

## Патоморфологические изменения плаценты при коронавирусной болезни (COVID-19)

Т. В. Савчук<sup>id</sup> \*A,B,C,D,E, С. Г. Гичка<sup>id</sup> A,C,E,F, И. В. Лещенко<sup>B,E</sup>

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи; E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

### Ключевые слова:

плацента, коронавирусная болезнь (COVID-19), плацентарная недостаточность.

Патология. 2021.  
Т. 18, № 2(52).  
С. 128-135

### \*E-mail:

t.savchuk@nmu.ua

**Цель работы** – установить патоморфологические изменения плаценты при коронавирусной болезни (COVID-19) в анамнезе в разные сроки гестации.

**Материалы и методы.** Исследовали 53 плаценты женщин с диагностированной коронавирусной болезнью (COVID-19) (определение ПНК SARS-CoV-2) при данной беременности. Материал разделили на следующие группы: 1 и 2 – плаценты в случаях с отрицательным ПЦР-тестом у доношенных новорожденных, рожденных в удовлетворительном состоянии с высокими баллами по шкале Апгар. 1 группа (n = 29) – COVID-19 у матери на 34–39 неделях гестации; 2 (n = 17) – COVID-19 на 23–33 неделях гестации; 3 (n = 7) – плаценты при антенатальной гибели плода.

**Результаты.** Между исследуемыми группами выявлены статистически значимые различия: в 1 группе преобладал хориоамнионит (в 28 случаях (96,6 %); доверительный интервал (ДИ): 86,4–100 %;  $p_{1,2} = 0,004$ ); во 2 и 3 группах – артериосклероз (в 13 наблюдениях (76,5 %); ДИ: 52,2–93,9 %;  $p_{1,2} = 0,0003$ , и в 7 (100 %); ДИ 75,7–100,0 %;  $p_{1,3} = 0,001$  соответственно). COVID-19 был диагностирован в 1 группе с 34 по 39 неделю гестации (медиана – 36,5), во 2 группе – с 23 по 33 неделю (медиана – 28,0), в 3 группе – с 13 по 32 неделю (медиана – 24,5). Антенатальная гибель плодов произошла в сроке беременности от 14 до 41 недели (медиана – 31,4).

**Выводы.** Патоморфологические изменения плаценты при коронавирусной болезни COVID-19 зависели от длительности постковидного интервала (промежуток времени от диагностирования COVID-19 и моментом родов) и обусловлены последовательной сменой фаз воспалительного процесса: альтерации, экссудации и пролиферации с последующим фиброзом. Формирование острой плацентарной недостаточности при коронавирусной болезни, диагностированной за 1–6 недель до родов, связано с развитием выраженных дисциркуляторных расстройств и острой экссудативной воспалительной реакции разной степени выраженности. Формирование хронической плацентарной недостаточности связано с пролиферативной стадией воспаления. Указанные изменения приводят к развитию фиброза стенок артериол и межворсинчатого пространства. Наиболее существенные структурные изменения плаценты, ведущие к плацентарной недостаточности, наблюдали во 2 группе – в сроках инфицирования в период 23–33 недели беременности. Коронавирусная болезнь COVID-19 у матери во втором триместре беременности является фактором риска по перинатальным потерям, которые обусловлены описанными выше изменениями плаценты с увеличением длительности постковидного интервала.

### Ключові слова:

плацента, коронавірусна хвороба (COVID-19), плацентарна недостатність.

Патологія. 2021.  
Т. 18, № 2(52).  
С. 128-135

## Патоморфологічні зміни плаценти при коронавірусній хворобі (COVID-19)

Т. В. Савчук, С. Г. Гичка, І. В. Лещенко

**Мета роботи** – встановити патоморфологічні зміни плаценти при коронавірусній хворобі (COVID-19) в анамнезі в різні терміни гестації.

**Матеріали та методи.** Дослідили 53 плаценти жінок із коронавірусною хворобою (COVID-19) (визначення ПНК SARS-CoV-2), яку діагностували при цій вагітності. Матеріал поділили на групи: 1 та 2 – плаценти у випадках із негативним ПЦР-тестом у доношених новонароджених, народжених у задовільному стані з високими балами за шкалою Апгар. 1 група (n = 29) – COVID-19 у матері на 34–39 тижнях гестації; 2 (n = 17) – COVID-19 на 23–33 тижнях гестації; 3 (n = 7) – плаценти при антенатальній загибелі плода.

**Результати.** Між групами, що досліджували, виявили статистично значущі відмінності: в 1 групі переважав хориоамніоніт (у 28 випадках (96,6 %); довірчий інтервал (ДІ): 86,4–100 %;  $p_{1,2} = 0,004$ ); у 2 і 3 групах – артеріосклероз (у 13 спостереженнях (76,5 %); ДІ: 52,2–93,9 %;  $p_{1,2} = 0,0003$  та у 7 (100 %); ДІ: 75,7 – 100,0%;  $p_{1,3} = 0,001$  відповідно). COVID-19 діагностували в 1 групі на 34–39 тижнях гестації (медіана – 36,5), у 2 групі – з 23 до 33 тижня (медіана – 28,0), у 3 – з 13 до 32 тижня (медіана – 24,5). Антенатальна загибель плодів відбулась у термінах вагітності від 14 до 41 тижня (медіана – 31,4).

**Висновки.** Патоморфологічні зміни плаценти при коронавірусній хворобі COVID-19 залежали від тривалості постковидного інтервалу (проміжок часу між діагностуванням COVID-19 і моментом пологів) та зумовлені послідовною зміною фаз запального процесу: альтерації, екссудації, проліферації з дальшим фіброзом. Формування гострої плацентарної недостатності при коронавірусній хворобі, яку діагностовано за 1–6 тижнів до пологів, пов'язане з розвитком виражених дисциркуляторних розладів і гострої екссудативної запальної реакції різного ступеня вираженості. Формування хронічної плацентарної недостатності пов'язане з проліферативною стадією запалення. Ці зміни призводять до розвитку фіброзу стінок артеріол і міжворсинчатого простору. Найбільш істотні структурні зміни плаценти, що призводять до плацентарної

недостатності, спостерігали у 2 групі – в термінах інфікування в період 23–33 тижні вагітності. Коронавірусна хвороба COVID-19 у матері у другому триместрі вагітності – фактор ризику перинатальних утрат, що зумовлені описаними вище змінами плаценти зі збільшенням тривалості постковідного інтервалу.

## Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID-19)

T. V. Savchuk, S. H. Gychka, I. V. Leshchenko

**The aim** of this research was to study the pathomorphological changes in the placenta in case of coronavirus disease (COVID-19) in the anamnesis during different periods of gestation.

**Materials and methods.** 53 placentas of women with the coronavirus disease (COVID-19) (RNA determination of the SARS-CoV-2) during the pregnancy were studied. The material was divided into the following groups: 1 and 2 – placentas in cases with a negative PCR test in full-term newborns who were born in satisfactory condition and high Apgar score. Group 1 (n = 29) – mother's history of COVID-19 at 34–39 weeks of gestation; group 2 (n = 17) – mother's history of COVID-19 at 23–33 weeks of gestation; 3 (n = 7) – placenta in case of antenatal fetal death.

**Results.** Statistically significant differences were revealed between study groups: chorioamnionitis prevailed in group 1 (in 28 cases (96.6 %); confidence interval (CI): 86.4–100.0 %;  $P_{1-2} = 0.004$ ); in groups 2 and 3 – arteriosclerosis (in 13 cases (76.5 %); CI: 52.2–93.9 %;  $P_{1-2} = 0.0003$  and in 7 cases (100 %); CI: 75.7–100.0 %;  $P_{1-3} = 0.001$ ; respectively). COVID-19 was diagnosed in group 1 from 34 to 39 weeks of gestation (median 36.5), group 2 from 23 to 33 weeks (median 28.0), in group 3 from 13 to 32 weeks with a median of 24.5. Antenatal fetal death was observed between 14 and 41 weeks (median 31.4).

**Conclusions.** Pathomorphological changes in the placenta in the coronavirus disease COVID-19 depended on the duration of the post-COVID interval (the time interval from the diagnosis of COVID-19 and the moment of delivery), due to the sequential change in the phases of the inflammatory process: alteration, exudation and proliferation, followed by fibrosis. The formation of acute placental insufficiency in coronavirus disease COVID-19, diagnosed up to 1–6 weeks to delivery, is associated with the development of severe disorders of circulation and acute exudative inflammatory reactions of varying severity. The formation of chronic placental insufficiency is associated with the proliferative stage of inflammation. These changes lead to the development of fibrosis in the wall of arterioles and intervillous space. The most significant structural changes in the placenta, leading to placental insufficiency, were observed in group 2 – at the time of infection in the period from 23–33 weeks of pregnancy. Coronavirus disease COVID-19 in the mother in the second trimester of pregnancy is a risk factor for perinatal losses, which are caused by the changes in the placenta described above with an increase in the duration of the post-COVID interval.

### Key words:

placenta, coronavirus disease (COVID-19), placental insufficiency.

### Pathologia

2021; 18 (2), 128-135

Коронавірус (SARS-CoV-2) являється збудителем нової вірусної хвороби – COVID-19. Переважний аспіраційний механізм розповсюдження в першу чергу призводить до пошкодження альвеолоток [1]. В відповідь на гибель кліток (піроптоз) [2] активуються макрофаги та нейтрофіли, пошкоджая ендотелій судин з погіршенням реологічних властивостей крові та активацією тромбоцитів, з наступним порушенням мікроциркуляції та, як наслідок, активації фібробластів з наступним розвитком фіброзу. Клінічно та морфологічно це проявляється розвитком ДВС-синдрому, генералізованим мікротромбозом, поліорганною недостатністю [3]. В зв'язі з переважним пошкодженням кліток COVID-19 від дихальної недостатності особливу увагу вимагає вивчення змін в легенях, викликаних даним вірусом. Описана стадійність перебігу пневмонії при COVID-19 в формі трьох клініко-морфологічних фаз: фульмінантної, персистуючої та фібротическої, з особливістю останньої в формі розвитку тотального інтраальвеолярного та інтерстиціального фіброзу [4].

Існує ймовірність вертикальної передачі SARS-CoV-2 від матері до плоду [5]. Плацента в більшості випадків виконує бар'єрну функцію [6], що підтверджується народженням ПЦР-негативних новонароджених від ПЦР-позитивних жінок [7]. Захисний механізм проти вертикальної передачі – зниження активності (коекспресії) та концентрації в плаценті протеїна ангіотензинпревращаючого

фермента II типу (ACE2), являючогося рецептором для зв'язування з S-білком (Spike Protein) оболонки SARS-CoV-2, та трансмембранної серинових протеаз типу 2 (TMPRSS2), активуючої S-білок [3,8,9]. Незважаючи на це, описані спостереження внутрішнього інфікування та внутрішнього пошкодження плода, передчасної відшарування плаценти та передчасних родов, обумовлених COVID-19 [10,11].

### Цель работы

Установити патоморфологічні зміни плаценти при коронавірусній хворобі (COVID-19) в анамнезі в різні строки гестації.

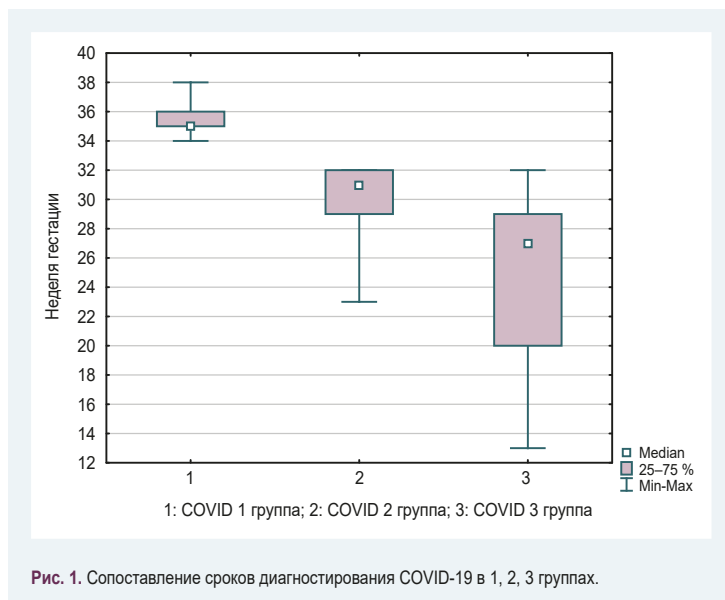
### Материалы и методы исследования

Дослідження були виконані в відповідності до стандартів належної клінічної практики та принципів Хельсінкської декларації. Матеріал отримано в НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України в відділенні дитячої патологічної анатомії згідно угоди. Матеріалом дослідження були 53 плаценти, отримані після інформованого згоди на дослідження жінок з проявами коронавірусної хвороби (COVID-19) та позитивним ПЦР-тестом (визначення РНК SARS-CoV-2) при даній вагітності. Матеріал розділили на групи: 1 і 2 – плаценти в випадках з негативним ПЦР-тестом у новонароджених, народжених в задовільному

**Таблиця 1.** Распределение материала по группам согласно срокам родов и диагностированию COVID-19 (неделя гестации)

Группа	Срок родов, неделя гестации	COVID-19 <sup>1</sup> , неделя гестации
1 (n = 29)	38–40	34–39
2 (n = 17)	38–40	23–33
3 (n = 7)	14	13
	26–27	22–23
	30	29
	34–35	21–22
	36–37	32–33
	39–40	27–28
	41	27–28

1: срок беременности, в котором был диагностирован COVID-19.



состоянии и с высокими баллами по шкале Апгар, однако, группы формировали по сроку гестации, в котором беременная заболела COVID-19; 3 – плаценты при антенатальной гибели плода (табл. 1).

Применяли макроскопический, огранометрический, микроскопический и статистический методы исследования. После осмотра и измерения массы плаценты брали на исследование 6–7 кусочков для проведения микроскопического исследования. Материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, проводили по спиртам нарастающей концентрации по общепринятой методике и изготавливали парафиновые блоки. С парафиновых блоков на микротоме Leica SM 2000 R делали серийные срезы толщиной 5 мкм. Срезы окрашивали гистологическими красителями: гематоксилином и эозином (ГЭ), MSB в модификации Д. Д. Зербино, Л. Л. Лукасевич (ОГК) для выявления фибрина и коллагеновых волокон.

Статистический анализ результатов и графическое представление результатов проведены с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, USA, серийный номер STA862D175437Q) и MedStat (серийный номер 85684586). Для статистической обработки полученных данных применяли методы вариационной статистики. Нормальность распре-

деления данных проверяли по критерию Шапиро–Уилка. Для множественного межгруппового сравнения средних значений использовали непараметрический ранговый анализ Краскела–Уоллиса с последующим применением парных сравнений групп в диалоге теста Краскела–Уоллиса. Для оценки различий между сравниваемыми средними значениями двух независимых совокупностей при малых выборках применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney U Test). Количественные данные приведены в формате среднее арифметическое ± ошибка среднего ( $M \pm m$ ), а ранговые – в формате медиана с нижним и верхним квартилями (Me [Q1; Q3]). Различия считали статистически значимыми, если значение вероятности было больше или равно 95 % ( $p \leq 0,05$ ).

Первая группа объединила 29 плацент женщин, родивших живых доношенных новорожденных и переболевших COVID-19 в сроках беременности 34–39 недель. Во вторую группу включили 17 плацент женщин, переболевших коронавирусной болезнью COVID-19 в сроках 23–33 недели. Третья группа включила плаценты семи антенатально погибших плодов на 14, 26, 30, 34, 36, 39 и 41 неделях гестации. Причем промежутки времени от заболевания COVID-19 и до антенатальной гибели был от 1 недели до 13 недель (табл. 1).

## Результаты

COVID-19 был диагностирован 1 группе на сроке 34–39 недель гестации (медиана – 36,5), во 2 – 23–33 недели (медиана – 28,0), в 3 группе – с 13 по 32 неделю (медиана – 24,5) (рис. 1). Антенатальная гибель плодов произошла в сроках беременности от 14 до 41 недели (медиана – 31,4).

При морфометрическом исследовании плацент 1 и 2 групп достоверных различий в массе (г) не выявлено (1 группа –  $521,7 \pm 23,2$ ; 2 группа –  $505,3 \pm 39,3$ ), не выявлено таковых различий между плацентами 1 и 3 групп (при антенатальной асфиксии на 37–41 неделях гестации). При микроскопическом исследовании в плацентах первой группы преобладали дисциркуляторные расстройства. Во всех плацентах этой группы отмечены кровоизлияния в межворсинчатое пространство, стазы в сосудах терминальных ворсин (рис. 2 А). В 13 случаях (44,8 %) имел место ангиоматоз терминальных ворсин (табл. 2; рис. 2 Б). В 28 случаях (96,6 %; доверительный интервал (ДИ): 86,4–100 %;  $p_{1-2} = 0,004$ ) установлена лейкоцитарная инфильтрация амниотической оболочки и в 16 наблюдениях (55,2 %) – лимфоцитарная и лейкоцитарная инфильтрация базальной пластинки. Интервиллузит и виллузит установлен в 7 случаях (24,1 %; ДИ: 10,1–41,9 %) (рис 3 А). Выявлено утолщение стенок мелких артерий, артериол стволковых и полустволковых ворсин с фибриноидным некрозом, повреждение эндотелия с пролиферативными реакциями в стенке артериолы, суживающими ее просвет (рис. 2 В, Г). В плацентах 2 группы в артериолах и мелких артериях наблюдали подобные пролиферативные изменения. Кроме того, просвет отдельных артериол был обли-



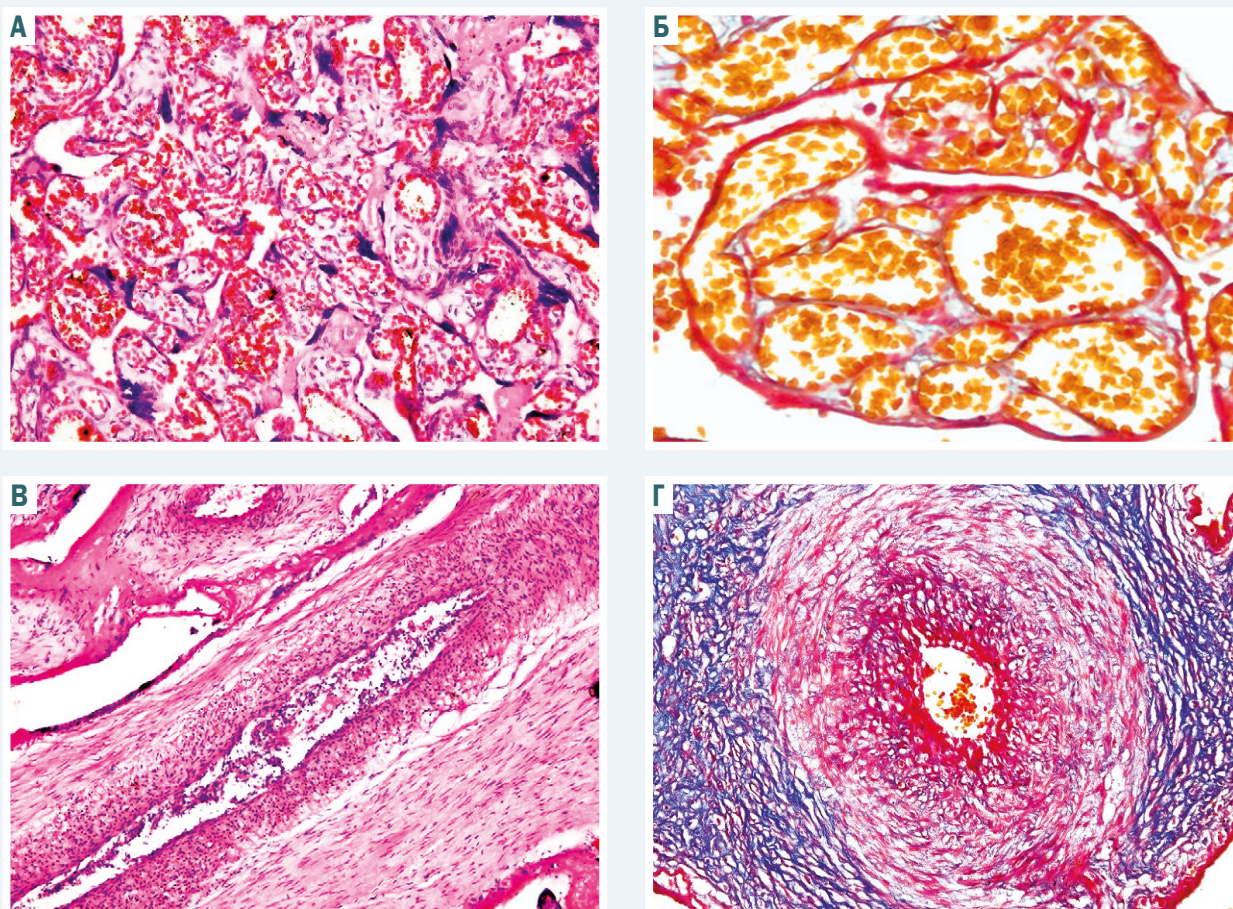


Рис. 2. Структурные изменения плацент при COVID-19. А: стазы в венах, ангиоматоз терминальных ворсин, увеличение количества синцитиальных почек,  $\times 100$ ; Б: ангиоматоз ворсин,  $\times 400$ ; В: пролиферативные изменения в стенке артериолы,  $\times 100$ ; Г: утолщение стенки артерии стволовой ворсины, сужение просвета в результате пролиферативных изменений стенки,  $\times 200$ .

А, В – окраска ГЭ; Б, Г – окраска MSB в модификации Зербино Д.Д., Лукаевич Л.Л. (ОГК).

Таблица 2. Патоморфологические изменения в плацентах разных групп при COVID-19

Группы	1 (n = 29)	2 (n = 17)	3 (n = 7)
Хориоамнионит	n = 28 96,6 % (95 % ДИ: 86,4–100,0 %) $p_{1,2} = 0,004$	n = 11 64,7 % (95 % ДИ: 39,3–86,3 %)	n = 7 100,0 % (95 % ДИ: 75,7–100,0 %)
Интервиллизит	n = 7 24,1 % (95 % ДИ: 10,1–41,9 %)	n = 1 5,9 % (95 % ДИ: 0,0–23,2 %)	n = 3 42,9 % (95 % ДИ: 6,2–85,2 %)
Виллизит	n = 7 24,1 % (95 % ДИ: 10,1–41,9 %)	n = 1 5,9 % (95 % ДИ: 0,0–23,2 %)	n = 1 14,3 % (95 % ДИ: 0,0–56,4 %)
Базальный децидуит	n = 16 55,2 % (95 % ДИ: 36,3–73,3 %)	n = 8 47,1 % (95 % ДИ: 22,9–72,0 %)	n = 7 100 % (95 % ДИ: 75,7–100,0 %)
Облитерация просвета артериол	n = 2 6,9 % (95 % ДИ: 0,6–19,4 %)	n = 13 76,5 % (95 % ДИ: 52,2–93,9 %) $p_{1,2} = 0,0003$	n = 7 100 % (95 % ДИ: 75,7–100,0 %) $p_{1,3} = 0,001$
Пролиферативные изменения в стенке артериол	n = 29 100 % (95 % ДИ: 93,6–100,0 %)	n = 17 100 % (95 % ДИ: 89,4–100,0 %)	n = 7 100 % (95 % ДИ: 75,7–100,0 %)
Фибриноидные некрозы стенки артериол	n = 28 96,6 % (95 % ДИ: 86,4–100,0 %)	n = 17 100 % (95 % ДИ: 89,4–100,0 %)	n = 7 100 % (95 % ДИ: 75,7–100,0 %)
Стазы, тромбозы, кровоизлияния	n = 29 100 % (95 % ДИ: 93,6–100,0 %)	n = 16 94,1 % (95 % ДИ: 76,8–100,0 %)	n = 3 42,9 % (95 % ДИ: 6,2–85,2 %)
Увеличение количества синцитиальных почек	n = 29 100 % (95 % ДИ: 93,6–100,0 %)	n = 17 100 % (95 % ДИ: 89,4–100,0 %)	n = 7 100 % (95 % ДИ: 75,7–100,0 %)
Ангиоматоз терминальных ворсин	n = 13 44,8 % (95 % ДИ: 26,7–63,7 %)	n = 6 35,3 % (95 % ДИ: 13,7–60,7 %)	n = 0 0,0 % (95 % ДИ: 0,0–24,3 %)
Внутрисосудистые септы	n = 0 0,0 % (95 % ДИ: 0,0–6,4 %)	n = 5 29,4 % (95 % ДИ: 9,7–54,5 %)	n = 3 42,9 % (95 % ДИ: 6,2–85,2 %)

$p_{1,2} = 0,004$  (хориоамнионит);  $p_{1,2} = 0,0003$  и  $p_{1,3} = 0,001$  (облитерация просвета артериол).



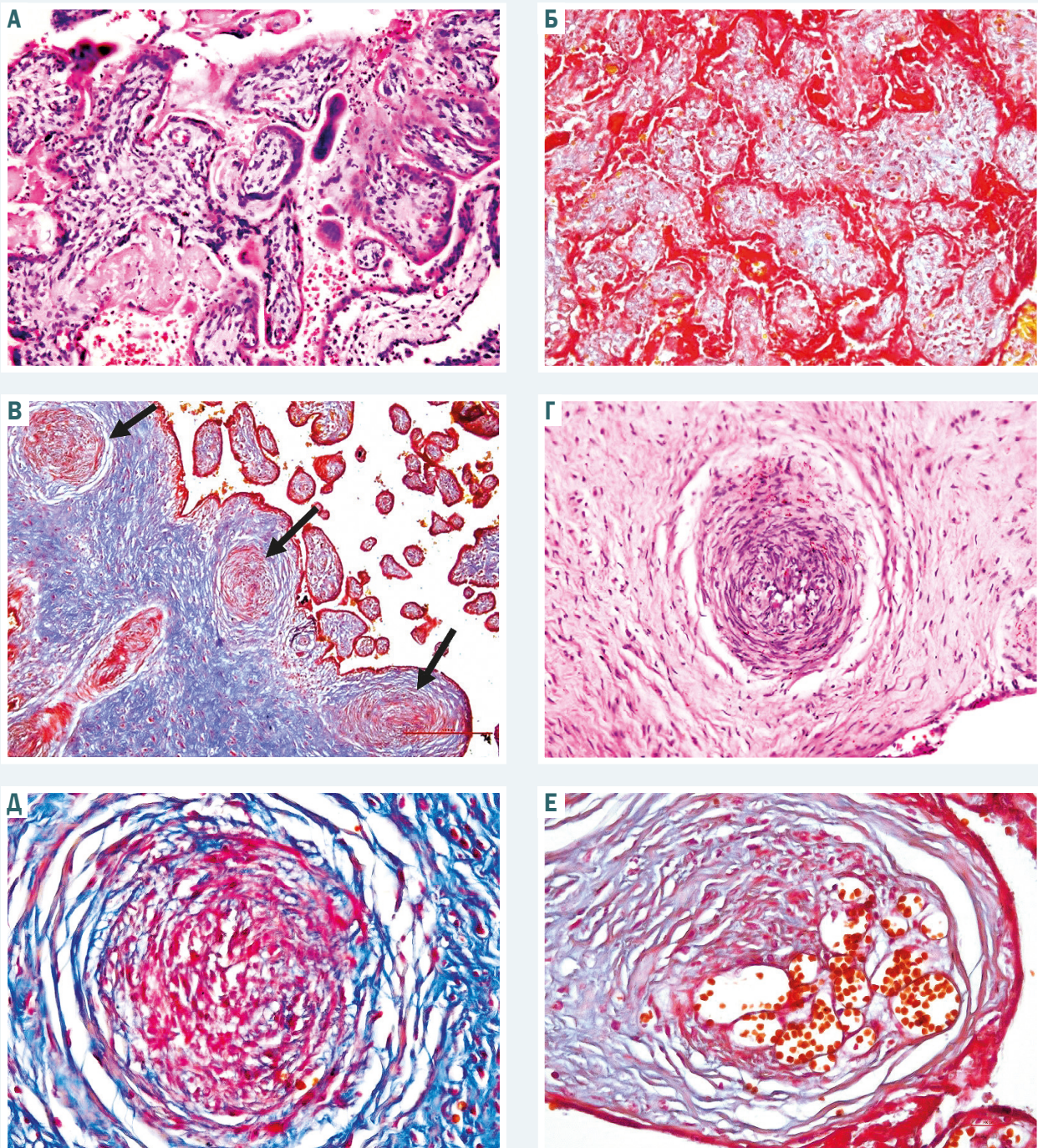


Рис. 3. Структурные изменения плацент при COVID-19. А: лимфоцитарная и лейкоцитарная инфильтрация стромы ворсин и межворсинчатого пространства, увеличение количества синцитиальных почек,  $\times 100$ . Б: фибриноид в межворсинчатом пространстве (фибрин, входящий в состав фибриноида, окрашен в красный цвет),  $\times 200$ ; В: ствольная ворсина с облитерированными просветами артерий (стрелка),  $\times 100$ . Г, Д: облитерация просвета артерии,  $\times 200$ ,  $\times 400$ ; Е: изменения в артерии через 12 недель после диагностирования COVID-19: формирование множественных просветов,  $\times 200$ .

Окраска: А, Г – гематоксилин и эозин; Б, В, Д, Е – MSB в модификации Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. (ОГК).

терирован (13 случаев (76,5 %; ДИ: 52,2–93,9 %);  $p_{1-2} = 0,0003$ ), строма ворсин фиброзирована. Отмечено увеличение фибриноида в межворсинчатом пространстве (рис. 3 Б). Вместе с этим наблюдали компенсаторные реакции в виде увеличения количества синцитиальных почек и расширения просветов сохранных артериол. В 11 наблюдениях (64,7 %; ДИ:

39,3–86,3 %) выявлена лейкоцитарная инфильтрация амниотических оболочек разной степени выраженности. В плацентах всех случаев 3 группы, в отличие от предыдущих, наблюдали прогрессирующее сужение просветов мелких артерий и артериол, тотальную облитерацию (рис. 3 В, Г, Д). В трех плацентах при антенатальной гибели плодов, произошедшей через



10–12 недель после диагностированного COVID-19, в 5 наблюдениях 2 группы были выявлены изменения в мелких артериях и артериолах в виде внутрисосудистых септ – перегородок, формирующих несколько просветов (рис. 3 Е). При окрашивании MSB обращало на себя внимание изменение цвета волокон стенки артериолы: в начале пролиферативных изменений преобладал красный цвет (рис. 2 Г), тогда как в облитерированных артериолах голубой (рис. 3 Д, Е), что свидетельствует о замещении гладкомышечных волокон стенки артериолы коллагеновыми. Все случаи этой группы сопровождались хориоамнионитом и базальным децидуитом.

Проведено сравнение данных 1, 2 и 3 групп. Установлено, что при диагностированном COVID-19 за 1–6 недель до родов (1 группа) в плацентах преобладали воспалительные изменения, в частности – хориоамнионит в 28 случаях (96,6 %), тогда как через 7–17 недель (2 группа) подобные изменения – лишь в 11 наблюдениях (64,7 %). Облитерация просвета артериол выявлена в 1 группе в двух случаях (6,9 %; ДИ: 0,6–19,4 %), во 2 группе – в 13 случаях (76,5 %; ДИ: 52,2–93,9 %;  $p_{1,2} = 0,0003$ ) и в 3 группе – во всех наблюдениях (ДИ: 75,7–100,0 %;  $p_{1,3} = 0,001$ ) (табл. 2).

## Обсуждение

Нами были изучены 53 плаценты женщин, переболевших COVID-19 в разные сроки беременности. В 1 группе были 29 плацент женщин, родивших живых доношенных детей с высокими баллами по шкале Апгар через 1–6 недель после перенесенного заболевания. ПЦР-тест у новорожденных был позитивным только в одном случае, и при этом новорожденный был оценен по шкале Апгар в 3 балла, отмечены признаки внутриутробного инфицирования. В случаях рождения плодов с негативным ПЦР тестом изменения локализовались в плаценте. В плацентах первой группы преобладали дисциркуляторные расстройства: кровоизлияния в межворсинчатое пространство, стазы, ангиоматоз терминальных ворсин. Также наблюдали хориоамнионит (28 случаев (96,5 %)), базальный децидуит (16 наблюдений (55,1 %)), реже интервиллусит и виллусит (7 случаев (24,1 %)), в частности у плода с позитивным ПЦР-тестом. Однако в других случаях, где в плацентах был выявлен плацентит, ПЦР-тесты плодов оказались негативными. Подобные результаты представлены в работах других авторов [5,6], где описаны воспалительные изменения в плаценте при COVID-19 при отсутствии вертикальной передачи вируса. В литературе описаны защитные механизмы, препятствующие вертикальной передаче вируса SARS-CoV-2 благодаря снижению активности и концентрации в плаценте ангиотензинпревращающего фермента типа II (ACE2) и трансмембранной сериновой протеазы типа 2 (TMPRSS2). Несмотря на это, авторы отмечали вероятность мальперфузии материнских сосудов в плаценте [8]. Нами отмечены следующие изменения в стенках артериол: утолщение, фибриноидный некроз, повреждение эндотелия с пролиферативными реакциями в стенке артериолы, суживающими ее просвет.

К 3 группе отнесли плаценты семи антенатально погибших плодов на 14, 26, 30, 34, 36, 39 и 41 неделях гестации. Постковидный интервал (промежуток времени от диагностирования COVID-19 до родов) в 3 группе составил от 1 до 13 недель. Во всех случаях в плацентах 3 группы (в отличие от первой) наблюдали прогрессирующее сужение просвета артериол, приводящее к их тотальной облитерации. В трех из семи случаев при антенатальной гибели плода, наступившей через 10–12 недель после перенесенного матерью COVID-19, в плацентах были выявлены пролиферативные изменения с формированием перегородок в просвете артериолы и появлением нескольких новообразованных просветов сосудов. Возможно, это является одним из компенсаторных механизмов – реваскуляризацией, цель которой – восстановление просвета в артериоле, что подтверждается наличием подобных изменений во 2 группе (5 случаев – 29,4 %; ДИ: 9,7–54,5 %) при отсутствии таковых в 1 группе.

Плаценты 2 группы отличались от плацент первой облитерацией просветов отдельных артериол, фибриноидными некрозами стромы стволовых ворсин и увеличением количества фибриноида в межворсинчатом пространстве, а также менее выраженными дисциркуляторными расстройствами. В отличие от 3 группы, здесь были выявлены компенсаторные реакции в виде расширенного просвета сохранных артериол и увеличения количества синцитиальных почеч. При этом в отдельных артериолах сохранялись пролиферативные изменения. Интересен тот факт, что, несмотря на морфологические изменения в этой группе плацент, трактуемые как плацентарная недостаточность, средняя масса тела при рождении новорожденных (г) была  $4106 \pm 35,6$ ; а состояние при рождении было оценено по шкале Апгар в 8–9 баллов. Невзирая на это, в двух случаях клиницистами при ультразвуковом исследовании выявлено многоводие после перенесенной матерью коронавирусной болезни.

Отметили, что состояние плода при рождении не зависело от тяжести течения коронавирусной болезни у матери. В случае рождения новорожденного с позитивным ПЦР-тестом, 3–4 баллами по шкале Апгар, отмечено легкое течение болезни у матери, тогда как в 7 случаях рождения новорожденных с негативным ПЦР-тестом, 7–8 баллами по шкале Апгар, у матерей было тяжелое течение заболевания COVID-19 (двусторонняя пневмония). Однако, независимо от тяжести болезни матери, все плаценты характеризовались увеличением количества фибриноида и синцитиальных почеч, а также воспалительными изменениями, выраженными в разной степени. Вероятно, компенсаторные механизмы в виде ангиоматоза, обнаруженного в 44,8 % наблюдениях (95 % ДИ: 26,7–63,7 %), и гиперплазии терминальных ворсин позволяли обеспечить адекватное плацентарно-плодовое кровообращение [12]. Подобные изменения преобладали в 1 группе наблюдений, тогда как во 2 группе отмечено диссоциированное созревание ворсин хориона (участки гиперплазии терминальных ворсин чередовались с задержкой их созревания). Однако это не было предметом нашего исследования

и нуждается в дальнейшем изучении и, возможно, связано с повреждением створовых и полустворовых ворсин хориона вследствие коронавирусной болезни COVID-19. В частности, увеличение фибриноида по периметру полустворовых ворсин не дает возможности дальнейшего пространственного роста хориона с образованием терминальных ворсин, проявляется задержкой созревания плаценты. Вероятно, от возможности созревания ворсин хориона после болезни зависит исход беременности. Это подтверждается различием в сроках диагностирования COVID-19 в 1 группе (с 34 по 39 неделю гестации, медиана – 36,5) и при антенатальной асфиксии (с 13 по 32 неделю, медиана – 24,5;  $p_{1-3} = 0,0004$ ) (рис. 2). Мы не выявили ни одного случая антенатальной асфиксии, где COVID-19 диагностирован после 34 недели гестации, что объясняется компенсаторными механизмами зрелой плаценты со сформированными терминальными ворсинками, тогда как COVID-19, диагностированный во втором триместре, влечет за собой плацентарную дисфункцию – острую, возникающую через 1–2 недели, связанную с плацентитом, или хроническую, формирующуюся в более поздние сроки, в результате атеросклероза створовых ворсин и нарушения созревания плаценты.

Описано течение пневмонии при COVID-19 с последовательной сменой клинико-морфологических фаз: экссудативная стадия с развитием фульминантной фазы COVID-19 интерстициальной пневмонии, пролиферативная стадия с развитием персистирующей фазы и фибротической [4]. Особенность последней – развитие тотального интраальвеолярного и интерстициального фиброза, приводящего к дыхательной недостаточности. Максимальную выраженность экссудативной фазы авторы отмечали на 3 день, пролиферация достигала максимума с 8 по 20 день, с 8 дня отмечали начало интерстициального фиброза, максимальная выраженность которого проявлялась к 29 дню от начала заболевания [4]. Аналогичную последовательную смену фаз воспалительного процесса мы смогли наблюдать и в плаценте, что объясняло отличия в морфологии плацент в зависимости от постковидного интервала. Преобладание дисциркуляторных расстройств (стазы, кровоизлияния) и выраженная лейкоцитарная инфильтрация в плаценте первой группы соответствовали фазе экссудации, появление пролиферативных реакций в стенках артериол – начале второй фазы, пролиферации, а облитерация просветов артериол (артериолосклероз), наиболее выраженная в плацентах 3 группы (при антенатальной гибели плодов), свидетельствовала о развитии фиброза. Прогрессирование фиброза от момента диагностирования COVID-19 объясняло антенатальную гибель плодов через 1–17 недель после болезни. Из этого следует, что коронавирусная болезнь COVID-19 у матери во втором триместре беременности является фактором риска по перинатальным потерям, которые обусловлены описанными выше изменениями плаценты с увеличением длительности постковидного интервала.

## Выводы

1. Между исследуемыми группами выявлены статистически значимые различия: в 1 группе преобладал хориоамнионит (в 28 случаях (96,6 %); доверительный интервал: 86,4–100 %;  $p_{1,2} = 0,004$ ); во 2 и 3 группах – атеросклероз (13 случаев (76,5 %); доверительный интервал: 52,2–93,9 %;  $p_{1,2} = 0,0003$  и 7 случаев, доверительный интервал (ДИ): 100 % (75,7–100,0 %;  $p_{1,3} = 0,001$  соответственно). Выявленные структурные изменения плаценты при коронавирусной болезни COVID-19 зависели от длительности постковидного интервала и обусловлены последовательной сменой фаз воспалительного процесса: альтерации, экссудации и пролиферации с последующим фиброзом.

2. Формирование острой плацентарной недостаточности при коронавирусной болезни, диагностированной за 1–6 недель до родов, связано с развитием выраженных дисциркуляторных расстройств и острой экссудативной воспалительной реакции разной степени выраженности. Формирование хронической плацентарной недостаточности связано с пролиферативной стадией воспаления. Указанные изменения приводят к развитию фиброза стенок артериол и межворсинчатого пространства.

3. Наиболее существенные структурные изменения плаценты, ведущие к плацентарной недостаточности, наблюдали во 2 группе – в сроках инфицирования в период 23–33 недели беременности. Коронавирусная болезнь COVID-19 у матери во втором триместре беременности является фактором риска по перинатальным потерям, которые обусловлены описанными выше изменениями плаценты с увеличением длительности постковидного интервала.

**Перспективы дальнейших исследований.** Нами изучены изменения в плаценте при COVID-19 в конце второго, третьем триместрах беременности. Дальнейшие исследования интересны тем, что в настоящее время на исследование поступают плаценты при диагностированном у беременных COVID-19 в более ранние сроки (первый, начало второго триместра), что связано с пиком заболеваемости в ноябре – декабре 2020 года. Продолжается набор материала, проводится анализ данных анамнеза, сопоставляются патоморфологические изменения плаценты с состоянием плода при рождении для создания протокола по ведению беременности при коронавирусной болезни (COVID-19) в анамнезе. Наиболее интересным и требующим изучения остается вопрос вертикальной передачи вируса, защитных и компенсаторных возможностей плаценты.

## Финансирование

Исследование выполнено в рамках НИР Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца «Розробка науково обґрунтованих критеріїв патоморфозу і морфологічної діагностики соціально значущої інфекційної патології, серцево-судинних хвороб, захворювань жіночої репродуктивної системи», № держреєстрації 0119U103946.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

**Благодарности**

Заведующому відділенню дитячої патологічної анатомії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МЗ України В. Н. Жежеру, врачам М. Б. Чистякової, Н. Л. Савостикової, лаборантам за допомогу в наборі матеріала. Врачам КНП «КГРДЗ», перинатального центра, МЦ ADONIS (г. Киев, Украина) за предоставление полной клинической информации о пациентах.

Надійшла до редакції / Received: 23.02.2021

Після доопрацювання / Revised: 19.07.2021

Прийнято до друку / Accepted: 30.07.2021

**Сведения об авторах:**

Савчук Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологической анатомии № 2, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

ORCID ID: [0000-0002-7218-0253](https://orcid.org/0000-0002-7218-0253)

Гичка С. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. патологической анатомии № 2, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

ORCID ID: [0000-0002-6821-0085](https://orcid.org/0000-0002-6821-0085)

Лещенко И. В., старший преподаватель каф. физиологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Відомості про авторів:**

Савчук Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Гичка С. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної анатомії № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Лещенко І. В., старший викладач каф. фізіології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

**Information about authors:**

Savchuk T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Gychka S. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Leshchenko I. V., Senior Lecturer of the Department of Physiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

**Список литературы**

- [1] Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody / X. Tian, C. Li, A. Huang et al. *Emerging microbes & infections*. 2020. Vol. 9, Iss. 1. P. 382-385. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069>
- [2] Вартанян А. А., Косорук В. С. Пироптоз – воспалительная форма клеточной гибели. *Клиническая онкогематология*. 2020. Т. 13, № 2. С. 129-135.
- [3] Патогенез COVID-19 / А. Е. Абагуров, Е. А. Агафонова, Е. Л. Кривуша, А. А. Никулина. *Здоров'я дитини*. 2020. Т. 15, № 2. С. 133-144. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598>
- [4] Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований / Ф. Г. Забозлаев, Э. В. Кравченко, А. Р. Галлямова, Н. Н. Летуновский. *Клиническая практика*. 2020. Т. 11, № 2. С. 21-37. <https://doi.org/10.17816/clinpract34849>
- [5] Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth / B. Pulinx, D. Kieffer, I. Michiels et al. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2020. Vol. 39, Iss. 12. P. 2441-2445. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03964-y>
- [6] Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection / M. Kirtsman, Y. Diambomba, S. M. Poutanen et al. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*. 2020. Vol. 192, Iss. 24. E647-E650. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200821>
- [7] Komine-Aizawa S., Takada K., Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta*. 2020. Vol. 99. P. 45-49. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.07.022>
- [8] Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic / A. G. Edlow, J. Z. Li, A. Y. Collier et

- al. *JAMA network open*. 2020. Vol. 3, Iss. 12. e2030455. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30455>
- [9] TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein / A. Heurich, H. Hofmann-Winkler, S. Gierer et al. *Journal of virology*. 2014. Vol. 88, Iss. 2. P. 1293-1307. <https://doi.org/10.1128/JVI.02202-13>
- [10] Савчук Т. В., Лещенко І. В. Патоморфологічні особливості плаценти з COVID-19 в анамнезі у різні терміни вагітності. *Today's problems in medicine, pharmacy and dentistry* : International scientific and practical conference, December 17-18, 2020. Arad. P. 174-178.
- [11] Савчук Т. В., Лещенко І. В., Савостикова Н. Л. Патоморфологічні зміни плаценти при вагітностях з COVID-19 в анамнезі. Власні спостереження. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2020. № 3. С. 63-67.
- [12] Савчук Т. В., Куркевич А. А., Лещенко І. В. Клинико-патологоанатомический анализ случая синдрома левосторонней гипоплазии сердца у одного из близнецов при беременности, наступившей с применением экстракорпорального оплодотворения. Собственное наблюдение. *Georgian Medical News*. 2020. № 307. С. 62-68.

**References**

- [1] Tian, X., Li, C., Huang, A., Xia, S., Lu, S., Shi, Z., Lu, L., Jiang, S., Yang, Z., Wu, Y., & Ying, T. (2020). Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 382-385. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069>
- [2] Vartanyan, A. A., & Kosorukov, V. S. (2020). Piroptoz – vospalitel'naya forma kletочноi gibel'i [Pyroptosis as inflammatory cell death]. *Clinical oncology*, 13(2), 129-135. [in Russian].
- [3] Abaturov, A. E., Agafonova, E. A., Krivusha, E. L., & Nikulina, A. A. (2020). Patogenez COVID-19 [Pathogenesis of COVID-19]. *Zdorovia dityni*, 15(2), 133-144. [in Russian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598>
- [4] Zabolzaev, F. G., Kravchenko, E. V., Gallyamova, A. R., & Letunovskiy, N. N. (2020). Patologicheskaya anatomiya legkikh pri novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Predvaritel'nyi analiz avtopsiynikh issledovanii [Pulmonary pathology of the new coronavirus disease (COVID-19). The preliminary analysis of post-mortem findings]. *Klinicheskaya praktika*, 11(2), 21-37. [in Russian]. <https://doi.org/10.17816/clinpract34849>
- [5] Pulinx, B., Kieffer, D., Michiels, I., Petermans, S., Strybol, D., Delvaux, S., Baldewijns, M., Raymaekers, M., Cartuyvels, R., & Maurissen, W. (2020). Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 39(12), 2441-2445. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03964-y>
- [6] Kirtsman, M., Diambomba, Y., Poutanen, S. M., Malinowski, A. K., Vlachodimitropoulou, E., Parks, W. T., Erdman, L., Morris, S. K., & Shah, P. S. (2020). Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*, 192(24), E647-E650. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200821>
- [7] Komine-Aizawa, S., Takada, K., & Hayakawa, S. (2020). Placental barrier against COVID-19. *Placenta*, 99, 45-49. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.07.022>
- [8] Edlow, A. G., Li, J. Z., Collier, A. Y., Atyeo, C., James, K. E., Boatin, A. A., Gray, K. J., Bordt, E. A., Shook, L. L., Yonker, L. M., Fasano, A., Diouf, K., Croul, N., Devane, S., Yockey, L. J., Lima, R., Shui, J., Matute, J. D., Lerou, P. H., Akinwunmi, B. O., ... Alter, G. (2020). Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA network open*, 3(12), e2030455. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30455>
- [9] Heurich, A., Hofmann-Winkler, H., Gierer, S., Liepold, T., Jahn, O., & Pöhlmann, S. (2014). TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *Journal of virology*, 88(2), 1293-1307. <https://doi.org/10.1128/JVI.02202-13>
- [10] Savchuk, T. V., & Leshchenko, I. V. (December 17-18, 2020). Patomorfologichni osoblyvosti platsenty z COVID-19 v anamnezi u rizni terminy vahitnosti [Pathomorphological features of the placenta with a history of COVID-19 at different stages of pregnancy]. *Today's problems in medicine, pharmacy and dentistry*. International scientific and practical conference (pp. 174-178). [in Ukrainian].
- [11] Savchuk, T., Leshchenko, I., & Savostikova, N. (2020). Patomorfologichni zminy platsenty pry vahitnostiakh z COVID-19 v anamnezi. Vlasni sposterezhenia [Pathomorphological changes of the placenta during pregnancy with a history of COVID-19. Own observations]. *Ukrainian scientific medical youth journal*, (3), 63-67. [in Ukrainian].
- [12] Savchuk, T., Kurkevych, A., & Leshchenko, I. (2020). Kliniko-patologo-anatomicheskii analiz sluchaya sindroma levostoronnei gipoplazii serdtsa u odnogo iz bliznetsov pri beremennosti, nastupivshei s primeneniem ekstrakorporal'nogo oplodotvorennya. Sobstvennoe nablyudeniye [Clinical and pathological analysis of the hypoplastic left heart syndrome in one of the twins in pregnancy which occurred using in vitro fertilization. Own observation]. *Georgian medical news*, (307), 62-68. [in Russian].