
В.С. Фомина, Д.К. Гармаева

МАКРО- И МИКРОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ COVID-19 НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ БЕРЕМЕННОСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.28

УДК 611.018

В статье представлены макро- и микроморфологические характеристики плаценты при физиологической беременности и при COVID-19, по данным отечественной и иностранной литературы. Выполнен поиск иностранных и отечественных научных публикаций, посвященных морфологической оценке плацент здоровых беременных женщин и женщин с подтвержденным диагнозом (положительным результатом ПЦР-теста на вирус SARS-CoV-2) COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, макроскопические изменения, микроскопические изменения, плацента, пуповина, макрометрия, морфологические изменения.

The article presents the macro and micromorphological characteristics of the placenta and umbilical cord during physiological pregnancy and during COVID-19 according to local and foreign literature. A search was made for foreign and local scientific publications on the morphological assessment of the placentas of healthy pregnant women and women with a confirmed COVID-19 diagnosis (positive PCR analysis for the SARS-CoV-2 virus).

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, macroscopic changes, microscopic changes, placenta, umbilical cord, macrometry, morphological changes.

Несмотря на то, что беременность - физиологический процесс, ее реализация является адаптационным механизмом [1]. При этом изменения в организме женщины должны сохраняться в рамках среднестатистических показателей гомеостаза и функциональных показателей как «норма беременности» [6]. Вместе с тем при адаптационных механизмах организм подвергается функциональным изменениям с учетом наследственных, климатогеографических, конституциональных, возрастных и прочих факторов, что, несомненно, влияет на течение беременности [8]. В изучении адаптационных механизмов, функциональных и морфологических показателей плацента является частым объектом исследований анатомов, гистологов, физиологов, патологов [3, 9]. Система «мать-плацента-плод» при физиологической беременности находится в сложной функциональной гармонии. Плацента является промежуточным органом-барьером (гемато-плацентарный барьер), развивающимся при беременности,

способствующим росту и развитию плода, при этом структурно и функционально связывающим мать и плод. Поэтому служит точной записью пренатального опыта ребенка [5]. И, безусловно, актуализация современных морфометрических данных о плаценте, об индивидуальной изменчивости, возрастных, этнических особенностях и изменчивости с учетом влияния внешних факторов необходима в современной медицине. Эти данные могут носить научно-практическую ценность для установления нормы показателей и обеспечить персонализированный подход.

По современным морфометрическим общим данным, плацента имеет дискообразную форму с диаметром 15-20 см и толщиной 2,5-3,5 см, а масса достигает 500-600 г [2]. При физиологической беременности длина пуповины составляет 50-55 см, диаметр – 1-1,5 см (в плодовом отделе до 2-2,5 см) [13]. При эмбриогенезе до 12-16 недель поверхность хориона покрыта ворсинками, часть ворсинок, прилегающих к базальной пластинке, образует плодную часть плаценты (ворсинчатый хорион), а ворсинчатый и гладкий хорион образуют плаценту [9]. В свою очередь, материнская часть плаценты, которая обращена в стенку матки, шероховатая, образована структурами базальной части децидуальной оболочки. Плодовая часть плаценты, которая обращена в сторону плода, покрыта амниотиче-

ской оболочкой [4]. При нормальном течении беременности плацента характеризуется со 2-го триместра преобладанием промежуточных недифференцированных и дифференцированных ворсин, а впоследствии появляются синцитиокапиллярные мембраны. Доля межворсинчатого пространства составляет от 25,5 до 33% в зависимости от возраста, и величина является достаточно стабильной на всем протяжении репродуктивного периода [7]. Доля элементов хориальной пластинки варьирует от 5,0 до 8,0%; элементов материнской части плаценты составляет 1,8-5,2%; межворсинчатого материнского фибриноида – 1,8-5,4%; сосудистого русла ворсин – 5,5-11,4%; их эпителия – 10,5-14,6%; периферических трофобластических элементов – 5,3-6,0%; локальных патогистологических изменений (кальцинатов, воспалительных инфильтратов, участков некроза) – 3,8-7,5%. У зрелой плаценты преобладающими по относительному количеству являются терминальные (30,2-43,5%), зрелые промежуточные (28,0-32,0%) и стволовые (16-18% от общего числа) ворсины; минимально представлены мезенхимальные ворсины (0,5-1,5%) [7].

Морфология плаценты зависит от различных факторов, заболеваний матери и влияния окружающей среды. В настоящее время одна из основных тенденций медицинской науки связана с изучением пандемии

ФОМИНА Валерия Симоновна – врач анестезиолог-реаниматолог ОАРИТ ГБУ РС (Я) «ЯРКБ», аспирант МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, fomina.valeria.89@mail.ru, ORCID: orcid.org/0000-0001-9620-9754;
ГАРМАЕВА Дарима Кышектовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, dari66@mail.ru, ORCID: orcid.org/0000-0002-6341-0109.

COVID-19. Через год после признания первой вспышки вирус распространился по всему миру, вызвав глобальную пандемию с числом смертей более 3,1 млн [24]. Еще первые публикации о ретроспективном анализе 10 новорожденных, рожденных от матерей с COVID-19 [27], подтверждали сведения о вертикальной передаче инфекции. Со временем появились разные сведения о пути передачи инфекции и обнаружении вируса в тканях плаценты. Так, несмотря на молекулярные и ультраструктурные данные о выявлении вируса SARS-CoV-2 в тканях плаценты COVID-19-положительных матерей, новорожденные не инфицировались [25]. О тератогенном эффекте инфекции COVID-19 у новорожденных также не сообщалось. Gajbhiye, Modi и др. (2020) отметили, что только у 24 (8%) из 313 новорожденных, рожденных от матерей с COVID-19, был положительный ПЦР тест на SARS-CoV-2 [15], что поднимает важный вопрос о проблеме возможной трансплацентарной вирусной передачи. Примечательно, что материнская инфекция не приравнивается к плацентарной инфекции. Аналогично доказательств вирусной инфекции плаценты не гарантируют внутриутробную вертикальную передачу плоду [19].

В декабре 2021 г. в Словакии авторами Pavel Babal, Lucia Krivosikova и др. был описан клинический случай гибели плода у беременной женщины с подтвержденным COVID-19, но без других примечательных клинических или акушерских расстройств, что указывает на то, что смерть плода является возможным следствием инфекции SARS-CoV-2 во время беременности. При макроскопическом исследовании плацента соответствовала гестационному возрасту, пуповина была с варикозными расширениями. На разрезе плаценты были видны многочисленные сливающиеся серовато-белые области инфаркта и темно-красные очаги с кровоизлиянием. Но авторы предполагают, что вирусная инфекция плода SARS-CoV-2 не была непосредственной причиной гибели плода. Сохранение экспрессии вирусных белков трофобластом приводит к обширному межсвязивому отложению фибрина с последовательным плацентарным инфарктом и ишемией, которые приводят к гибели плода. Это редкое осложнение беременности может возникнуть независимо от тяжести клинического течения COVID-19 у беременной женщины [10].

Швейцарское исследование (Thomas Menter, Kirsten Diana Mertz и др.) описывает случаи трансплацентарной передачи вирусной инфекции SARS-CoV-2 и наличие вирусной РНК как в плаценте, так и пуповине. В иммуногистологическом исследовании случая острого течения COVID-19 обнаруживали лимфогистиоцитарный виллит, который может быть потенциально связан с инфекцией. А клеточный состав воспалительного инфильтрата был похож на цитомегаловирусный плацентит или хронический виллит. Также в исследовании подтверждают признаки материнской и плодной мальперфузии, которая может иметь связь с измененным состоянием коагуляции, вызванным инфекцией SARS-CoV-2, но это не может быть последовательно доказано в связи со смешанными факторами [18]. Еще одно исследование Lausanna University Hospital (David Baud, Gilbert Greub, и др.) в гистологии плаценты описывает макрофаговые инфильтраты и отложения фибрина, которые авторы, скорее всего, связывают с непосредственной вирусной инфекцией. Однако такой интервиллит может быть другой этиологии и поэтому может быть не связан с присутствием вируса SARS-CoV-2 [12]. Аналогичные сообщения о наиболее часто повторяющихся особенностях, таких как инфаркты, отложения фибрина, были у Zhang P., Salafia C. и др. (2020) и Hecht J.L., Quade B. и др. (2020) [26,16].

Еще одно тематическое исследование, проведенное французскими авторами Alexandre J. Vivanti, Christelle Vaulop-Fellous и др., показало, что при микроскопическом исследовании плацента также имела признаки перивиллита и интервиллитом. В этом случае у новорожденного был положительный результат ПЦР и потребовалась помощь отделения интенсивной терапии для поддержки дыхания [22]. Другая публикация (США, Rebecca N Baergen, Debra S Heller) сообщает о плацентарных гистологических изменениях. В исследовании плацент от 20 женщин был положительный тест ПЦР SARS-CoV-2 при регулярном тестировании во время беременности (от 32 до 40 нед.), 10 плацент показали признаки возможной сосудистой мальперфузии плода или сосудистого тромбоза плода в результате интрамурального отложения фибрина и стромально-сосудистого кариорексиса. Однако контрольной

группы для сравнения не было, что затрудняло интерпретацию выводов. Результаты были в основном низкого качества и могут быть связаны с другими этиологиями [11]. В исследовании Elisheva D. Shanes, Leena B. Mitchal и др. были опубликованы результаты по исследованию плацент 16 ПЦР-положительных женщин. Плаценты были от матерей в возрасте от 16 до 40 лет, при этом 11 материнских инфекций SARS-CoV-2 были диагностированы примерно во время родов и пять были диагностированы ранее во время беременности. Сообщалось, что 12 из 15 плацент 3-го триместра демонстрируют признаки материнской сосудистой мальперфузии: аномальные и поврежденные материнские сосуды, хорангиоз, или децидуальная артериопатия [20]. Это статистически значимые изменения, но поскольку патологические изменения были показаны у матерей с инфекцией SARS-CoV-2 в большинстве случаев, а гистологические признаки плацентарной сосудистой мальперфузии несколько субъективны, эти результаты необходимо интерпретировать с осторожностью [23].

Исследования бразильских ученых 2021 г. указывают на трансплацентарную передачу вируса SARS-CoV-2 только в некоторых случаях (зависит от преморбидного состояния беременной женщины), вирус обнаруживался в амниотической жидкости, пуповине, периферической крови, но исключаются достоверные прямые доказательства о трансплацентарной передаче инфекции и специфических морфологических изменениях плаценты [17]. Также не установлены патогномичные гистологические закономерности в плацентах матерей, инфицированных SARS-CoV-2, как показано в обзоре Sharps M.C., Hayes D.J.L. и др. по 20 исследованиям [21].

Исследование китайских ученых 2020 г., опубликованное в начале 2021 г. (S. Chen, B. Huang и др.), с ретроспективным анализом 3 клинических случаев беременных женщин с инфицированием SARS-CoV-2 в 3-м триместре беременности показывает: изменения плаценты аналогичные проявлениям у женщин с физиологической беременностью, не являющихся инфицированными (контрольная группа), и отсутствие серьезных неблагоприятных исходов беременности. Патологический анализ показывает, что в плацентарной ткани не выявлены морфологические изменения, связанные с вирусной ин-

фекцией и не было обнаружено вертикальной передачи внутриутробной инфекции от матери к плоду [14].

Выводы. Наш литературный обзор показывает разнообразный спектр результатов у женщин, инфицированных SARS-CoV-2. Принимаются меры, чтобы рассматривать беременных женщин как однородную группу, поскольку исходы могут зависеть от текущего состояния беременной женщины с учетом явления COVID-19. При остром COVID-19 может возникнуть заметный лимфоцитоститарный виллит, который может быть связан с инфекцией плаценты SARS-CoV-2. Кроме того, есть патологические результаты мальперфузии матери и плода, которые могут иметь отношение к измененному коагулятивному состоянию, вызванному инфекцией SARS-CoV-2, однако это не может быть последовательно доказано с учетом множества смешанных факторов. В литературе нами не найдено работ, связанных с описанием морфометрических изменений архитектуры сосудов плаценты и пуповины и других гистологических изменений тканевых структур плаценты, что могло бы дать важную информацию о состоянии плода и перинатальных исходах у женщин с COVID-19.

Литература

1. Александрова Н.В. Ранние этапы становления системы мать-плацента-плод / Н.В. Александрова, О.Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2011. – №8. – С. 4-10.
2. Александрова Н.В., Баев О.Р. Early stages of the formation of the mother-placenta-fetus system. *Obstetrics and gynecology*. 2011. – No.8. – P. 4-10.
3. Букритова А.М. Особенности строения плаценты при перенесенной беременности / А.М. Букритова, В.О. Полякова, В.М. Болотских, И.М. Кветной // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, вып. 6. – С. 73-86.
4. Bukritova A.M., Polyakova V.O., Bolotskikh V.M., Kvetnoy I.M. Features of the structure of the placenta during post-term pregnancy. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2019; 68(6): 73-86.
5. Глуховец Б.И. Патология последа / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. – М.: Грааль, 2002. – С. 448.
6. Glukhovets B.I., Glukhovets N.G. Pathology of the afterbirth. M.: Grail, 2002. P. 448.
7. К вопросу о морфологии плаценты человека / Е.Д. Луцый, И.В. Митрофанова, Ю.А. Ферхова, Е.Н. Сирик // Оренбургский медицинский вестник. – 2021. – Т. 9, №1(33). – С. 10-17.
8. Lutsay E.D., Mitrofanova I.V., Ferkhova Yu.A., Sirik E.N. On the issue of the morphology of the human placenta. *Orenburg Medical Bulletin*. 2021; 9, No. 1(33). P. 10-17.
9. Макроскопические морфологические изменения плаценты, ассоциирующиеся с преэклампсией / И. Мухаммад, М.М. Тусупбекова, Т.Н. Быкова [и др.] // Медицина и экология. 2020; 4(97): 107-115.
10. Muhammad I., Tusupbekova M.M., Bykova T.N. [et al.]. Macroscopic morphological changes of the placenta associated with preeclampsia. *Medicine and ecology*. 2020; 4(97): 107-115.
11. Серов В.Н. Руководство по практическому акушерству / В.Н. Серов, А.Н. Стрижаков, С.А. Маркин. – М.: Медицинское информационное агентство, 1997. 424 с.
12. Serov V.N., Strizhakov A.N., Markin S.A. Guide to practical obstetrics. M.: Medical Information Agency, 1997. P. 424.
13. Ташматова Н.М. Микроморфометрические показатели структурной организации плаценты / Н.М. Ташматова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – 450 с.
14. Tashmatova N.M. Micromorphometric indicators of the structural organization of the placenta. *Modern problems of science and education*. 2015. No. 4. P. 450.
15. Ходжаева Ф.К. Морфофункциональные особенности плацент у женщин с дефицитом массы тела и задержкой внутриутробного развития / Ф.К. Ходжаева, А.В. Колобов, М.И. Додхоева // Доклады Академии наук республики Таджикистан. – 2010. 53 (4). – С. 310-316.
16. Khodjaeva F.K., Kolobov A.V., Dodkhoeva M.F. Morphofunctional features of placentas in women with body weight deficiency and intrauterine development delay. *Reports of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan*. 2010; 53 (4): 310-316.
17. Хэм А. Гистология / А. Хэм, Д. Кормак. – М.: Мир, 1983. – Т. 5. – С. 253.
18. Ham A. Histology / A. Ham, D. Kormak. M.: Mir, 1983; 5: 253.
19. Бабал П., Кривосикова Л., Сарваикова Л., Деков И., Сзemes Т., Седlackова Т., Палкович М., Калинакова А., Янега П. Intrauterine Fetal Demise After Uncomplicated COVID-19: What Can We Learn from the Case? *Viruses*. 2021 Dec 19;13(12):2545. doi: 10.3390/v13122545. PMID: 34960815; PMCID: PMC8708385.
20. Baergen, R.N., & Heller, D.S. (2020). Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*, 23(3), 177–180. <https://doi.org/10.1177/1093526620925569>.
21. Baud D, Greub G, Favre G, Gengler C, Jaton K, Dubruc E, Pomar L. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. *JAMA* 323: 2198–2200, 2020. doi:10.1001/jama.2020.7233.
22. Boss, A.L. Placental formation in early pregnancy: how is the center of the placenta made? *Human reproduction update*. 2018; 24(6): 750-760.
23. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, Nie X, Huang BX. [Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020 May 8;49(5):418-423. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138. PMID: 32114744.
24. Gajbhiye R., Modi D., Mahale S. Pregnancy outcomes, newborn complications and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 in women with COVID-19: A systematic review of 441 cases. *medRxiv*. 2020 in press.
25. Hecht J.L., Quade B., Deshpande V., Mino-Kenudson M., Ting D.T., Desai N., Dygulska B., Heyman T., Salafia C., Shen D., et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: A series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod. Pathol*. 2020;33:2092–2103. doi: 10.1038/s41379-020-0639-4.
26. Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell KH, Yashimoto Y, Vogels CB, Casanovas-Massana A, Vijayakumar P, Geng B, Odio CD, Fournier J, Brito AF, Fauver JR, Liu F, Alpert T, Tal R, Szegedi-Buck K, Perincheri S, Larsen C, Gariepy AM, Aguilar G, Fardelmann KL, Harigopal M, Taylor HS, Pettker CM, Wyllie AL, Cruz CD, Ring AM, Grubaugh ND, Ko AI, Horvath TL, Iwasaki A, Reddy UM, Lipkind HS. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest* 130: 4947–4953, 2020. doi:10.1172/JCI139569.
27. Menter, T., Mertz, K.D., Jiang, S., Chen, H., Monod, C., Tzankov, A., Waldvogel, S., Schulzke, S. M., Hösl, I., & Bruder, E. (2021). Placental Pathology Findings during and after SARS-CoV-2 Infection: Features of Villitis and Malperfusion. *Pathobiology: journal of immunopathology, molecular and cellular biology*, 88(1), 69–77. <https://doi.org/10.1159/000511324>
28. Robbins J.R., Bakardjiev A.I. Pathogens and the placental fortress. *Curr. Opin. Microbiol*. 2012;15:36–43. doi: 10.1016/j.mib.2011.11.006.
29. Shanes ED. Placental pathology in COVID-19 (Preprint). *MedRxiv* 20093229, 2020. doi:10.1101/2020.05.08.20093229.
30. Sharps, M.C., Hayes, D., Lee, S., Zou, Z., Brady, C. A., Almoghrabi, Y., Kerby, A., Tamber, K.K., Jones, C.J., Adams Waldorf, K.M., & Heazell, A. (2020). A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*, 101, 13–29. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.018>
31. Vivanti, A.J., Vauloup-Fellous, C., Prevot, S., Zupan, V., Suffee, C., Do Cao, J., Benachi, A., & De Luca, D. (2020). Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature communications*, 11(1), 3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>.
32. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021 Jan 1;101(1):303-318. doi: 10.1152/physrev.00024.2020. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32969772; PMCID: PMC7686875.
33. World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) Dashboard (2021). Available at: <https://covid19.who.int/> (Accessed April 26, 2021).
34. Zaigham M., Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2020;99:823–829. doi: 10.1111/aogs.13867.
35. Zhang P., Salafia C., Heyman T., Salafia C., Lederman S., Dygulska B. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placentas with pathology and vertical transmission. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*. 2020;2:100197. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100197.
36. Zhu, H., Wang, L., Fang, C., Peng, S., Zhang, L., Chang, G., Xia, S., & Zhou, W. (2020). Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Translational pediatrics*, 9(1), 51–60. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>