

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДАХ БЕРЕМЕННОСТИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ, ВЫЗВАННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Колобов А.В.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городское патологоанатомическое бюро», 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5

Резюме.

Введение. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, сопровождается дисрегуляцией всех клеток единой нейроиммуноэндокринной системы человека с формированием воспаления в виде так называемого «цитокинового шторма», следствием чего является разрушение тканей и органов, и, как следствие, гибель организма. На сегодняшний день возможность поражения вирусом SARS-CoV-2 клеток плаценты и его трансплацентарная передача не вызывает сомнения, при этом инфицирование плаценты сопровождается воспалительной клеточной реакцией разной степени выраженности в зависимости от срока беременности и наличия предшествующей плацентарной патологии.

Цель исследования. Проведение анализа морфологических изменений в плацентах, полученных при неблагоприятных исходах беременности в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материал и методы. С 2019 по 2021 год включительно было проведено исследование 415 плацент, полученных в результате неблагоприятных исходов беременности. Материал исследовался согласно рекомендациям *Amsterdam placental workshop group*.

Результаты исследования. Было показано увеличение доли выкидышей - как самопроизвольных, так и несостоявшихся в 2020-2021 годах по сравнению с доковидным 2019 годом. Так, несостоявшиеся выкидыши в 2019 году составили 7% от всего объёма исследованного за год материала, в 2020 году – 12%, а в 2021 году – уже 16%. В то же время, относительный показатель самопроизвольных выкидышей вырос более чем в 1,5 раза. В исследовании отмечено, что при самопроизвольных выкидышах во внеплацентарных оболочках выявляются признаки острого гнойного хориоамнионита. При несостоявшихся

выкидышах в плаценте развивается воспалительная реакция с лимфоцитарно-макрофагальным экссудатом, выполняющим межворсинчатое пространство, что характерно для новой коронавирусной инфекции COVID-19. Кроме того, отмечается перивиллёзное отложение фибриноида и ишемические некрозы.

Заключение. В результате новой коронавирусной инфекции у беременных женщин в межворсинчатом пространстве плаценты развивается воспалительная реакция с перивиллёзным отложением фибриноида и/или инфарктированием плаценты, что приводит к невозможности осуществления функций плаценты (прежде всего – газообменной и трофической) и, как следствие – к внутриутробной гибели плода с последующим прерыванием беременности.

Ключевые слова: COVID-19; плацента; выкидыш; беременность

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE PLACENTA IN ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES DURING A PANDEMIC CAUSED BY A NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19.

Kolobov A.V.^{1,2}

¹St Petersburg University, 7-9 Universitetskaya Embankment, St Petersburg, 199034, Russia,

²City pathological bureau, Uchebnyy per. 5, St Petersburg, 194354, Russia,

Abstract.

Introduction. The new coronavirus infection COVID-19, caused by the coronavirus SARS-CoV-2, is accompanied by dysregulation of all cells of the unified human neuroimmunoendocrine system with the formation of inflammation in the form of a so-called «cytokine storm», which results in the destruction of tissues and organs, and, as a result, the death. Today, the possibility of the SARS-CoV-2 virus infecting placental cells and transplacental transmission is beyond doubt, while infection of the placenta is accompanied by an inflammatory cellular reaction of varying severity depending on the duration of pregnancy and the presence of previous placental pathology.

Purpose of the study. Conducting an analysis of morphological changes in placentas obtained from adverse pregnancy outcomes in the context of the new coronavirus infection COVID-19.

Material and methods. From 2019 to 2021 inclusive, a study was conducted on 415 placentas obtained as a result of adverse pregnancy outcomes. The material was studied according to the recommendations of the *Amsterdam placental workshop group*.

Research results. An increase in the proportion of miscarriages, both spontaneous and miscarried, was shown in 2020-2021 compared to pre-Covid 2019. Thus, failed miscarriages in 2019 amounted to 7% of the total volume of material studied during the year, in 2020 – 12%, and in 2021 – already 16%. At the same time, the relative rate of spontaneous miscarriages increased by more than 1.5 times. The study noted that during spontaneous miscarriages, signs of acute chorioamnionitis are revealed in the placental membranes. In case of failed miscarriages, an inflammatory reaction develops in the placenta with lymphocytic-macrophage exudate filling the intervillous space, which is characteristic of the new coronavirus infection COVID-19. In addition, perivillous fibrinoid deposition and ischemic necrosis are noted.

Conclusion. As a result of a new coronavirus infection in pregnant women, an inflammatory reaction develops in the intervillous space of the placenta with perivillous deposition of fibrinoid and/or infarction of the placenta, which leads to the impossibility of performing the functions of the placenta (primarily gas exchange and trophic) and, as a consequence, to intrauterine fetal death with subsequent termination of pregnancy.

Key words: COVID-19; placenta; miscarriage; pregnancy

Введение. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, привела к миллионам подтвержденных случаев заболевания и смерти во всем мире [1]. SARS-CoV-2 приводит к дисрегуляции всех клеток единой нейроиммуноэндокринной системы человека с формированием воспаления в виде так называемого «цитокинового шторма» – воспалительной реакции, при которой уровень цитокинов в крови резко возрастает, что приводит к атаке иммунокомпетентных клеток на структурные компоненты собственного организма. Следствием этого может стать разрушение тканей и органов, и, как следствие, гибель организма [2].

С момента начала пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 велись споры относительно возможности трансплацентарной передачи SARS-CoV-2 [3,4]. Так, Н. Hosier et al. (2020) впервые описали случай поражения плаценты SARS-CoV-2 при наличии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременной женщины [4]. Авторы исследования отметили местную воспалительную реакцию в межворсинчатом пространстве с отложением фибрина и инфильтратом, состоящим из CD3⁺ лимфоцитов и CD68⁺ макрофагов. Другими исследователями было показано наличие SARS-CoV-2 в клетках Кащенко-Гофбауэра [5,6,7,8]. В России первыми предположение о возможности трансплацентарной передачи SARS-CoV-2 высказали М.А. Вашукова и соавт. (2020), выявив при иммуногистохимическом анализе плаценты и внеплацентарных оболочек антигены нуклеокапсида SARS-CoV-2 и S1 субъединицы spike протеина SARS-CoV-2 в умеренном количестве [9]. На сегодняшний день возможность поражения вирусом SARS-CoV-2 клеток плаценты и трансплацентарная передача не вызывает сомнения, однако локализация рецепторов SARS-CoV-2, протеаз и генов, участвующих в кодировании белков, управляющих вирусным патогенезом в плаценте требуют дальнейшего изучения. Кроме того, поражение клеток плаценты SARS-CoV-2 сопровождается воспалительной клеточной реакцией разной степени выраженности в зависимости от срока беременности и наличия предшествующей плацентарной патологии [10, 11].

Цель исследования: провести анализ морфологических изменений в плацентах, полученных при неблагоприятных исходах беременности в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материал и методы. С 2019 по 2021 год включительно в Адмиралтейском ЦПАО Городского патологоанатомического бюро Санкт-Петербурга было проведено исследование 415 плацент, полученных в результате неблагоприятных исходов беременности. Материал исследовался согласно рекомендациям *Amsterdam placental workshop group* [12]. Стандартно вырезанные из различных частей последа (плодная и материнская поверхности плаценты в центральных и периферических отделах, внеплацентарные оболочки и пуповина) образцы фиксировались

в 10% нейтральном (рН 7,2) растворе формалина и заливались в парафин. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином, после чего проводилось гистологическое исследование в светооптическом микроскопе.

Результаты. При анализе материала было показано статистически значимое относительное увеличение случаев самопроизвольных и несостоявшихся выкидышей в 2020 и 2021 годах по сравнению с доковидным 2019 годом. Так, несостоявшиеся выкидыши в 2019 году составили 7% от всего объёма исследованного за год материала, в 2020 году – 12%, а в 2021 году – уже 16% (таблица). В то же время, относительный показатель самопроизвольных выкидышей вырос более чем в 1,5 раза.

Таблица.

Распределение исследованного материала по годам в зависимости от механизма и причины прерывания беременности

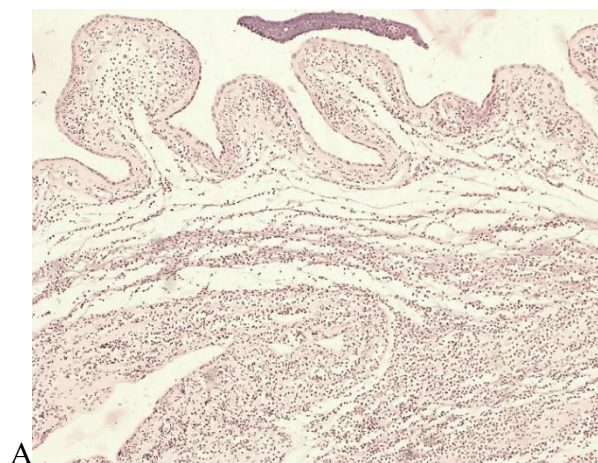
	2019	2020	2021
Поздние выкидыши, абс. число	214	105	96
в том числе:			
<i>самопроизвольные выкидыши</i>	54 (25%)	43 (41%)	36 (38%)
<i>несостоявшиеся выкидыши</i>	15 (7%)	13 (12%)	15 (16%)
<i>прерывание беременности по медицинским показаниям в случаях пренатального выявления у плода врождённых пороков развития</i>	145 (68%)	49 (47%)	45 (46%)

Воспалительные проявления в плацентах и внеплацентарных оболочках при самопроизвольных выкидышах характеризовались выраженным острым гнойным хориоамнионитом (рисунок 1А), слабовыраженным краевым базальным децидуитом и субхориальным интервиллезитом (рисунок 1Б).

В плацентах при несостоявшихся выкидышах в случаях с подтверждённой у женщины новой коронавирусной инфекцией, выраженные воспалительные изменения в плацентах

отмечались преимущественно в базальной пластинке (рисунок 1В) и супрабазальном интервиллёзном пространстве (рисунок 1Г).

Восходящая интраамниотическая
инфекция



COVID-19

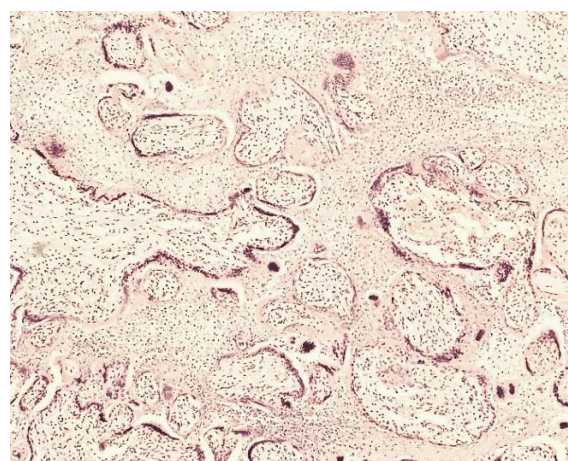
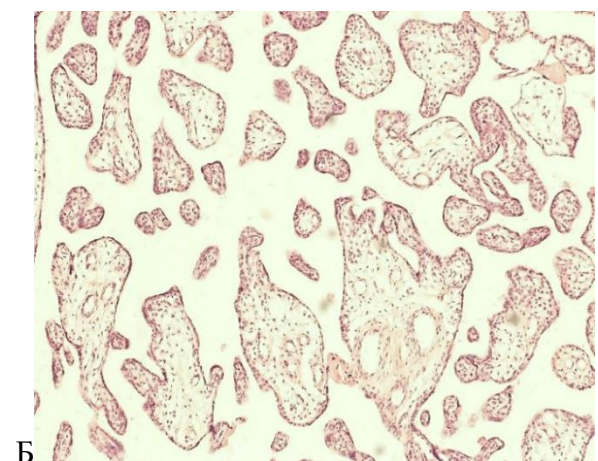
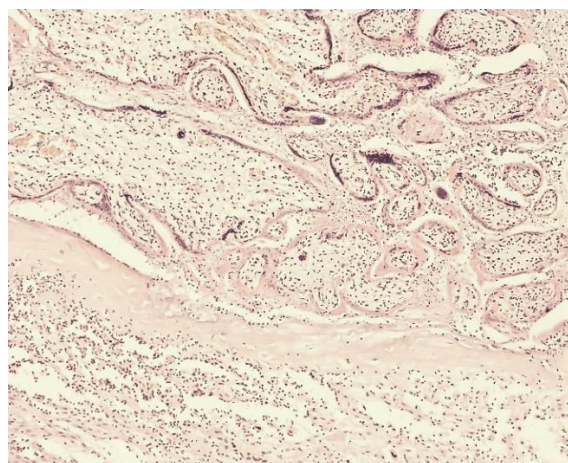


Рисунок 1. Воспалительные изменения в плаценте и внеплацентарных оболочках при восходящей интраамниотической инфекции (А, Б) и новой коронавирусной инфекции (В, Г), окраска гематоксилином и эозином, увеличение x100

Так, при несостоявшихся выкидышах в межворсинчатом пространстве отмечался выраженный лимфоцитарно-макрофагальный экссудат (рисунок 2). Кроме того, выявлялось перивиллёзное отложение фибриноида (рисунок 3) и ишемические некрозы (рисунок 4).

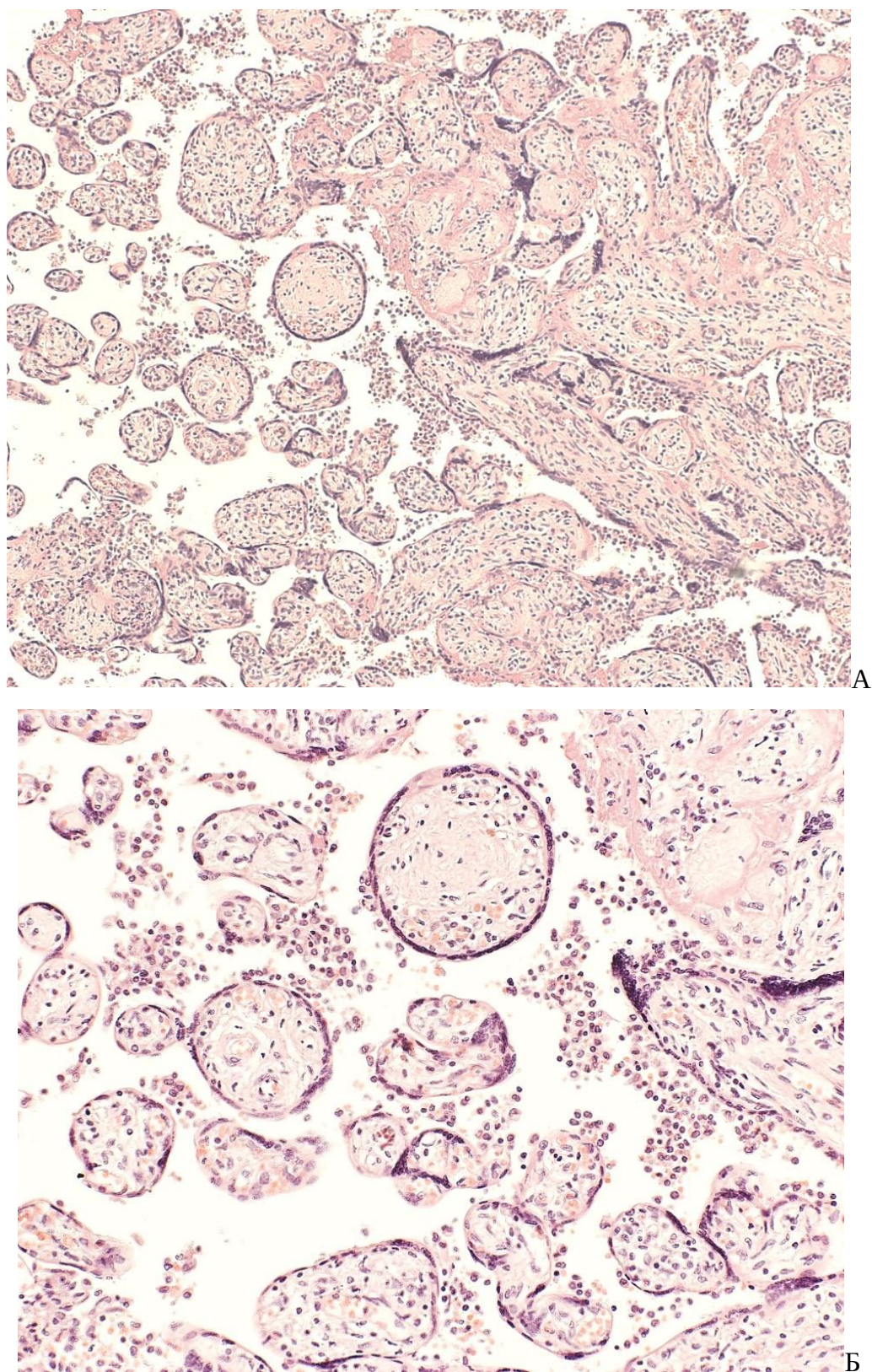


Рисунок 2. Хронический интервиллезит с выраженным лимфоцитарным и макрофагальным экссудатом;
20 недель гестации; окраска гематоксилином и эозином,
А – увеличение x100, Б – увеличение x200

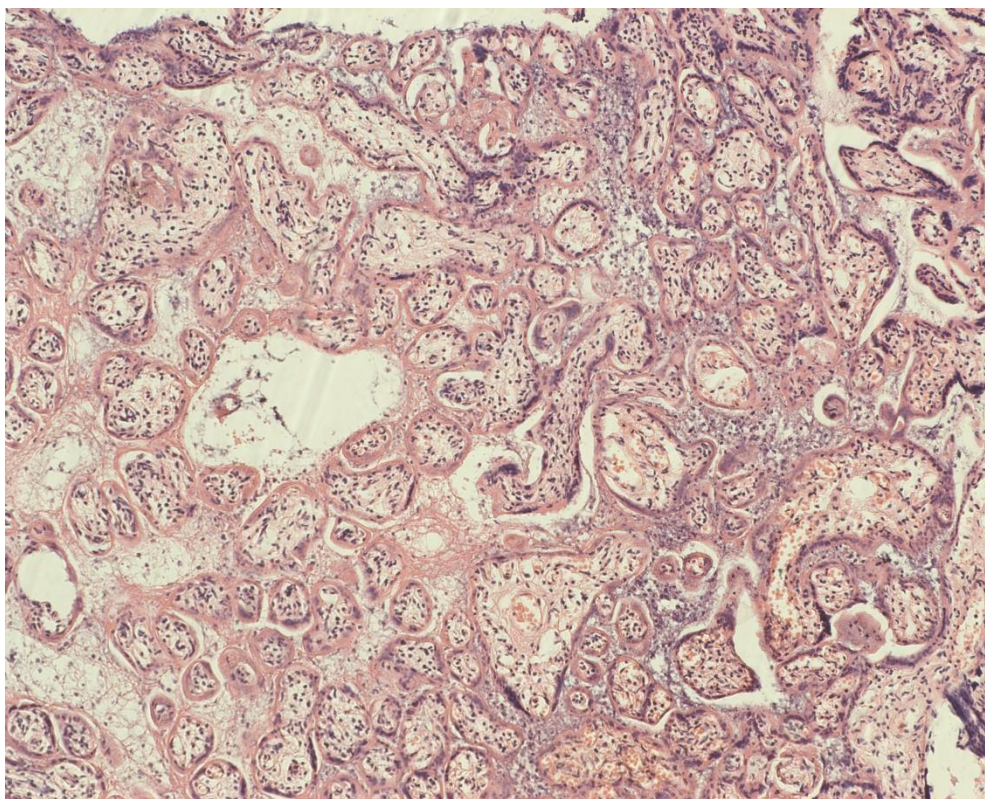


Рисунок 3. Перивиллёзное отложение фибриноида;
20 недель гестации; окраска гематоксилином и эозином, увеличение x100

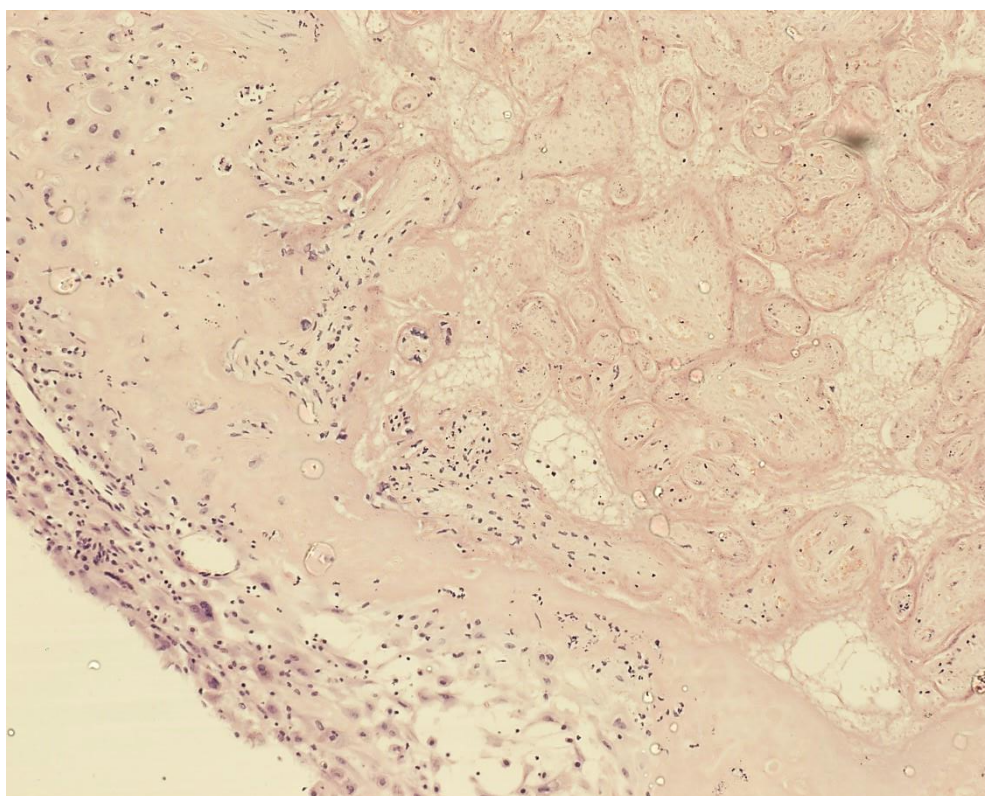


Рисунок 4. Инфарктирование плаценты, окраска гематоксилином и эозином, увеличение
x100

Обсуждение. Одной из важнейших в практическом акушерстве является проблема невынашивания беременности. Самопроизвольный аборт как осложнение беременности встречается примерно в 15–20%. При сроке беременности более 15 недель на первый план выступают причины инфекционного характера. Однако роль инфекционных агентов в рецидивирующих потерях беременности менее ясна: предполагаемая частота составляет 0,5–5% [13]. В работе А.В. Колобова и соавт. (2015) было показано, что в случаях преждевременного родоразрешения в последах в большинстве случаев отмечаются признаки восходящей интраамниотической инфекции, которая может рассматриваться как одна из ведущих причин невынашивания. Существенную роль может играть и гематогенная инфекция [14]. В настоящем исследовании отмечено, что при самопроизвольных выкидышах во внеплацентарных оболочках выявляются признаки острого гнойного хориоамнионита. При несостоявшихся выкидышах в плаценте развивается воспалительная реакция с лимфоцитарно-макрофагальным экссудатом, выполняющим межворсинчатое пространство, что характерно для новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Заключение. В результате новой коронавирусной инфекции у беременных женщин в межворсинчатом пространстве плаценты развивается воспалительная реакция с перивиллёзным отложением фибриноида и/или инфарктированием плаценты, что приводит к невозможности осуществления функций плаценты (прежде всего – газообменной и трофической) и, как следствие – к внутриутробной гибели плода с последующим прерыванием беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dashraath P., Wong J.L.J., Lim M.X.K. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020; 222(6): 521-531. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.
2. Nazerian Y., Ghasemi M., Yassaghi Y., et al. Role of SARS-CoV-2-induced cytokine storm in multi-organ failure: Molecular pathways and potential therapeutic options. *Int Immunopharmacol*. 2022; 113: 109428. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109428.
3. Schwartz D.A. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 2020; 144(7): 799-805. doi: 10.5858/arpa.2020-0901-SA.
4. Hosier H., Farhadian S.F., Morotti R.A., et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest*. 2020; 130(9): 4947-4953. doi: 10.1172/JCI139569.

5. Facchetti F., Bugatti M., Drera E., et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of placenta. *EBioMedicine*. 2020; 59: 102951. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102951.
6. Mezouar S., Katsogiannou M., Amara A.B., et al. Placental macrophages: Origin, heterogeneity, function and role in pregnancy-associated infections. *Placenta*. 2021; 103: 94-103. doi: 10.1016/j.placenta.2020.10.017
7. Schoenmakers S., Snijder P., Verdijk R., et al. SARS-CoV-2 placental infection and inflammation leading to fetal distress and neonatal multi-organ failure in an asymptomatic woman. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021; 10(5): 556-561. doi: 10.1093/jpids/piaa153.
8. Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S., et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6.
9. Вашукова М.А., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю., и др. Возможна ли перинатальная COVID-19: первые результаты. *Журнал инфектологии*. 2020; 12(3): 51-55. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-51-55.
10. Gesaka S.R., Obimbo M.M., Wanyoro A. Coronavirus disease 2019 and the placenta: a literature review. *Placenta*. 2022; 126: 209-223. doi: 10.1016/j.placenta.2022.07.007.
11. Yu W., Hu X., Cao B. Viral infections during pregnancy: the big challenge threatening maternal and fetal health. *Matern Fetal Med*. 2022; 4(1): 72-86. doi: 10.1097/FM9.000000000000133.
12. Khong T.Y., Mooney E.E., Ariel I., et al. Sampling and definitions of placental lesions. Amsterdam placental workshop group consensus statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016; 140(7): 698-713.
13. Nigro G., Mazzocco M., Mattia E., et al. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011; 24(8): 983-989. doi: 10.3109/14767058.2010.547963.
14. Колобов А.В., Меркулова А.И., Цинзерлинг В.А. Инфекционные поражения последа как причина невынашивания беременности. *Журнал Инфектологии*. 2015; 7(1): 47-52. doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-1-47-52.