



ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2

Дустова Н.К.

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино, Узбекистан

✓ Резюме

Сведения о патоморфологических изменениях плаценты при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в настоящее время немногочисленные, во многом противоречивые и касаются в основном обзоров литературы. Особенно недостаточно данных об изменениях плаценты при COVID-19 в зависимости от срока беременности, тяжести заболевания, осложнений беременности и их влияния на перинатальные исходы. Имеются доказательства, что вирус SARS-CoV-2 попадает в плаценту не только восходящим, гематогенным, но и половым путем и вызывает морфологические изменения во многих репродуктивных органах, в том числе и плаценте. В связи с тропностью вируса к клеткам, экспрессирующим ангиотензин-превращающий фермент-2 (ACE2), следует целенаправленно анализировать стромально-сосудистые и иммуно-воспалительные изменения в пуповине, плодных оболочках, ворсинах, децидуальной и хориальной пластине. Из валового материала центральной патоморфологической лаборатории МО РФ отобраны плаценты женщин, переболевших COVID-19 в 2021 году. Проведено анализ клинических данных, клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование 33 плацент с целью выявления нарушений морфогенеза под воздействием вируса SARS-CoV-2 и поиска рецепторов-мишеней во всех структурных образованиях плаценты. Установлено, что в плацентах женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию во 2 и 3 триместрах беременности, значительно чаще, чем в 1 триместре, обнаруживались признаки мальперфузии и иммуновоспалительные изменения. Частота внутриутробной инфекции, выявленной в плацентах, также увеличилась, по сравнению с результатами исследования плацент в 2013 году (исторический контроль). По мнению авторов комплексное изучение плацент, женщин, перенесших инфекцию разной степени тяжести и в разные сроки беременности, поможет уточнить патогенез COVID-19 и разработать методы профилактики осложнений беременности в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, внутриутробное инфицирование, плацента, мальперфузия.

PATHOMORPHOLOGY OF THE PLACENTA IN SARS-CoV-2 CORONAVIRUS INFECTION

Dustova N.K.

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Uzbekistan

✓ Resume

Information about pathomorphological changes in the placenta during infection caused by SARS-CoV-2 is currently scarce, largely contradictory and mainly concerns literature reviews. Data are particularly lacking on changes in the placenta in COVID-19 depending on gestational age, disease severity, pregnancy complications, and their impact on perinatal outcomes. There is evidence that the SARS-CoV-2 virus enters the placenta not only by ascending, hematogenous, but also sexually and causes morphological changes in many reproductive organs, including the placenta. Due to the tropism of the virus to cells expressing angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), it is necessary to purposefully analyze stromal-vascular and immuno-inflammatory changes in the umbilical cord, fetal membranes, villi, decidual and chorionic plates. From the bulk

material of the central pathomorphological laboratory of the Ministry of Defense of the Russian Federation, placentas of women who recovered from COVID-19 in 2021 were selected. The analysis of clinical data, clinical-morphological and immunohistochemical study of 33 placentas was carried out in order to identify violations of morphogenesis under the influence of the SARS-CoV-2 virus and to search for target receptors in all structural formations of the placenta. It was found that in the placentas of women who had a new coronavirus infection in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy, signs of malperfusion and immunoinflammatory changes were found much more often than in the 1st trimester. The frequency of intrauterine infection detected in placentas also increased compared to the results of the study of placentas in 2013 (historical control). According to the authors, a comprehensive study of placentas, women who have had an infection of varying severity and at different stages of pregnancy will help clarify the pathogenesis of COVID-19 and develop methods for preventing pregnancy complications in a pandemic of a new coronavirus infection.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, intrauterine infection, placenta, malperfusion.

SARS-CoV-2 KORONAVIRUS INFEKTSIONDAGI PLATSENTA PATOMORFOLOGIYASI

Do'stova N.K.

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, O'zbekiston

✓ *Rezyume*

SARS-CoV-2 sabab bo'lgan infeksiya paytida platsentadagi patomorfologik o'zgarishlar to'g'risidagi ma'lumotlar hozircha kam, asosan qarama-qarshi va asosan adabiyotlarni ko'rib chiqishga tegishli. Homiladorlik davri, kasallikning og'irligi, homiladorlikning asoratlari va ularning perinatal natijalarga ta'siriga qarab, COVID-19da platsentadagi o'zgarishlar haqida ma'lumotlar ayniqsa kam. SARS-CoV-2 virusi yo'ldoshga nafaqat ko'tarilish, gematogen, balki jinsiy yo'l bilan ham kirib borishi va ko'plab reproduktiv organlarda, shu jumladan platsentada morfologik o'zgarishlarga olib kelishi haqida dalillar mavjud. Virusning angiotenzinga aylantiruvchi ferment-2 (ACE2) ni ifodalovchi hujayralarga tropizmi tufayli kindik ichakchasidagi, xomilalik membranalar, villi, desidua va xorionik plitlardagi stromal-qon tomir va immuno-yallig'lanish o'zgarishlarini maqsadli tahlil qilish kerak. Rossiya Federatsiyasi Mudofaa vazirligi markaziy patomorfologik laboratoriyasining ommaviy materiallaridan 2021 yilda COVID-19 dan tuzalgan ayollarning yo'ldoshlari tanlab olindi. SARS-CoV-2 virusi ta'sirida morfogenez buzilishlarini aniqlash va yo'ldoshning barcha tarkibiy tuzilmalarida maqsadli retseptorlarni izlash maqsadida klinik ma'lumotlar tahlili, 33 ta placentaning klinik-morfologik va immunogistokimyoviy o'rganilishi o'tkazildi. Aniqlanishicha, homiladorlikning 2 va 3 trimestrlarida yangi koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan ayollarning yo'ldoshlarida noto'g'ri perfuziya belgilari va immuno-yallig'lanish o'zgarishlari 1 trimestrga qaraganda ancha tez-tez topilgan. Platsentalarda aniqlangan intrauterin infeksiyaning chastotasi ham 2013 yilda platsentalarni o'rganish natijalariga nisbatan ortdi (tarixiy nazorat). Mualliflarning fikriga ko'ra, turli og'irlikdagi va homiladorlikning turli bosqichlarida infeksiyani boshdan kechirgan ayollar, yo'ldoshlarni har tomonlama o'rganish COVID-19 patogenezi oydinlashtirishga yordam beradi va yangi koronavirus infeksiyasi pandemiyasida homiladorlik asoratlarining oldini olish usullarini ishlab chiqadi. .

Kalit so'zlar: COVID-19, SARS-CoV-2, intrauterin infeksiya, platsenta, malperfuziya.

Актуальность

Изучение нового коронавируса SARS-CoV-2 и вызываемого им заболевания COVID-19 на беременных и новорожденных представляет особый интерес для акушеров, неонатологов, педиатров и плацентологов. Заболеваемость и летальность от COVID-19 в мире и РФ увеличивается и не имеет тенденции к снижению. Во время четвертой волны отмечено увеличение заболеваемости и летальности среди беременных и новорожденных, и детей [1, 2,

3]. По данным акушерского дистанционного консультативного центра на 11 ноября 2020 г. В Санкт-Петербурге зарегистрировано 623 подтвержденных случаев заболевания беременных, рожениц и родильниц: во время беременности 442 (71%), в родах и послеродовом периоде 181 (29%), из них погибло 3 родильницы [4].

Литературные данные не свидетельствуют о том, что беременные подвержены более тяжелым заболеваниям, вызванным SARS-CoV-2. Однако сообщается о неблагоприятных перинатальных исходах, в том числе повышенном риске неразвивающейся беременности и выкидыша, преэклампсии и внутриутробной задержке роста плода, преждевременных родах и мертворождениях. Кроме того, известно, что различные вирусные инфекции, возникшие во время беременности и вызывающие иммуновоспалительные изменения в плаценте, являются причиной постгипоксической энцефалопатии, детского церебрального паралича и инвалидности с детства.

Имеющиеся сведения об этиологии и патогенезе, клинических проявлениях и влиянии вируса на различные органы и системы человека ограничены и противоречивы [1, 2, 3]. Особенно недостаточно сведений о влиянии SARS-CoV-2 на репродукцию, органы репродуктивной системы, в том числе на морфогенез плаценты [5, 6]. В связи с этим в последнее время интенсивно изучается этиология и патогенез НКИ, выясняются особенности течения беременности и родов, нарушения иммунной и свертывающей систем, пересматривается акушерская и терапевтическая тактика [7]. В настоящее время известно, что НКИ у беременных возникает на всех сроках беременности и протекает в различных формах от бессимптомной до тяжелой и критической. По данным разных авторов легкое течение отмечается у 80% беременных, тяжелое – 15-69%, критическое 5-31% [4]. Показатели материнской летальности также противоречивые, но наибольшее количество летальных исходов, обусловленных тромбоэмболическими осложнениями и воспалительными заболеваниями, отмечено не во время беременности, а в послеродовом периоде [1] и связано с внутриутробной инфекцией и поражением плаценты.

Как известно, диагностировать внутриутробную инфекцию (ВУИ) во время беременности и выяснить ее влияние на плод, не позволяет ни один метод дородового обследования беременных [8]. Только после родов, при микроскопическом исследовании плаценты обнаруживаются признаки восходящего, гематогенного или сочетанного инфицирования, которые не визуализируются при лучевых методах исследования, а нарушения иммунного статуса у беременных лишь косвенно свидетельствует о ВУИ. При микроскопическом исследовании плаценты удается не только доказать наличие внутриматочной инфекции, но достаточно точно установить этиологию воспаления и провести детекцию некоторых возбудителей в тканевых срезах. Трудности морфологической диагностики ВУИ обусловлены тем, что на инфекционные антигены одновременно реагируют две различные иммунные системы матери и плода и иммуновоспалительные процессы развивается в различных структурных образованиях плаценты [8, 9, 11, 12].

В настоящее время известно, что белок ACE-2 экспрессируется в тканях плаценты, а именно в синцитиотрофобласте и цитотрофобласте, децидуальных клетках, эндотелии, гладкомышечных клетках сосудов ворсин и пуповины (Valdes G at al., 2006), причем экспрессия ACE2 выше, чем в легких, что косвенно доказывает внутриутробное проникновение в плаценту и к плоду. Для того чтобы произошло слияние S-гликопротеина вируса с ACE2 на мембране клетки хозяина, необходимо превращение S-протеина с помощью трансмембранной сериновой протеазы 2(TMPRSS2). Ингибирование этой протеазы предотвращает проникновение SARS-CoV-2 в клетки. Известно, что TMPRSS2 экспрессируется сильнее, чем ACE-2 в различных органах. Выявлена и коэкспрессия ACE-2 и TMPRSS2, которая способствует проникновению вируса в клетки (13).

Цель статьи – проанализировать морфологические и иммуногистохимические изменения в плаценте женщин, переболевших COVID-19 на разных сроках беременности, в зависимости от географической распространенности вируса, тяжести перенесенного заболевания, осложнений беременности и выяснить их связь с перинатальными исходами.

Материал и методы

Исследовано 33 плаценты после срочных [29] и преждевременных родов [4] от женщин, перенесших COVID-19 в первом (9 набл.), во втором триместре (9 набл.) и третьем триместре беременности (5 набл.). Время инфицирования еще у 10 женщин не установлено, так как в сопроводительном направлении на плаценту значилось «Реконвалесцент COVID-19». В анамнезе ни у одной беременной не было аутоиммунных заболеваний, у 3 отмечались урогенитальные инфекции в стадии ремиссии, у некоторых женщин редкие хронические воспалительные заболевания к моменту родов протекали в стадии ремиссии. У 23 женщин роды произошли в клинике акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова, еще у 10 в профильных отделениях лечебных учреждений Республики Узбекистан. После родов плаценты женщин Санкт-Петербурга доставлялись с Центральной патологоанатомическую лабораторию МО РФ в нефиксированном виде, плаценты женщин Узбекистана были зафиксированы и доставлены самолетом в Санкт-Петербург. Проводилось макроскопическое исследование плацент с описанием патологических процессов, раздельное исследование пуповины, плодных оболочек и ворсинчатой части [1, 2, 3], определение массы структурных образований и вычисление и плацентарно-плодного коэффициента. Для микроскопического исследования, согласно международным правилам патологоанатомического исследования плаценты [9, 10, 11, 12], вырезалось 8 фрагментов: 2 из пуповины, 2 из плодных оболочек, 2 с децидуальной пластиной и ворсинами и 2 с базальной пластиной и ворсинами (табл.1).

Таблица 1. Вырезка фрагментов для микроскопического исследования

Номер емкости	Структурные образования плаценты	Характер патологических очагов, например:	Количество объектов
1	Плодный конец пуповины	истинные и ложные узлы	1
2	Материнский конец пуповины	варикоз, гематомы, отек, надрыв или отрыв	1
3	Ролл плодных оболочек из места разрыва плодного пузыря	зеленого цвета, отек, расслоение, кровоизлияния, фибрин	1
4	Ролл оболочек около плацентарного диска	ободок или валик, краевая гематома, фибрин, краевые инфаркты	1
5	Базальная пластина с ворсинами	ретроплацентарная гематома, инфаркты, кальфицикаты, кисты, межворсинчатые гематомы	2
6	Децидуальная пластина с ворсинами	массивные отложения фибриноида, нодозная ишемия, дефекты, обтурирующие или пристеночные тромбы	2
Итого:	все структуры плаценты	обнаруженные патологические очаги	8

Фрагменты помещались в 1-2 кассеты, а полученные срезы размещались на одном гистологическом стекле. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином. При микроскопическом исследовании последовательно исследовались все структурные образования плаценты, наибольшее внимание уделялось иммуновоспалительным изменениям и морфологическим проявлениям материнской и плодной мальперфузии [8, 13], а также дифференцировке ворсин [8, 9], согласно международной классификации поражений плаценты (Амстердам, 2015).

Для выявления рецепторного поля вируса SARS-CoV-2 тканевые срезы 12 плацент (8 – от переболевших во время беременности и 4 – без заболевания) подвергали иммуногистохимическим реакциям с антителами к ACE2 (кроличьи/IgG, GTX01160, Genetex,

США), TMPRSS2 (кроличьи/IgG, GTX100743, Genetex, США), а также к S-протеину вируса (кроличьи/IgG, GTX135356, Genetex, США) в разведении 1:500, 1:500 и 1:1000. В качестве контроля были выбраны 4 плаценты женщин, неинфицированных SARS-CoV-2, исследованные в той же лаборатории [14], по одной методике и теми же патологоанатомами в 2018 г. (исторический контроль). Проведена статистическая обработка полученных данных.

Результат и обсуждения

На основании клинических данных, указанных в сопроводительном направлении на патологоанатомическое исследование, плаценты были разделены на 4 группы: 1 группа – плаценты женщин, которые перенесли COVID-19 в I триместре, 2 группа – плаценты женщин, переболели COVID-19 во II триместре, 3 группа – плаценты женщин, переболевших в III триместре, 4 группа – плаценты женщин «Реконвалесцент COVID-19».

Возраст женщин, перенесших COVID-19 в I триместре беременности колебался от 21 года до 42 лет; инфекция у всех протекала с легкими респираторными симптомами, не требующими госпитализации; только 3 женщины были первобеременными; среди осложнений беременности и экстрагенитальных заболеваний отмечены: отягощенный акушерский анамнез (1), родовое излитие околоплодных вод (4), длительный безводный период (24-48 час.), хориоамнионит (1), рубец на матке (1), несостоятельность рубца на матке (1), хронический пиелонефрит (1), хронический тонзиллит (1), носитель волчаночного коагулянта (1), миопия (1), анемия и латентный дефицит железа (2). Восемь беременностей были доношены до срока срочных родов, 1 срочные роды были оперативными, еще 1 преждевременные роды произошли на сроке 35 нед. Родилось 9 живых детей с массой тела от 2600 до 4130 г; ростом от 47-53 см, 5 детей родилось с низкой оценкой по шкале Апгар (5/6-7/8 баллов). Масса ворсинчатой части плацент колебалась от 352-535 г; плацентарно-плодный коэффициент (ППК) изменялся от 0,10 до 0,14. При микроскопическом исследовании плацент выявлено: плацента без патологии – 4, компенсированная плацентарная недостаточность – 3, восходящее инфицирование 2 стадии (мембранит+субхорионит+хорионит) – 2. Следует отметить, что частота восходящего инфицирования в плаценте была связана с родовым излитием околоплодных вод и длительностью безводного периода.

Во 2 группу вошли плаценты 9 беременных, перенесших инфекцию во II триместре, одна из них имела контакт с больным COVID-19, все остальные женщины перенесли инфекцию в легкой форме. При анализе клинико-морфологических данных женщин, переболевших COVID-19 во II триместре беременности выяснилось, что возраст женщин колебался от 23 до 51 года; 4 женщины были первородящими, одна беременная старшего возраста была искусственно оплодотворена (ЭКО). Среди экстрагенитальной патологии и осложнений беременности отмечены: отягощенный акушерский анамнез (5), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (1), преэклампсия тяжелой степени (1), синдром Жильбера (1), Rh-отрицательная кровь без титра антител (1), язвенная болезнь желудка (1), рубец на матке после кесарева сечения (1) и еще у одной женщины был рубец на матке после консервативной миомэктомии (1), хронический цистит (2), хронический тонзиллит (1), хроническая анемия (1), гиперфибриногемия (1), гиперкоагуляционный синдром (1), миопия (1), хроническая анемия (2), крупный плод (2), диффузный зоб и эутиреоз (1). Восемь беременностей были доношены до срока срочных родов, 4 срочных родов были оперативными, 1 преждевременные роды произошли на сроке 35 нед. Родилось 9 живых новорожденных с массой тела от 2230 до 4560 г; ростом от 45-57 см, 5 детей характеризовались низкой оценкой по шкале Апгар (6/7-8/8 баллов). Один ребенок родился с ВПР почек и нижних конечностей (Газовая дистопия правой почки. Вагусная установка правой стопы). Масса ворсинчатой части плацент колебалась от 276-716 г; ППК 0,12-0,16. При микроскопическом исследовании плацент выявлено: плацента без патологии – 1, компенсированная плацентарная недостаточность (5), в том числе 1 субкомпенсированная, восходящее инфицирование 2 стадии (мембранит+субхорионит) – 1, гематогенное инфицирование – 1, сочетанное инфицирование – 1. Таким образом, по сравнению с 1 группой, женщины чаще страдали различными экстрагенитальными заболеваниями и осложнениями беременности, у 3 из них обнаружена внутриматочная

инфекция. В этой группе в 5 раз чаще, чем в первой, диагностировалась плацентарная недостаточность, обусловленная различными экстрагенитальными заболеваниями.

В 3 группу вошло 5 плацент от женщин, переболевших новой коронавирусной инфекцией в III триместре. Возраст женщин, перенесших НКИ в 3 триместре беременности колебался от 20 до 31 лет; все женщины были первобеременными, одна из них была первородящей старшего возраста. НКИ у всех беременных протекала в легкой форме; среди осложнений беременности отмечены: отягощенный акушерский анамнез (1), родовое излитие околоплодных вод (1), синдром Рейно (1), Rh-отрицательная кровь без титра антител (1), тугое обвитие вокруг шеи (1), отеки беременных (1), хронический гастродуоденит (1), разрыв промежности (1), миопия (1), анемия легкой степени (1). Все беременности были доношены до срока срочных родов. Одни роды были срочными оперативными. Родилось 5 живых детей с массой тела от 2770 до 3830 г; ростом от 50 до 54 см, 5 детей родилось с низкой оценкой по шкале Апгар (5/6-8/9 баллов). Масса ворсинчатой части плацент колебалась от 252-477 г; плацентарно-плодный коэффициент 0,09-0,13. При микроскопическом исследовании плацент обнаружено: плацента без патологии – нет, компенсированная плацентарная недостаточность – 3, восходящее инфицирование 2 стадии (мембранит +субхорионит) – 2. В этой группе отмечена плацента с наименьшей массой во всем анализируемом материале, 252 г. Таким образом, в самой малочисленной группе, преобладающей патологией также была внутриутробная инфекция, выявленная в 2 из 5 исследованных плацент.

В 4 группу вошли плаценты 10 женщин «Реконвалесцент COVID-19». Возраст женщин колебался от 26 до 39 лет; первобеременных было 5, одна из них была первородящей старшего возраста. COVID-19 у 7 беременных протекала в легкой форме, у 2 в среднетяжелой форме с развитием 2-х сторонней пневмонии; среди осложнений беременности и экстрагенитальной патологии были отмечены: отягощенный акушерский анамнез (3), гестационный сахарный диабет (3), родовое излитие околоплодных вод (3), гепатоз (1), крупный плод (1), рубец на матке (2), отеки беременных (1), хронический пиелонефрит (1), хронический тонзиллит (1), разрыв промежности (3), миопия (1), анемия (2), хронический цистит (2), дефект последа (1), эпилепсия (1), аутоиммунный тиреоидит (1), эутиреоз (1), дистоция шейки матки (1), крупный плод (1). Все беременности были доношены до срока срочных родов, двое родов были срочными оперативными. Родилось 10 живых детей с массой тела от 2850 до 4150 г; ростом 49-55 см, 2 детей родилось с низкой оценкой по шкале Апгар (7/7 баллов), остальные – 8/9 баллов. Масса ворсинчатой части плацент колебалась от 290-543 г; ППК 0,09-0,16. При микроскопическом исследовании плацент обнаружено: плацента без патологии – 1, компенсированная плацентарная недостаточность – 5, восходящее инфицирование 2 и 3 стадии (фуникулит + мембранит + субхорионит) – 3, сочетанное гематогенное инфицирование+восходящее инфицирование – 1. Других новых, ранее неизвестных плацентологам патологических процессов, не отмечено.

При анализе клинко-морфологических данных всех женщин и плацент заболеваемость COVID-19 за 2021 г. составила 2,6% на 1399 родов. Беременные Санкт-Петербурга и Узбекистана инфицировались на всех сроках беременности, переносили инфекцию преимущественно в легкой форме. Во время беременности диагностировалось большое количество экстрагенитальной патологии и различных осложнений беременности, во время родов отмечен акушерский травматизм, который не оказывал влияния на патологию плаценты. Большая часть беременностей была доношена до срока срочных родов. Случаев перинатальной и материнской летальности не регистрировалось. Каких-либо географических и национальных особенностей в клинко-морфологических показателях не выявлено.

При макроскопическом исследовании плацент всех групп выявлялись патологические изменения во всех структурных образованиях плаценты. Среди них самые частые, отмеченные в пуповине: краевое (6), плевистое (2), гиперизвитость (2), варикоз с тромбообразованием (3), тонкая пуповина (1), отек (2), ложные узлы (5). Довольно часто при исследовании ворсинчатой части в плацентах отмечался ободок (3) и валик (3), что свидетельствует о формировании экстраплацентарной плаценты, хронической отслойке и маловодии. При макроскопическом исследовании оболочек обнаружена мекониальная имбиция (1), свидетельствующая о тяжелой гипоксии плода, окрашивание оболочек в различные оттенки желтоватого цвета (7),

причем отмечались чаще всего во 2 группе (4) и у реконвалесцентов (2). По литературным данным частота мекониальной имбибии обнаруживается в 13-33% плацент, причем интенсивность ее выше при тяжелых формах Covid-19 (13). Из нарушений кровообращения в плацентарной ткани чаще всего отмечалось неравномерное полнокровие, но в 4 плацентах – отмечено выраженное полнокровие, что впоследствии подтвердилось и при микроскопическом исследовании. Таким образом, при раздельном исследовании структурных образований плаценты отмечались однотипные макроскопические изменения на всех сроках беременности, но частота их была различной и зависела от срока инфицирования SARS-CoV-2. Каких-либо новых, неизвестных плацентологам до пандемии COVID-19 и вновь выявленных при НКИ, не отмечалось. Результаты статистического анализа макроскопического исследования плацент (табл. 2).

Особое внимание уделялось анализу соотношения массы плацент и ППК у беременных, переболевших COVID-19 в разные сроки. Выяснилось, что масса плацентарного диска у переболевших женщин, на разных сроках, колебалась значительно от 252 до 716 г. На массу плаценты оказывает влияние множество факторов, начиная от возраста и паритера, до диетических пристрастий женщин во время беременности, определить в этом ведущую роль инфекционного фактора не представляется возможным. Такой же вывод можно сделать при анализе плацентарно-плодного коэффициента.

Таблица 2. Масса плацент женщин, и величина плацентарно-плодного коэффициента в зависимости от времени заболевания COVID-19

	COVID-19 на 1-13 нед.	COVID-19 на 14-27 нед.	COVID-19 на 28-40 нед.	Время COVID-19 неизвестно
Масса плаценты(г)	352-533	276-716	252-477	290-513
ППК	0,11-0,14	0,12-0,16	0,09-0,13	0,09-0,16

При анализе табл. 2 выясняется, что и низкая и высокая масса плаценты и значения ППК отмечались во всех группах. Масса плацент, приближающаяся к норме, выявлена у беременных, инфицированных в 1 триместре, в это время плацента еще не сформирована и легкая форма заболевания, вероятно, не оказывала влияния на морфогенез. Самая высокая масса плаценты отмечена у женщины, инфицированной вирусом SARS-CoV-2 во втором триместре (716 г), самая низкая – обнаружена у женщины, переболевшей COVID-19 перед родами (252 г), когда вирус уже не мог оказать влияния на рост плода и морфогенез плаценты и, вероятно, действовали многочисленные другие факторы, осложняющие течение беременности. Самый низкий ППК выявлен у женщин, перенесших COVID-19 в III триместре беременности, что можно объяснить различными нарушениями дифференцировки ворсин, обусловленными экстрагенитальной патологией и присоединением инфекции. Таким образом, время инфицирования SARS-CoV-2 оказывает влияние на морфогенез плаценты.

При микроскопическом исследовании плацент всех групп выявлялись разнообразные патологические изменения во всех структурных образованиях плаценты. Наиболее часто тромбы отмечались в сосудах пуповины и ворсин, межворсинчатые гематомы и тромбы; разнообразные нарушения дифференцировки ворсин и тромботическая плодная васкулопатия, что соответствует современным представлениям о материнской и плодной мальперфузии, а ранее обозначалось как «плацентарная недостаточность». Длительное персистирование вируса, наряду с экстрагенитальными заболеваниями нарушает дифференцировку ворсин, а дефицит терминальных ворсин способствует развитию внутриутробной гипоксии, нарушению роста плода и появлению материнской и плодной мальперфузии. Наибольшее внимание уделялось нарушениям дифференцировки ворсин. Обнаруживалась децидуальная артериопатия, гипоплазия дистальных отделов, замедленная дифференцировка ворсин и нарушения капиллярогенеза ворсин, хорангиоз и корангиоматоз, дефицит терминальных ворсин и синцитиокапиллярных мембран. При статистическом анализе среди нарушений дифференцировки наиболее часто обнаруживались эмбриональные ворсины у женщин,

переболевших COVID-19 в 1 триместре (Хи-квадрат $P=0,003987$, V Крамера $P=0,778204$ (сильная зависимость)). Диаграммы нарушения дифференцировки ворсин приведены на рис. 1.

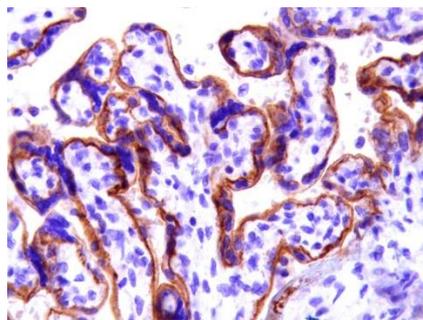


Рис.1 ACE 2 Плацента Саторовой Г.В., 28. Иммунопозитивность ACE 2 в СТБ и ЦТБ в промежуточных и терминальных ворсинах x400

Среди всех видов патологии плаценты при COVID-19 наиболее часто выявлялась компенсированная плацентарная недостаточность (ПН), которая обнаружена в 16 набл., причем у одной возрастной первородящей женщины после ЭКО выявлена субкомпенсированная ПН. Второе место занимает восходящее инфицирование (10), которое еще в 2 плацентах сочеталось с гематогенным инфицированием и сопровождалось задержкой роста плода и гипоплазией плаценты. В 6 плацентах женщин, перенесших COVID-19 на разных сроках, патологических изменений при макро- и микроскопическом исследовании не выявлено или они были минимальными. Все эти женщины инфицировались SARS-CoV-2 на ранних сроках беременности. Кроме того, «плацента без патологии» наиболее часто выявлялась у женщин, перенесших инфекцию в I триместре, когда плацента еще не сформирована и вирус, по-видимому, не оказывает существенного влияния на дифференцировку структур плаценты. Плацентарная недостаточность наиболее чаще выявлялась во II триместре, когда плацента полностью сформирована. Признаки восходящего, гематогенного и сочетанного инфицирования отмечены во всех группах. Результаты статистического анализа видов патологии плаценты при COVID-19 представлены в таблице 3.

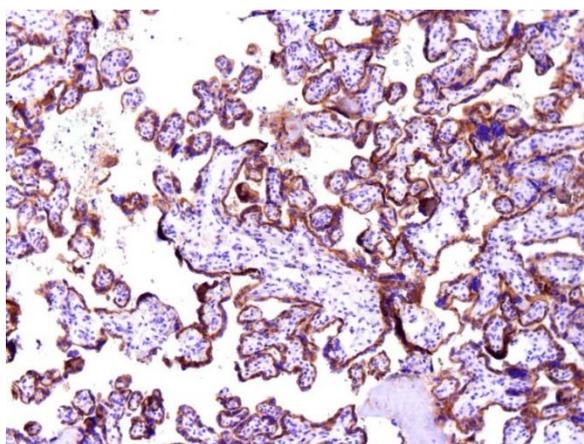


Рис.2 Плацента Курташевой А.Д., 42 (Узбекистан). Иммунопозитивность ACE 2 в СТБ и ЦТБ и эндотелии капилляров терминальных ворсин. Г&Э, x200

Кроме того, у беременных, инфицированных SARS-CoV-2, в плацентах выявлялись различные иммуновоспалительные изменения. При микроскопическом исследовании 33 плацент женщин, инфицированных SARS-CoV-2 на разных сроках беременности, обнаружено: плацента без патологии или в пределах нормы – в 6 набл. (18,2%), компенсированная плацентарная недостаточность – в 16 (48,5%), восходящее инфицирование разных стадий – 10 (30,3%); гематогенное инфицирование – 3 (9,1%), в том числе в сочетанных вариантах (рис.2).

Для идентификации белков вируса проведено иммуногистохимическое исследование 12 плацент. Восемь плацент было отобрано с учетом времени заражения SARS-CoV-2 и патологии, обнаруженной при микроскопическом исследовании. Для контроля были выбраны 4 плаценты из валового материала Центральной патологоанатомической лаборатории МО РФ за 2018 г. с аналогичной патологией, также установленной также при микроскопическом исследовании. Наиболее сильная иммунореактивность наблюдалась с S-протеином SARS-CoV-2 в ядрах и цитоплазме амниотического эпителия пуповины, в ядрах, цитоплазме и отростках миофибробластов вартонова студня, в фибробластах хорио-децидуального слоя плодных оболочек, причем иммунореактивность хориального слоя значительно отличалась от децидуального; позитивно и сильно окрашивалась цитоплазма синцитиотрофобласта ворсин, иммунопозитивными были гладкомышечные клетки сосудов створчатых и промежуточных ворсин; слабая (+) или сомнительная, неспецифическая реакция отмечена с эритроцитами плода и матери (\pm), особенно в очагах хорангиоза и хорангиоматоза. Массы фибриноида и кальцификаты иммунонегативны во всех плацентах. Слабо окрашивается синцитиотрофобласт недифференцированных и бессосудистых ворсин, вследствие снижения или отсутствия диффузии. Не окрашивались очаги гнойно-некротического бактериального воспаления в пуповине, плодных оболочках и ворсинах. При окрашивании срезов ТМППSS-2 сильно и диффузно окрашивается амниотический эпителий, разрастания гиперплазированных гладкомышечных клеток в сосудах пуповины, миофибробласты пуповины также реагируют, но слабее, чем с S-протеином; хориодецидуальный слой, тромбы (+), очаги плацентита – иммунонегативны. При окраске ASE2 амниотический эпителий негативный, в пуповине реакция отсутствует, в плодных оболочках диффузно и сильно окрашивается хориодецидуальный слой, эпителиальные и сосудистые базальные мембраны, децидуальные клетки (+++), СТБ и ЦТБ (+++), кровь матери, кровь плода (\pm).

По нашему мнению, иммунореактивность клеток плаценты зависит от патологического процесса, выявленного при микроскопическом исследовании и не зависит от срока инфицирования SARS-CoV-2. Иммунопозитивность значительно усиливается в клетках плаценты при наличии иммуновоспалительного процесса, самая сильная и диффузная реакция отмечена при сочетании гематогенного и восходящего инфицирования. Иммунореактивность отсутствует в межворсинчатых тромбах, очагах фибриноидного некроза, кальцификатах, участках гнойно-некротического бактериального воспаления и недифференцированных (эмбриональных и бессосудистых ворсинах) т.е. там, где значительно замедляется или отсутствует кровоток и, следовательно, вместо диффузии развивается мальперфузия.

Выводы

1. Беременность и роды не усугубляют течение COVID-19, но увеличивается риск развития различных осложнений беременности и патологии плаценты.
2. Материнская мальперфузия – повреждение плаценты, вызванное нарушением оксигенации в межворсинчатом пространстве, приводит к неблагоприятным перинатальным исходам и обнаруживается в плацентах женщин, инфицированных SARS-CoV-2 чаще, чем в плацентах исторического контроля.
3. Материнская мальперфузия вызывает плодную мальперфузию и обуславливает неблагоприятные перинатальные исходы (задержку роста плода, низкую оценку по шкале Апгар при рождении, низкую массу плацент, снижение плацентарно-плодного коэффициента), по сравнению с историческим контролем.
4. Иммуногистохимическое исследование позволяет определить рецепторное поле SARS-CoV-2 и доказать пути распространения инфекции в системе мать-плацента-плод
5. В плацентах женщин, инфицированных SARS-CoV-2, значительно чаще обнаруживаются иммуновоспалительные изменения, что доказывает трансплацентарную передачу вируса от матери к плоду.
6. Морфологические изменения, обнаруженные в плацентарной ткани, свидетельствуют о системных реакциях, влияющих на морфогенез и функции плаценты и перинатальные исходы.
7. Национальных и территориальных отличий в плацентах не выявлено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Артымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Филиппов О.С., Марочко К.В. Особенности течения беременности, акушерская и терапевтическая тактика при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных. // Акушерство и гинекология. 2020;12:6-13.
2. Белокрыницкая Т.Е., Артымчук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. // Акушерство и гинекология. 2021;2:48-54.
3. Thomas Menter, Kirsten Diana Mertz, Sizun Jiang, Han Chen, Cécile Monod, Alexandar Tzankov, Salome Waldvogel, Sven M. Schulzke, Irene Hösli, Elisabeth Bruder. Placental Pathology Findings during and after SARS-CoV-2 Infection: Features of Villitis and Malperfusion. *Pathobiology* 2021;88:69–77.
4. Бежинарь В.Ф., Зазерская И.Е., Кучерявенко А.Н., Мещанинова С.Г., Мазурок В.А., Ржеутская Р.Е., Годзоева А.О. Случай стремительного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременной. // Акушерство и гинекология. 2021;1:186-193.
5. Долгушин Г.О., Романов А.Ю. Влияние Sars-COV-2 на репродукцию человека. // Акушерство и гинекология. 2020;11:6-12.
6. Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты. // Акушерство и гинекология. 2016;4:16-23.
7. Кречетова Л.В., Инвиева Е.В., Садыков В.Ф., Вторушина В.В., Иванец Т.Ю., Силачев Д.Н., Пырегов А.В., Долгушина Н.В., Сухих Г.Т. Состояние иммунной системы у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19. // Акушерство и гинекология. 2021; 8:75-85.
8. Raymond W. Redline. Classification of placental lesions. // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2015; 213 (suppl 4): 21-28.
9. Ожиганова, И.Н. Патология плаценты. К Федеральным клиническим рекомендациям / И.Н. Ожиганова // Библиотека патологоанатома: науч.-практ. журнал. Им. Н.Н. Аничкова. Выпуск 180 / отв. ред. проф. Г.Б. Ковальский. – СПб.: СПб ГБУЗ «ГПАБ», 2017. – 136
10. Gilbert-Barnes E., Spicer D.E., Steffensen T. *Handbook of pediatric autopsy pathology*. Ed.6. Springer. 2014. 769 p.
11. Rebecca N. Baergen, Deboran J. Gersell, Frederic T. Kraus. Diseases of the placenta. In: Kurman R.J. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 7-th edition. Springer; 2019: 1223-1307.
12. Caplan C.G. *Color atlas of gross placental pathology*. 2-th edition. Springer; 2019:136.
13. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с Sars-COV-2 инфекцией. // Акушерство и гинекология. 2020;12:44-52.
14. Ожиганова И.Н., Протасов А.В. Внутриутробная инфекция по материалам исследования плацент Центральной патологоанатомической лаборатории (МОРФ) за 2013 г. / В сб.: Актуальные вопросы патологической анатомии в мирное и военное время. Санкт-Петербург, 2014. С. 170-176.
15. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S., Azad H.A., Miller E.S., Goldstein J.A. Placental pathology in COVID-19. // *Am. J. Clin. Pathol*, 2020; 154 (1): 23-32.
16. Thomas Menter, Kirsten Diana Mertz, Sizun Jiang, Han Chen, Cécile Monod, Alexandar Tzankov, Salome Waldvogel, Sven M. Schulzke, Irene Hösli, Elisabeth Bruder. Placental Pathology Findings during and after SARS-CoV-2 Infection: Features of Villitis and Malperfusion. // *Pathobiology* 2021;88:69-77.
17. Yin Ping Wong, Teck Yee Khong and Geok Chin Tan. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far. *Diagnostics*. 2021; 11, 94.
18. Likun Gao, Jiakai Ren, Li Xu, Xiaokang Ke, Lin Xiong, Xiaoli Tian, Cuifang Fan, Honglin Yan. Placental pathology of the third trimester pregnant women from COVID-19. // *Diagnostic Pathology*. 2021; 16:8
19. Alexandre J. Vivanti, Christelle Vauloup-Fellous, Sophie Prevot, Veronique Zupan, Cecile Suffee, Jeremy Do Cao, Alexandra Benachi & Daniele De Luca. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *NATURE COMMUNICATIONS* | <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>

Поступила 09.07.2022

