. – doi: 10.1016/j.jinf.2024.106304.
18. *Witkowski, M.* Untimely TGFβ responses in COVID-19 limit antiviral functions of NK cells / M. Witkowski, C. Tizian, M. Ferreira-Gomes [et al.] // *Nature*. – 2021. – Vol. 600, № 7888. – P. 295–301. – doi: 10.1038/s41586-021-04142-6.
19. *Rubio, R.* Maternal and neonatal immune response to SARS-CoV-2, IgG transplacental transfer and cytokine profile / R. Rubio, R. Aguilar, M. Bustamante [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 999136. – doi: 10.3389/fimmu.2022.999136.
20. *Singh, A. K.* Opposing roles for sMAdCAM and IL-15 in COVID-19 associated cellular immune pathology / A. K. Singh, N. Kasarpalkar, S. Bhowmick [et al.] // *J. Leukoc Biol.* – 2022. – Vol. 111, № 6. – P. 1287–1295. – doi: 10.1002/JLB.3COVBCR0621-300R.

Поступила 09.06.2025 г.