

Статья поступила в редакцию 11.07.2023 г.

Бычкова С.В., Мальгина Г.Б., Чистякова Г.Н., Абдуллаева М.И.
Уральский НИИ охраны материнства и младенчества,
г. Екатеринбург, Россия

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВЛИЯНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА НА РАЗВИТИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ

Проведен обзор научной литературы, включающий рандомизированные клинические исследования, посвященные состоянию здоровья и патологии нервной системы новорожденных, матери которых перенесли новую коронавирусную инфекцию (НКВИ) во время беременности. Анализу подвергнуты публикации баз данных PubMed, ClinicalKey, MedLine, Google Scholar.

Целью обзора явилось обобщение современных научных представлений о влиянии COVID-19 на ближайшие и отдаленные неврологические исходы у новорожденных от матерей, перенесших НКВИ во время беременности. Процессы повреждения головного мозга плода вследствие инфекции SARS-CoV-2 у матери запускаются внутриутробно. При этом имеют место не только функциональные нарушения, но и структурные повреждения вещества (гиперэхогенность белого вещества и базальных ганглиев, уменьшение количества тканевого миелина). Основной причиной возникновения перинатальных неврологических нарушений является патологическая перфузия плаценты из-за измененной коагуляции, воспалительных изменений или микроангиопатических состояний, что вызывает гипоксические и ишемические повреждения головного мозга плода и новорожденного.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; новая коронавирусная инфекция; беременность; перинатальные осложнения; плацента; новорожденный; неврологические нарушения

Bychkova S.V., Malgina G.B., Chistiakova G.N., Abdullaeva M.I.

Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ekaterinburg, Russia

COVID-19 DURING PREGNANCY: IMMEDIATE AND LONG-TERM CONSEQUENCES OF THE INFLUENCE OF THE INFECTIOUS PROCESS ON THE DEVELOPMENT OF NEUROLOGICAL PATHOLOGY OF NEWBORNS

A review of the scientific literature has been conducted, including randomized clinical studies on the state of health and pathology of the nervous system of newborns whose mothers suffered a new coronavirus infection during pregnancy. Publications of PubMed, ClinicalKey, MedLine, Google Scholar databases were analyzed. The article was selected if it reported data on newborns with neurological disorders associated with SARS-CoV-2 infection.

The processes of fetal brain damage, due to SARS-CoV-2 infection in the mother, are triggered in utero. At the same time, there are not only functional disorders, but also structural damage to the substance (hyperechogenicity of the white matter and basal ganglia, a decrease in the amount of tissue myelin). The main cause of perinatal neurological disorders is pathological perfusion of the placenta due to altered coagulation, inflammatory changes or microangiopathic conditions, what causes hypoxic and ischemic brain damage to the fetus and newborn.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; new coronavirus infection; pregnancy; perinatal complications; placenta; newborn; neurological disorders

Несмотря на официальное окончание пандемии COVID-19 [1], ее последствия продолжают оставаться значимыми как для системы здравоохранения в целом, так и для здоровья отдельных людей. Особый интерес представляют осложнения новой коронавирусной инфекции (НКВИ) для состояния здоровья и развития детей и новорожденных, матери которых перенесли НКВИ во время беременности.

В настоящее время в научной литературе, посвященной данной теме, имеются два альтернативных мнения: перенесенная матерью инфекция не оказы-

вает влияния на здоровье новорожденного [2], другие исследователи доказывают обратное [3]. Первое мнение превалировало в начале пандемии, но, по мере накопления информации, показано увеличение частоты критических состояний и общей заболеваемости в неонатальный период.

Целью обзора явилось обобщение современных научных представлений о влиянии COVID-19 на ближайшие и отдаленные неврологические исходы у новорожденных от матерей, перенесших НКВИ во время беременности.

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2023-3-17-23



YRAVCT

Бычкова С.В., Мальгина Г.Б., Чистякова Г.Н., Абдуллаева М.И. НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВЛИЯНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА НА РАЗВИТИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ // Мать и Дитя в Кузбассе. 2023. №3(94). С. 17-23.



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 НА РАЗВИТИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Основные механизмы воздействия вируса SARS-CoV-2 на развитие нервной системы плода связаны с опосредованным действием через фето-плацентарный комплекс. В механизме повреждения важную роль играет тропность вируса к рецепторам, локализующимся в эндотелиоцитах и миоцитах сосудов ворсин плаценты, децидуальных клетках и синцитиотрофобласте. Поэтому нельзя исключить прямое цитопатическое действие на клетки плаценты и синцитиотрофобласт, граничащий с материнской кровью и содержащий рецепторы к SARS-CoV-2.

Проникновение вируса в клетку осуществляется с помощью S-spike белков, имеющих только у коронавируса, которые взаимодействуют с ангиотензинпревращающим ферментом 2-го типа. Эти особенности приводят к принципиально иному, чем при проникновении других вирусов, ответу организма на инфицирование, заключающемуся в комплексной активации компонентов иммунного ответа и компонентов ренин-ангиотензиновой системы [4]. Запускается каскад реакций врожденного иммунитета: происходит продукция интерферонов, интерлейкинов, активируется адаптивный клеточный иммунитет — основную роль играет активность Т-лимфоцитов CD8, которые обеспечивают выброс цитотоксических гранул и интерферонов, и Т-хелперов CD4, которые, в свою очередь, запускают гуморальный иммунитет.

При благоприятном течении заболевания противовирусная активность организма обеспечивает ограничение избыточного воспаления.

Но отличительная особенность SARS-CoV-2 состоит в его свойстве в ряде случаев идти «в обход», не давая организму сформировать эффективный иммунный ответ на уровне врожденных и местных механизмов, и, наоборот, запуская каскад реакций мощного воспаления. При этом происходит чрезмерный выброс провоспалительных цитокинов, раннее образование незрелых и неэффективных антител с формированием иммунocomплексов, что усугубляет воспалительную реакцию и приводит к повреждению тканей. Итогом воздействия цитокинов является развитие воспаления в материнской и плодной частях плаценты [5-9].

У новорожденных это приводит к системному воспалению, вызванному цитокинами, и, как следствие, повреждению нейронов с последующим некрозом и апоптозом клеток. Даже без непосредственного прямого действия вируса, инфекция может привести к повреждению головного мозга с отдаленными клиническими проявлениями.

Опасность внутриутробного вирусного поражения заключается в том, что у детей, не имеющих клинических проявлений инфекции при рождении, в последующем проявляются значительная задержка умственного развития, хронически рецидивирующая

внутричерепная гипертензия, гидроцефалия, дефекты слуха, зрения, и другие минимальные или умеренные расстройства центральной нервной системы [10, 11].

Еще один фактор в развитии перинатальных неврологических нарушений — действие оксида азота, которому отводится одна из основных ролей в поражении головного мозга вирусом.

Описано опосредованное участие вируса в регуляции экспрессии эндотелиальной NO-синтазы. Снижение продукции эндогенного оксида азота вызывает вазоконстрикцию.

Таким образом, возникает патологический замкнутый круг: внутриутробное воздействие вируса SARS-CoV-2 на продукцию эндогенного оксида азота вызывает вазоконстрикцию сосудов плаценты, что приводит к гипоксемии и связанному с этим ацидозу плода, которые в свою очередь являются главными активаторами гемодинамического перераспределения объемов крови, стрессового типа секреции гормонов, что в свою очередь запускает синтез простагландинов и лейкотриенов, увеличивает содержание клеточных метаболитов у плода, приводящих к вазоконстрикции сосудов [12].

В сосудах ишемизированных тканей активируются элементы крови, что проявляется в адгезии последних к эндотелию.

Дальнейшее прогрессирование гипоксии приводит к активации анаэробного гликолиза. Адаптивная активация анаэробного гликолиза с накоплением лактата еще больше усиливает ацидоз и повреждение мембран сосудов, клеток и гематоэнцефалического барьера. Расстройства гемостаза с размахом колебаний коагуляционных параметров и гипoaггегации тромбоцитов представляют высокий риск развития тромбгеморрагического синдрома [13-16].

Таким образом, синдром системного воспалительного ответа, характерный для НКВИ, в отношении системы «мать-плацента-плод» проявляется как в гиперпродукции цитокинов, так и в тромбогенном воздействии: вовлечение эндотелиальных клеток приводит к гиперкоагуляции и образованию микротромбов, приводящих к нарушению материнского кровообращения в плаценте в виде развития межворсинковых тромбов и инфарктов ворсин [17]. Механизмы повреждения, усиливая и поддерживая друг друга, приводят к ишемизации тканей головного мозга плода, с последующим некрозом и апоптозом нервных клеток.

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

В систематическом обзоре Neef V. et al. [3] у 80,4 % детей, родившихся от инфицированных COVID-19 матерей, не было выявлено никаких клинических отклонений. Но большинство исследователей показывают высокую частоту осложнений неонатального периода. В работе Villar J. et al. [18] доказана повышенная частота критических состояний детей (33,5 %), приводящих к госпитализации

в отделение реанимации новорожденных (ОРИТН) и летальности в ранний неонатальный период. В систематическом обзоре Novoa R.H. et al. [19] сообщается, что 27,9 % (24/86) новорожденных были госпитализированы в ОРИТН, а летальность составила 0,8 % (1/118). Показаниями для поступления были: недоношенность и низкий вес при рождении — 9/62 (14,5 %); искусственная вентиляция легких — 2/36 (5,6 %), асфиксия — 2/36 (5,6 %), пневмония — 1/36 (2,8 %), респираторный дистресс-синдром — 2/36 (5,6 %).

В работе Raschetti R. et al. [20] подтверждается, что дети от матерей, перенесших НКВИ, чаще нуждались в госпитализации в отделение реанимации по сравнению с детьми того же гестационного возраста. Таким образом, большинство исследователей показывают, что в случае перенесенной матерью инфекции, от 17 до 35 % детей рождались в тяжелом состоянии, что требовало реанимационной помощи.

При этом клинические проявления не имеют специфики. Респираторные расстройства наблюдались в виде клинических признаков дыхательной недостаточности, таких как тахипноэ и нарушения биомеханики дыхания. Желудочно-кишечная патология проявлялась диареей, срыгиваниями и рвотой, неусвоением энтерального питания. Неврологическая патология была в виде повышенного мышечного тонуса и повышенной возбудимости либо гипотонии, вялости и апноэ. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены тахикардия и артериальная гипотензия. Другие проявления инфекционного процесса включали конъюнктивит, гипотермию и кожную сыпь. Лабораторные отклонения были отмечены в меньшинстве случаев: у 14 (14,4 %) и 4 (4,1 %) из 97 новорожденных выявлена лимфопения и повышенные уровни АСТ и АЛТ. Маркеры воспаления (С-реактивный белок и прокальцитонин) были повышены у 15 из 97 детей (15,5 %) [20]. Как и в иностранных публикациях, отечественные исследователи доказывают, что эта категория новорожденных имеет нарушения неонатальной адаптации, но отмечают отсутствие специфичных клинических проявлений инфекции COVID-19 [21].

БЛИЖАЙШИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВЛИЯНИЯ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ МАТЕРИ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Перинатальный инсульт обычно проявляется угнетением, судорогами и апноэ с нарушением дыхания. Однако описаны случаи бессимптомного течения, когда инсульт может быть диагностирован при наличии клинических признаков гемипареза.

В ходе одной из работ [22] были проанализированы 85 выписных эпикризов детей в возрасте от 3 дней до 6 месяцев. Были выделены две основные группы: дети, родившиеся от матерей, перенесших COVID-19 в период беременности (67 детей), и дети, перенесшие инфекцию постнатально (21 % —

18 детей). Была установлена частота встречаемости основных диагнозов: энцефалопатия новорожденных токсико-гипоксическая в сочетании с синдромом угнетения — 34 ребенка (50,7 %), неонатальная пневмония с синдромом угнетения — 18 детей (26,9 %), энцефалопатия новорожденных токсико-гипоксическая в сочетании с гипертензионно-гидроцефальным синдромом — 17 детей (25,4 %). Исследование доказывает направленное поражение центральной нервной системы в виде синдрома угнетения. У детей, заболевших постнатально, помимо пневмонии, тонзиллита и фарингита, также подтверждена энцефалопатия с синдромом угнетения. Авторы отмечают, что наиболее частым неврологическим осложнением явился инсульт, который был выявлен у 13 % детей. Объясняют природу инсульта как повреждение ворсинчатого дерева с разрывом защитного слоя синцитиотрофобластов вследствие индуцированного вирусом апоптоза; другим вероятным механизмом можно считать также иммуносупрессию и состояние гиперкоагуляции.

Другие исследователи также отмечают тромбогенный генез неврологических расстройств на фоне поражения сосудов головного мозга у новорожденных: ишемический инсульт, внутримозговые кровоизлияния различной степени, тромбоз вен мозгового синуса, субарахноидальное кровоизлияние и множественные диффузные микрокровоизлияния [23, 24].

Единичное наблюдение в виде острой мозжечковой атаксии у постнатально заболевшего ребенка описывают бразильские ученые [25]. Атаксия в неонатальном периоде проявлялась нарушениями координации движений, интенционным и постуральным тремором, нистагмом.

Есть клинические описания атаксии на фоне инфицирования COVID-19 у более старших детей и взрослых. У более взрослых детей атаксия может проявляется скандированной речью помимо вышеперечисленных проявлений. При остро возникшем мозжечковом поражении появляется мышечная гипотония.

Чаще всего в литературе описаны неспецифические неврологические нарушения, проявляющиеся как сопутствующая патология.

Например, случай 28-дневного ребенка с тяжелой энцефалопатией, ассоциированной с COVID-19, вызванной омикронным вариантом коронавируса [26]. Или фебрильные судороги, фебрильный эпилептический статус, эпилептический статус [27].

В проспективном исследовании de Araujo A.J.D. et al. [28] были обследованы 201 ребенок от матерей, подвергшихся воздействию инфекции SARS-CoV-2 во время беременности. Оценка нейровизуализации (УЗИ, доплер) была проведена в 6 месяцев скорректированного возраста. Преобладающими находками были гиперэхогенность глубокого белого вещества головного мозга и базальных ганглиев (хвостатые ядра/таламус), а также снижение индексов сопротивления и пульсации внутричерепного артериального кровотока. В средней мозговой артерии наблюдался более широкий диапазон вариаций

потока, чем в базилярной артерии. Это исследование характеризует структурные изменения головного мозга плода, связанные с НКВИ во время беременности. Морфологические данные могут быть малозаметными, а функциональные исследования, такие как доплерография и эластография, более точно выявляют младенцев с риском неврологического повреждения.

Еще одним результатом исследования была положительная корреляция аномальных результатов нейровизуализации, которая увеличивалась пропорционально тяжести материнской инфекции. Было доказано, что значительное снижение индексов резистентности и пульсации внутричерепного артериального кровотока положительно коррелировало с третьим триместром материнской инфекции SARS-CoV-2.

Снижение ригидности мозговой ткани, особенно в глубоком белом веществе, может свидетельствовать об уменьшении количества тканевого миелина в нервной системе, решающем элементе адекватного развития нервной системы у детей [28].

ОТДАЛЕННЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВЛИЯНИЯ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ МАТЕРИ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Большая часть опубликованных научных работ описывает влияние заболевания, перенесенного матерью перед родами или во время родов, но наибольший интерес сейчас представляют отдаленные последствия НКВИ [29].

В проспективном исследовании итальянских ученых [30] показано, что в первые несколько месяцев жизни дети ($n = 199$), подвергшиеся воздействию SARS-CoV-2 внутриутробно, в большинстве случаев имеют неврологическое развитие в пределах возрастной нормы. При этом материнские симптомы во время заболевания, степень воспалительных маркеров и триместр материнской инфекции не коррелируют с развитием перинатальных нарушений. Но в возрасте 2-7 месяцев офтальмологическое обследование детей, которое включало спектрально-оптическую когерентную томографию, флуоресцентную ангиографию и оценку зрительных функций, выявило сосудистые аномалии сетчатки у 3 из 20 детей (15 %), снижение остроты зрения у 5 из 20 детей (25 %) и нарушение аккомодации в 6 из 20 случаев (30 %). До 5 % детей, матери которых перенесли инфекцию SARS-CoV2 во время беременности, имеют аномалии сетчатки и хориоидеи, включая периферическую гипоплуоресценцию сосудистой оболочки и повышенную извитость сосудов. При проведении аудиологического теста транзитная гипоакузия была выявлена у 18,9 % новорожденных. Но к 6 месяцам жизни функция восстановилась, и у всех детей был зарегистрирован нормальный порог слышимости (20 дБ). Таким образом, авторы не исключают врожденную патологию, особенно в тех органах,

которые подвержены микрососудистым повреждениям (глаза и улитка внутреннего уха).

В исследовании Shufrey L.C. et al. [31] также показано, что внутриутробное воздействие материнской SARS-CoV-2 инфекции не связано с неблагоприятными последствиями развития нервной системы в возрасте 6 месяцев жизни ребенка. При этом оценивалось неврологическое развитие трех групп младенцев: в первой группе ($n = 114$) были обследованы дети, матери которых перенесли НКВИ во время беременности; во второй группе ($n = 141$) — дети, родившиеся в этот же период пандемии (март-декабрь 2020 г.), матери которых не болели COVID-19; третья группа ($n = 62$) — «историческая», включавшая детей, родившихся до 2019 г. Исследователи показали, что ни тяжесть клинического течения COVID-19 у матери, ни триместр заболевания не были связаны с развитием неврологического дефицита. Такие ключевые области неврологического развития, как мелкая и крупная моторика и личностно-социальные навыки, не отличались между группами детей, родившихся в период пандемии, и не зависели от наличия от перенесенного матерью заболевания во время беременности. Но показано, что дети, родившиеся в период пандемии, имели значительно более низкие показатели крупной моторики, мелкой моторики и личностно-социального развития по сравнению с «исторической» когортой детей, родившихся до начала пандемии. Авторы объясняют результаты исследования сильной тревогой и стрессом беременных женщин, вызванным отсутствием безопасности во время пандемии. Результат изучения указывает на возможность развития серьезного кризиса общественного здравоохранения для поколения, родившегося во время пандемии COVID-19, что требует дальнейшего изучения. С этой целью в настоящее время проводится другое многоцентровое наблюдательное исследование для изучения исходов развития нервной системы через 6 месяцев [32].

При изучении отдаленных исходов другими итальянскими учеными [33] доказан повышенный риск развития таких расстройств, как аутизм и синдром дефицита внимания. Предполагается, что повреждение нервной системы клинически может проявляться в отдаленное время, как правило, аутизм диагностируется в первые годы жизни ребёнка, как и синдром дефицита внимания с гиперактивностью. В развитии данной патологии не исключается аутоиммунный механизм поражения.

Имеются данные о неврологических исходах в возрасте 18 месяцев жизни у детей, которые были инфицированы во время родов и в течение неонатального периода [34]. Бессимптомно болели 18 (45 %) пациентов, но 15 (37,5 %) имели сепсис-подобные проявления (повышение температуры, симптомы интоксикации, в том числе, вялость, слабость, плохо усваивали энтеральное кормление), 5 детей (12,5 %) имели респираторный дистресс и у 2-х (5 %) были обнаружены проявления синдрома мультисистемного воспаления. В возрасте 18 месяцев не

было обнаружено различий в исходах развития нервной системы у новорожденных, инфицированных SARS-CoV-2, по сравнению с контрольной группой. В этом исследовании только у одного младенца была серьезная задержка развития, а у одного — задержка речи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последствия пандемии общество будет оценивать еще не одно десятилетие. В первую очередь, сложны для изучения последствия для здоровья. И, если на первых этапах пандемии не были сделаны однозначные выводы об исходах для потомства перенесенной инфекции SARS-CoV-2 во время беременности матери, то на сегодняшний день имеются доказанные факты. По данным литературы, процессы повреждения головного мозга запускаются внутриутробно. При этом имеют место не только функциональные нарушения, но и структурные повреждения вещества (гиперэкхогенность белого вещества и базальных ганглиев, уменьшение количества тканевого миелина). Степень повреждения может зависеть от тяжести материнской инфекции и от наличия других основных и сопутствующих заболеваний новорожденного.

Основной патогенетической причиной возникновения перинатальных неврологических нарушений является патологическая перфузия плаценты из-за измененной коагуляции, воспалительных изменений или микроангиопатических состояний, что вызывает фетоплацентарную недостаточность, приводящую к гипоксии и, как следствие, ишемии участков головного

мозга плода. Доказана роль комплексной активации компонентов ренин-ангиотензиновой системы и компонентов иммунного ответа плода, что не исключает впоследствии механизмов аутоиммунного повреждения нейронов. Таким образом, возможность развития неврологических последствий связана не только с острой гибелью нейронов, но и в результате апоптоза.

Клинически острые неврологические нарушения являются чаще неспецифическими и связаны как с тромботическим поражением сосудов головного мозга (внутрижелудочковые кровоизлияния, инсульт, микротромбозы), так и могут являться сопутствующими на фоне недоношенности, респираторного дистресс-синдрома, пневмонии и других перинатальных нарушений, выявляемых у новорожденных, матери которых перенесли НКВИ во время беременности. Сложность оценки отдаленных последствий заключается в том, что нельзя установить прямую связь между перенесенной матерью инфекцией и неблагоприятными исходами, поэтому большинство авторов склоняются к отсутствию клинических неврологических проявлений у детей, связанных с НКВИ матери. Однако не исключают их возможность проявления в будущем.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. WHO – World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-COVID-pregnancy-childbirth-and-breastfeeding>
2. Saadaoui M, Kumar M, Al Khodor S. COVID-19 Infection during pregnancy: risk of vertical transmission, fetal, and neonatal outcomes. *J Pers Med*. 2021; 11: 483. doi: 10.3390/jpm11060483
3. Neef V, Buxmann H, Rabenau HF, Zacharowski K, Raimann FJ. Characterization of neonates born to mothers with SARS-CoV-2 infection: Review and meta-analysis. *Pediatr Neonatol*. 2021; 62(1): 11-20. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.10.001
4. Newton ., Cardani ., Braciale J. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2016; 38(4): 471-482. doi: 10.1007/s00281-016-0558-0
5. McAdams RM, Juul SE. The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury. *Neurol Res Int*. 2012; special issue: 1-15. doi: 10.1155/2012/561494
6. Wynn JL, Levy O. Role of Innate Host Defenses in Susceptibility to Early Onset Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol*. 2010; 37(2): 307-337. doi: 10.1016/j.clp.2010.04.001
7. Valiathan R, Ashman M, Asthana D. Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly. *Scand J Immunol*. 2016; 83(4): 255-266. doi: 10.1111/sji.12413
8. Ahmadpoor P, Rostaing L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID-19 infection. *Transpl Int*. 2020; 33(7): 824-825. doi: 10.1111/tri.13611
9. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulou D, Garlanda C, Ciceri F, et al. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(6): 343-344. doi: 10.1038/s41577-020-0320-7
10. Mammadbeyli AK. Features of damage to the central nervous system in newborns with intrauterine infections. *Biomedicine*. 2008; 2: 14-17. Russian (Мамедбейли А.К. Особенности поражения центральной нервной системы у новорожденных детей при внутриутробных инфекциях //Биомедицина. 2008. № 2. С. 14-17.)
11. Nikitina IV, Zhukova AS, Vanko LV, Vtorushina VV, Matveeva NK, Krechetova LV, et al. Cytokine status of preterm newborns with infectious and noninfectious diseases. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2018; 6(4): 16-23. Russian (Никитина И.В., Жукова А.С., Ванько Л.В., Вторушина В.В., Матвеева Н.К., Кречетова Л.В. и др. Особенности цитокинового статуса у недоношенных новорожденных с заболеваниями легких инфекционного и неинфекционного генеза //Неонатология: Новости, Мнения, Обучение. 2018. Т. 6, № 4. С. 16-23.) doi: 10.24411/2308-2402-2018-14002

12. Robillard S, Mercier C, Breton V, Paquin-Veillet J, Guay A, Lizotte F, et al. Ablation of angiotensin type 2 receptor prevents endothelial nitric oxide synthase glutathionylation and nitration in ischaemic abductor muscle of diabetic mice. *Diab Vasc Dis Res*. 2020; 17(1): 1-10. doi: 10.1177/1479164119883978
13. Dommergues MA, Plaisant F, Vemey C. Early microglial activation following neonatal excitotoxic brain damage in mice: a potential target for neuroprotection. *Neuroscience*. 2003; 121: 619-628.
14. Anderson P, Klenman CS, Lister G. Cardiovascular function during development and the response to hypoxia. Fetal and neonat physiology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2004. P. 456-487.
15. Miller S, Weiss J, Barnwell A. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology*. 2002; 58: 4-8.
16. Santana C, Guindeo MC, Gonzakz G, García-Muñoz F, Saavedra P, Doménech E. Cord blood levels of cytokines as predictors of early neonatal sepsis. *Acta Paediatr*. 2001; 90(10): 1176-1181. doi: 10.1080/080352501317061602
17. Nizyaeva NV, Lomova NA, Dolgoplova EL, Petrova UL, Karapetyan TE, Shmakov RG, Frankevich VE. The effect of the new COVID-19 coronavirus infection on the mother-placenta-fetus system. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2021; 2: 27-34. Russian (Низяева Н.В., Ломова Н.А., Долгополова Е.Л., Петрова У.Л., Карапетян Т.Э., Шмаков Р.Г., Франкевич В.Е. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на систему «мать-плацента-плод» //Вестник РГМУ. 2021. № 2. С. 27-34.)
18. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection. *JAMA Pediatr*. 2021; 175(8): 817-826. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050
19. Novoa RH, Quintana W, Llancari P, Urbina-Quispe K, Guevara-Ríos E, Ventura W. Maternal clinical characteristics and perinatal outcomes among pregnant women with coronavirus disease 2019. A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2021; 39: 101919. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101919
20. Raschetti R, Vivanti A, Vauloup-Fellous C, Loi B, Benachi A, De Luca D. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 5164. doi: 10.1038/s41467-020-18982-9
21. Model GYu, Tokovaya IA, Eremina OV, Lapita AR. Features of nursing newborns from mothers with a new coronavirus infection COVID-19 in the conditions of the regional perinatal center. *Neonatology: news, opinions, training*. 2022; 10(3): 8-15. Russian (Модель Г.Ю., Токовая И.А., Еремина О.В., Лапита А.Р. Особенности выхаживания новорожденных от матерей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в условиях регионального перинатального центра // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 10. № 3. С. 8-15.) doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-3-8-15
22. Belova VA, Trenchik ID, Bubnevich TE. Impact of Covid-19 on the *cardiovascular and central nervous system of newborns and infants*. *Universum: Medicine and Pharmacology*. 2023; 1(95). Russian (Белова В.А., Дренчик И.Д., Бубневич Т.Е. Влияние Covid-19 на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему новорожденных и детей грудного возраста //Universum: медицина и фармакология. 2023; 1(95). doi: 32743/UniMed/2023/95/1/14823
23. Siracusa L, Cascio A, Giordano S, Medaglia AA, Restivo GA, Pirrone I, et al. Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1): 123. doi: 10.1186/s13052-021-01066-9
24. Kosolapova AA, Morozov LA, Inviyaeva EV, Makeeva MI, Zubkov VV, Degtyarev DN. Influence of COVID-19 on pregnancy outcomes and newborn condition (literature review). *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2021; 9(4): 63-70. Russian (Косолапова Ю.А., Морозов Л.А., Инвияева Е.В., Макиева М.И., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Влияние COVID-19 на исходы беременности и состояние новорожденных (обзор литературы) //Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 4. С. 63-70.) doi: 10.33029/2303-9698-2021-9-4-63-70
25. Sánchez-Morales AE, Urrutia-Orsorio M, Camacho-Mendoza E, Rosales-Pedraza G, Dávila-Maldonado L, González-Duarte A, et al. Neurological manifestations temporally associated with SARS-CoV-2 infection in pediatric patients in Mexico. *Childs Nerv Syst*. 2021; 37(7): 2305-2312. doi: 10.1007/s00381-021-05104-z
26. Tetsuhara K, Akamine S, Matsubara Y, Fujii S, Kashimada W, Marutani K, et al. Severe encephalopathy associated with SARS-CoV-2 Omicron BA.1 variant infection in a neonate. *Brain Dev*. 2022; 44(10): 743-747. doi: 10.1016/j.brain-dev.2022.06.010
27. Denisova T.G., Sergeeva A.I., Grigorieva A.S., Rechapova E.E., Sergeev I.I., Denisova E.A. Possible consequences for the health of newborns from mothers who were sick with COVID-19 during pregnancy. *Acta medica Eurasica*. 2021; 3: 35-47. Russian (Денисова Т.Г., Сергеева А.И., Григорьева А.С., Речапова Э.Э., Сергеев И.И., Денисова Е.А. Возможные последствия для здоровья новорожденных от матерей, болевших COVID-19 во время беременности //Acta medica Eurasica. 2021. № 3. С. 35-47.) doi: 10.47026/2413-4864-2021-3-35-47
28. de Araujo AJD, Motta F, Fernandes GM, Castro M, Sasaki L, Luna LP, et al. Neuroimaging assessment of pediatric cerebral changes associated with SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *Front Pediatr*. 2023; 11: 1194114. doi: 10.3389/fped.2023.1194114
29. Singer G, Evankovich KD, Fisher K, DemmlerHarrison GJ, Risen SR. Coronavirus infections in the nervous system of children: a scoping review making the case for long-term neurodevelopmental surveillance, *Pediatric Neurol*. 2021; 117: 47-63. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.01.007
30. Buonsenso D, Costa S, Giordano L, Priolo F, Colonna AT, Morini S, et al. Short- and mid-term multidisciplinary outcomes of newborns exposed to SARS-CoV-2 in utero or during the perinatal period: preliminary findings. *Eur J Pediatr*. 2022; 181(4): 1507-1520. doi: 10.1007/s00431-021-04319-1

31. Shufrey LC, Firestein MR, Kyle MH, Fields A, Alcántara C, Amso D, et al. Association of birth during the COVID-19 pandemic with neurodevelopmental status at 6 months in infants with and without in utero exposure to maternal SARS-CoV-2 infection. *JAMA Pediatr.* 2022; 176(6): e215563. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.5563
32. Xiao T, Xia S, Zeng L, Lin G, Wei Q, Zhou W, et al. A multicentre observational study on neonates exposed to SARS-CoV-2 in China: the Neo-SARS-CoV-2 Study protocol. *BMJ Open.* 2020; 10(7): e038004. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038004
33. Brogna C, Brogna B, De Biase M, Sini F, Mirra F, Moro M, Romeo DM. Perinatal Cerebral Ischemic Lesion and SARS-CoV-2 Infection during Pregnancy: A Case Report and a Review of the Literature. *J Clin Med.* 2022; 11(22): 6827. doi: 10.3390/jcm11226827
34. Ayed M, Alsaffar Z, Bahzad Z, Buhamad Y, Abdulkareem A, Al Qattan A, et al. Coronavirus Infection in Neonates: Neurodevelopmental Outcomes at 18 Months of Age. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2023; 2023: 6140085. doi: 10.1155/2023/6140085

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

БЫЧКОВА Светлана Владимировна,
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.1, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России
Тел: 8 (343) 71-89-11; E-mail: simomm@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

БЫЧКОВА Светлана Владимировна, кандидат медицинских наук, руководитель научного отделения, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия.
E-mail: simomm@mail.ru

BYCHKOVA Svetlana Vladimirovna, candidate of medical sciences, head of the scientific department, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia.
E-mail: simomm@mail.ru

МАЛЬГИНА Галина Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: galinamalgina@mail.ru

MALGINA Galina Borisovna, doctor of medical sciences, professor, director, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia. E-mail: galinamalgina@mail.ru

ЧИСТЯКОВА Гузель Нуховна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения иммунологии, клинической микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия.
E-mail: guzel@etel.ru

CHISTYAKOVA Guzel Nukhovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of immunology, clinical microbiology, pathomorphology and cytodiagnosics, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia.
E-mail: guzel@etel.ru

АБДУЛЛАЕВА Марьям Ильясовна, врач-неонатолог, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия.
E-mail: marikaspas@mail.ru

ABDULLAEVA Maryam Ilyasovna, neonatologist, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia.
E-mail: marikaspas@mail.ru