8. B-Type Natriuretic Peptide Concentrations, COVID-19 Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis With Meta-Regression / Zinellu A, Sotgia S, Carru C, Mangoni AA. // *Front Cardiovasc Med*. 2021. 8:690790. doi:10.3389/fcvm.2021.690790

9. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19 / Cunningham JW et al. // *JAMA Intern Med*. 2021. 181(3). P. 379-381. doi:10.1001/JAMAINTERNMED.2020.5313

10. COVID-19 in young and middle-aged adults: predictors of poor outcome and clinical differences / Tabernero E et al. // *Infection*. 2022. 50(1). P.179-189. doi:10.1007/S15010-021-01684-9

11. Dawood DRM, Salum GM, El-Meguid MA. The Impact of COVID-19 on Liver Injury // *Am J Med Sci*. 2022. 363(2). doi:10.1016/j.amjms.2021.11.001

12. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis / Henry BM et al. // *Clin Chem Lab Med*. 2020. 58(7). P. 1021-1028. doi:10.1515/cclm-2020-0369

13. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects /Bonanad C et al.// *J Am Med Dir Assoc*. 2020. 21(7). C. 915-918. doi:10.1016/J.JAMDA.2020.05.045

Л.С. Ищенко, Е.Е. Воропаева, Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, А.Ю. Холопова, Ю.В. Хайдукова, Т.Н. Шамаева

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.18

УДК 618.39+616.98:578.834.1-06:618.36-008.64-091

ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТАРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ПОТЕРЯМИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ И ОСТРОМ COVID-19

Проведено морфологическое исследование плаценты у пациенток с перинатальными потерями при преждевременных родах и остром COVID-19 различной степени тяжести, манифестировавшем во II и III триместрах гестации. Установлено, что в сравнении с плацентами пациенток без перинатальных потерь у пациенток с перинатальными потерями особенностями плацентарных повреждений является статистически значимое преобладание процессов тромбообразования, воспалительных изменений и проявлений плацентита SARS-CoV-2.

Ключевые слова: беременность, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, преждевременные роды, перинатальная смертность, плацентарные повреждения.

A morphological study of the placenta in patients with perinatal losses in preterm labor and acute COVID-19 of varying severity, manifested in the II and III trimesters of gestation, was performed. It was found that the features of placental damage in patients with perinatal losses are statistically significant predominance of thrombosis, inflammatory changes and manifestations of placentitis SARS-CoV-2 in comparison with placentas of patients without perinatal losses.

Keywords: pregnancy, novel coronavirus infection, COVID-19, preterm labor, perinatal mortality, placental damage.

Введение. В настоящее время продолжается изучение морфологических изменений в плацентах беременных с COVID-19. Большинство исследований свидетельствуют о выявлении децидуальной васкулопатии, массивного отложения периворсинкового фибрина, о тромбозе межворсинчатого пространства и инфарктах ворсин, наличии плодных сосудистых нарушений, хорангиоза, виллита неясного генеза [1, 4, 5, 8, 9, 14]. Установлено увеличение количества синцитиальных узлов в ворсинках плацент беременных с легкими и умеренно выраженными симптомами COVID-19 [2]. В случаях мертворождения у беременных с COVID-19 в плаценте отмечают некроз трофобласта, значительное увеличение отложения перивиллезного фибрина в сочетании с хроническим гистиоцитарным интервиллузитом (ГИ) [6]. В плацентах беременных с антенатальной смертью плода (АСП) регистрируют выраженные проявления материнской сосудистой мальперфузии (тромбоз межворсинчатого пространства, массивное отложение фибрина, инфаркты и агглютинация ворсин, воспалительные изменения) [3].

Актуальным является изучение особенностей плацентарных повреждений у пациенток с перинатальными потерями (ПП) при преждевременных родах (ПР) в период острого COVID-19.

Цель исследования - оценить особенности плацентарных повреждений у пациенток с перинатальными потерями при преждевременных родах в период острого COVID-19.

Материалы и методы исследования. На основе данных проспективного когортного исследования 1368 беременных женщин с подтвержденной формой COVID-19, поступивших с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г для оказания медицинской помощи в COVID-госпиталь г. Челябинска, было проведено исследование случай-контроль для анализа особенностей плацентарных повреждений при неблагоприятных перинатальных исходах (ПИ) (мертворождение, ранняя неонатальная смерть новорожденного) у женщин с ПР в период острого COVID-19.

Южно-Уральский ГМУ Минздрава России, г. Челябинск: **ИЩЕНКО Людмила Станиславовна** – к.м.н., доцент, доцент; врач акушер-гинеколог Областной клинич. б-цы №2, lyudalyn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9405-0134, **ВОРОПАЕВА Екатерина Евгеньевна** – д.м.н., проф., проф.; зам. гл. врача Обл. клинич. б-цы №2, ORCID: 0000-0002-9055-102X, **КАЗАЧКОВ Евгений Леонидович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID: 0000-0002-4512-3421, **КАЗАЧКОВА Элла Алексеевна** – д.м.н., проф., проф. ORCID: 0000-0002-1672-7058, **ХОЛОПОВА Анна Юрьевна** – аспирант, ORCID: 0000-0001-5559-0069, **ШАМАЕВА Татьяна Николаевна** – к.п.н., доцент, доцент, ORCID: 0000-0001-6327-2685; **ХАЙДУКОВА Юлия Владимировна** – зав. 2-м акушерским отд. Областной клинич. б-цы №2.

Беременные с ПП при ПР в период острого COVID-19 составили 1-ю группу исследования (n=22). 2-я группа исследования (группа контроля) включала пациенток без ПП при ПР в период острого COVID-19 (n=29).

Для включения в 1-ю группу исследования были разработаны следующие критерии: подтвержденный случай COVID-19 (U07.1) у беременной, острый COVID-19, ПР в срок от 22/0 до 36/6 недель беременности, перинатальная смерть плода/новорожденного (для 1-й группы) и отсутствие перинатальной смерти плода/новорожденного (для 2-й группы), репродуктивный возраст женщины, наличие и доступность медицинской документации для сбора информации для анализа, письменное информированное согласие пациентки на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати. Критериями невключения в исследование приняты: со стороны беременной – многоплодная беременность, соматические заболевания в стадии декомпенсации, ВИЧ-инфекция, злокачественные и психические заболевания; со стороны плода – врожденные пороки развития.

Последы подвергали тщательному макроскопическому исследованию. Далее из парацентральной зоны плацентарного диска иссекали по 1 фрагменту со стороны хориальной и базальной пластины; из экстраплацентарных оболочек производили вырезку ленты шириной 0,7 см, которую затем скручивали в ролл. Полученные образцы последа фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафин, готовили срезы толщиной 5 мкм, окрашивали их гематоксилином-эозином и пикрофксином по Ван Гизону. Оценку плацентарных нарушений осуществляли на основе классификации повреждений плаценты, предложенной Amsterdam Placenta Workshop Group (2014 г.), включающей плацентарные сосудистые нарушения, воспалительно-иммунные нарушения и другие плацентарные повреждения [10].

Исследование одобрено этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России (протокол № 8 от 20.09.2021 г.).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics-19 с применением стандартных методов непараметрической статистики в зависимости от типа данных (критерий Манна-Уитни, критерий x^2-Пирсона, точный критерий Фишера). Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Возраст беременных статистически значимо не отличался, составив в 1-й и 2-й группах соответственно 33,5 (28;36,2) и 30 (27,5;35,5) лет (p=0,355).

ПР в срок 22^0-24^6 недель наблюдались в 1-й и 2-й группах соответственно в 7/22 (31,8%) и 0/29 (0,0) случаях, в 25^0-27^6 нед. – в 8/22 (36,4) и 9/29 (31,0), в 28^0-31^6 нед. – в 2/22 (9,1) и 8/29 (27,6), в 32^0-33^6 нед. – в 0/22 (0,0) и 6/29 (20,7), в 34^0-36^6 нед. –в 5/22 (22,7) и 6/29 (20,7%) случаях (p=0,002). Таким образом в группе с ПП преобладали экстремально ранние ПР.

ПП в 1-й группе исследования включали случаи мертворождения (19/22 – 86,4%) и ранней неонатальной смерти (3/22 – 13,6%) (p=0,001). В структуре мертворождения статистически значимо преобладала АСП: зарегистрировано 16/19 (84,2%) случаев АСП и 3/19 (15,8%) случаев интранатальной смерти плода (p=0,004). Все случаи ранних неонатальных потерь среди живорожденных на фоне острого COVID-19 в 1-й группе зарегистрированы у пациенток с тяжелым течением инфекции.

Сведения о морфологических изменениях последов у пациенток с ПП на фоне острого COVID-19 в сравнении с беременными без ПП представлены в таблице.

Как видно по таблице, в плацентах женщин 1-й группы статистически значимо чаще в сравнении с плацентами 2-й группы регистрировали скопления гиалинизированных аваскулярных ворсин (рисунок, а), что свидетельствует о наличии фетально-стромальных сосудистых повреждений, являющихся признаками нарушения кровоснабжения плода. Обращает на себя внимание отсутствие в плацентах пациенток 1-й группы признаков хорангиоза и незначительные проявления хорангиоматоза в сочетании с выраженностью процессов отложения фибриноида и агглютинации ворсин со статистически значимыми отличиями при сравнении с одноимёнными параметрами женщин 2-й группы.

Морфологические особенности последов у пациенток в группах исследования, абс. (%)

Параметр	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=29)	p
Децидуальная артериопатия	1 (4,5)	5 (17,2)	0,218
Резко выраженные синцитиокапиллярные узелки, почки и мембраны	7 (31,8)	12 (41,4)	0,484
Массивное отложение фибриноида	15 (68,2)	8 (27,6)	0,004*
Агглютинация ворсин	12 (54,5)	9 (31,0)	0,091
Тромбоз межворсинчатого пространства	14 (63,6)	6 (20,7)	0,002*
Инфаркты ворсин	13 (59,1)	3 (10,3)	<0,001*
Кровоизлияния в межворсинчатое пространство	19 (86,4)	17 (58,6)	0,031*
Нарушение созревания ворсин	10 (45,5)	13 (44,8)	0,964
Скопления гиалинизированных аваскулярных ворсин	12 (54,5)	3 (10,3)	0,001*
Хорангиоз	0 (0,0)	6 (20,7)	0,031*
Хорангиоматоз многоочаговый	1 (4,5)	9 (31,0)	0,030*
Тромбоз сосудов ворсин	13 (59,1)	3 (10,3)	<0,001*
Отек ворсин	8 (36,4)	9 (31,0)	0,689
Гнойное воспаление	9 (40,9)	4 (13,8)	0,028*
Продуктивное воспаление плодовых оболочек	20 (90,9)	16 (55,2)	0,006*
Продуктивный виллузит	17 (77,3)	12 (41,4)	0,010*
Некроз трофобласта	11 (50,0)	1 (3,4)	<0,001*
Гистиоцитарный интервиллузит	11 (50,0)	0 (0,0)	<0,001*

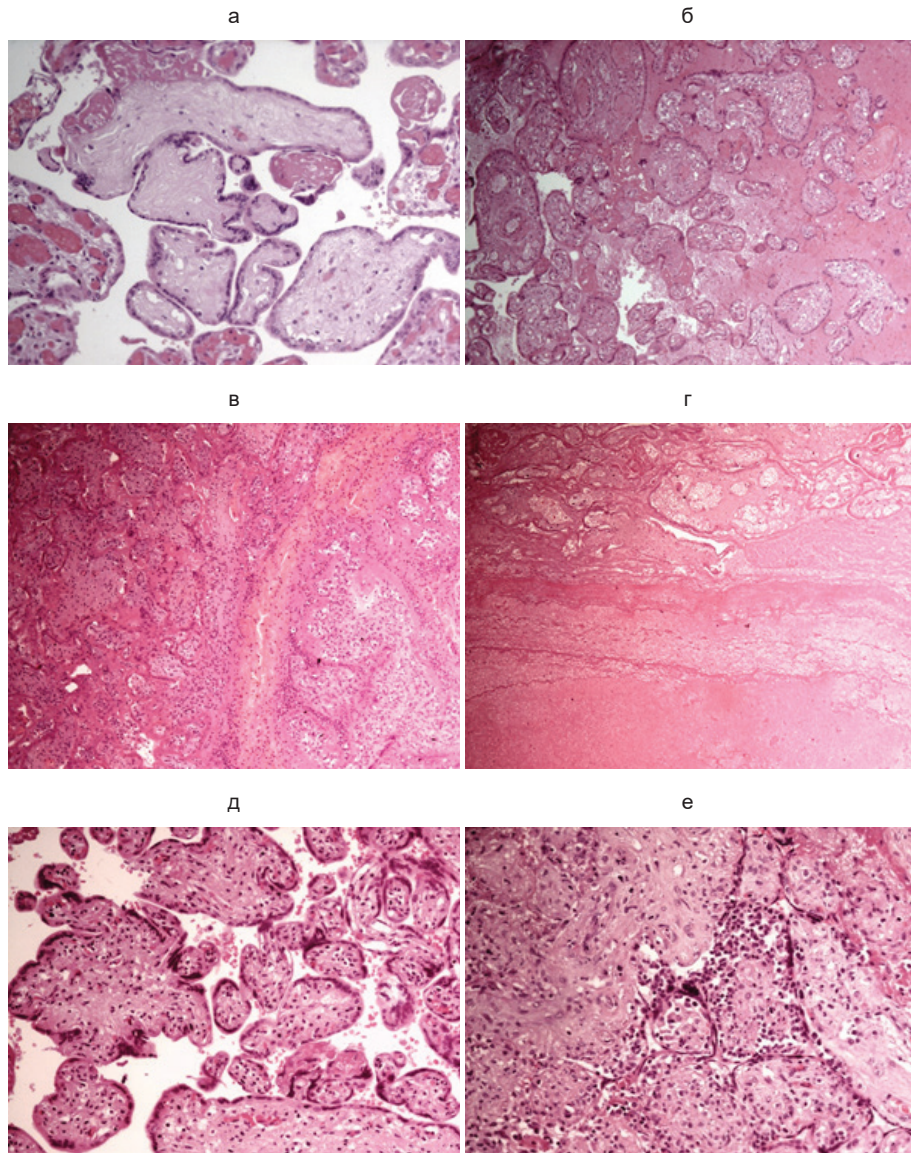
Различия статистически значимы.

Выявленные морфологические особенности могут свидетельствовать, что на фоне острого COVID-19 в плацентах пациенток с ПП не успевают сформироваться компенсаторные изменения, позволяющие противодействовать нарастающей гипоксии, что может приводить к неблагоприятным перинатальным исходам (ПИ). По данным N. Jaiswal et al. [5], хорангиоз регистрировался в 13/27 (48,1%) плацентах от беременных с бессимптомным и легким течением COVID-19 (подтвержденная инфекция) с благополучными ПИ. В исследовании E.D. Shanes et al. [7] хорангиоз был отмечен в 4/15 (26,7%) плацентах от беременных III триместра с манифестной или перенесенной в анамнезе COVID-19, в 30% случаев протекавшей с отсутствием клинических симптомов. Во всех анализируемых случаях авторы наблюдали благополучные ПИ. Однако в 1 наблюдении потери плода на сроке 16 недель беременности были выявлены отек ворсин и ретроплацентарная гематома, при этом признаков хорангиоза, острого или хронического воспаления не отмечено [7].

У пациенток 1-й группы мы наблюдали выраженные процессы тромбообразования в плаценте: статистически значимо чаще выявляли кровоизлияния **в** межворсинчатое пространство (рисунок, б), тромбоз межворсинчатого пространства (рисунок, в), инфаркты ворсин (рисунок, г), в сравнении с плацентами пациенток 2-й группы. Продуктивный виллузит (рисунок, д) и продуктивное воспаление плодовых оболочек как следствие гематогенного инфицирования статистически значимо преобладали в 1-й группе. Гнойное воспаление также статистически значимо чаще наблюдали в плацентах женщин 1-й группы.

Г.Б. Мальгина и соавт. [3], C. Dubucs et al. [13] демонстрируют наличие тромбоза межворсинчатого пространства, массивного отложения фибрина, воспалительных изменений в плацентах в случаях АСП.

Признаки плацентита SARS-CoV-2 (ГИ, некроз трофобласта, массивное отложение фибриноида) статистически значимо чаще регистрировали в плацентах пациенток 1-й группы (рисунок, е). Следует отметить, что аналогичные морфологические изменения в плацентах, а также межворсинчатые кровоизлияния и субхориальные гематомы в случаях мертворождения на фоне манифестации COVID-19 отмечают и другие исследователи [6, 9, 13]. Так, в исследовании D. Schwartz et al.



Особенности плацентарных повреждений у пациенток с перинатальными потерями при преждевременных родах в период острого COVID-19: а – скопления гиалинизированных аваскулярных ворсин; б – кровоизлияния в межворсинчатое пространство; в – тромбоз межворсинчатого пространства; г – истинный инфаркт плаценты; д – продуктивный интервиллузит; е – гистиоцитарный интервиллузит. Окраска гематоксилином и эозином; увеличение: х 100 – б, в; х 200 – а, г-е

[6] признаки ГИ и некроз синцитиотрофобласта были выявлены в плацентах и мертворожденных (5 случаев), и живорожденных (5 случаев) детей при наличии положительного результата исследования синцитиоторофобласта на SARS-CoV-2 методами иммуногистохимического анализа и/или гибридизации РНК in situ. При этом в случаях мертворождения все плаценты характеризовались выраженным увеличением отложения перивиллезного фибрина, вплоть до массивного, в дополнение к ГИ и некрозу синцитиотрофобласта, что приводило к мальперфузии в материнском плацентарном компартменте и способствовало гибели плода. По данным D. Schwartz et al. [9], из 68 случаев перинатальных потерь от беременных с подтвержденной COVID-19 во всех плацентах наблюдались повышенное отложение фибрина (в 63 оно носило массивный характер) и некроз синцитиотрофобласта, в 66 – ГИ. В целом деструктивное состояние плаценты вследствие плацентита SARS-CoV-2 включало около 77,7% поражения ткани. Из других морфологических особенностей авторы отметили наличие множественных межворсинчатых тромбов (25/68, 37%) и хронического виллита (22/68, 32%).

Некоторые исследователи [12] полагают, что морфологические измене-

ния в плаценте, получившие название плацентит SARS-CoV-2, можно рассматривать как результат эпизодов виремии, что может иметь и инфекционную, и иммунопатологическую основу. Диффузное разрушение плаценты с поражением более 75% объема ее ткани вследствие плацентита SARS-CoV-2 приводит к быстро прогрессирующей плацентарной дисфункции на фоне выраженной материнской и плодовой мальперфузии, итогом которой является дистресс плода, АСП или смерть новорожденного.

В исследовании S. Stenton et al. [11] выявлены признаки массивного перивиллезного отложения фибрина, ГИ и разной степени выраженности некроза вневорсинчатого трофобласта в плацентах женщин с мертворождением во II и III триместрах от COVID-19-положительных матерей как с наличием, так и с отсутствием клинических симптомов инфекции.

Заключение. Таким образом, выявляемые плацентарные повреждения в период острого COVID-19 у пациенток с преждевременными родами и перинатальными потерями характеризуют многокомпонентное поражение плаценты, включающее и сосудистые, и воспалительные изменения, сопровождающиеся нарушением обменных процессов между матерью и плодом, что и приводит к неблагоприятным перинатальным исходам. В плацентах пациенток с ПР и ПП наблюдается статистически значимое преобладание процессов тромбообразования, воспалительных изменений и проявлений плацентита SARS-CoV-2 в сравнении с плацентами пациенток без ПП.

Литература

1. Благоприятный исход крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 при беременности с тотальным поражением легких, острым миокардитом и инфарктом миокарда / Е.Е. Воропаева [и др.] // Акушерство и гинекология. 2021. №10. С. 179-186. DOI: 10.18565/aig.2021.10.179-186.

Favorable outcome of the extremely severe course of the new coronavirus infection COVID-19 during pregnancy in the presence of overall lung damage, acute myocarditis, and myocardial infarction / E.E. Voropaeva [et al.] // Obstetrics and Gynecology. 2021. №10. P. 179-186.

2. Количество синцитиальных узлов и экспрессия VEGF в ворсинках плаценты у роженицы с COVID-19 зависит от тяжести заболевания / А.И. Щеголев [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т.171, №3. С. 399-403. DOI: 10.1007/c10517-021-05236-x.

The number of syncytial knots and VEGF expression in placental villi in parturient women with COVID-19 depends on the disease severity / A.I. Shchegolev [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2021. Vol.171, №3. P. 399-403.

3. Тромбоз сосудов плаценты как причина антенатальной гибели плода у беременных с новой коронавирусной инфекцией / Г.Б. Мальгина [и др.] // Акушерство и гинекология. 2022. №5. С. 162-170. DOI: 10.18565/aig.2022.5.162-170.

Placental vessel thrombosis as a cause of antenatal fetal death in pregnant women with novel coronavirus infection / G.B. Malgina [et al.] // Obstetrics and Gynecology. 2022. №5. P. 162-170.

4. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией // Акушерство и гинекология. 2020. №12. С. 44-52. DOI: 10.18565/aig.2020.12.44-52.

Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N. Placental lesions in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. Obstetrics and Gynecology. 2020. №12. P. 44-52.

5. COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction / N. Jaiswal [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2021; 259: 7-11. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.049.

6. Chronic histiocytic intervillositis with trophoblast necrosis is a risk factor associated with placental infection from coronavirus disease 2019 (COVID-19) and intrauterine maternal-fetal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) transmission in live-born and stillborn infants / D.A. Schwartz [et al.] // Archives of pathology & laboratory medicine. 2021; 145(5): 517-528. DOI: 10.5858/arpa.2020-0771-SA.

7. Placental Pathology in COVID-19 / E. D. Shanes [et al.] // American Journal of Clinical Pathology. 2020; 154(1): 23–32. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa089

8. Placental pathology findings during and after SARS-CoV-2 infection: features of villitis and malperfusion / T. Menter [et al.] // Pathobiology. 2021; 88(1): 69-77. DOI: 10.1159/000511324.

9. Placental Tissue Destruction and Insufficiency From COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death From Hypoxic-Ischemic Injury. A Study of 68 Cases With SARS-CoV-2 Placentitis From 12 Countries / D. A. Schwartz [et al.] // Archives Pathology & Laboratory Medicine. 2022; 146(6): 660-676. DOI: 10.5858/arpa.2022-0029-SA.

10. Redline R.W. Classification of placental lesions // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2015; 213 (Supl.4.): S21-S28. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.056.

11. SARS-COV2 placentitis and pregnancy outcome: a multicenter experience during the Alpha and early Delta waves of coronavirus pandemic in England / S. Stenton [et al.] // EClinicalMedicine. 2022; 47: 101389. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101389.

12. SARS-CoV-2 placentitis, stillbirth, andmaternal COVID-19 vaccination:clinicalepathologic correlations / D. A. Schwartz [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2023; 228(3): 261-269. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.10.001.

13. Severe placental lesions due to maternal SARS-CoV-2 infection associated to intrauterine fetal death / C. Dubucs [et al.] // Human Pathology. 2022; 121: 46-55. DOI: 10.1016/j.humpath.2021.12.012.

14. Unique severe COVID-19 placental signature independent of severity of clinical maternal symptoms / M. Husen [et al.] // Viruses. 2021;13(8): 1670. DOI: 10.3390/v13081670.