

©Коллектив авторов, 2022

И.Е. ЗАЗЕРСКАЯ, А.О. ГОДЗОЕВА, Т.Ю. РОЩИНА,
О.А. БЕЛЯЕВА, Н.Р. РЯБОКОНЬ, О.А. ЛИ, Н.А. ОСИПОВА, К.А. РУДЕНКО

ИНФЕКЦИЯ COVID-19 ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: ГИСТОПАТОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ. АНАЛИЗ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность: Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку за счет взаимодействия с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) и поражает широкий спектр тканей и органов. Так, рецепторы АПФ-2 обнаружены в тканях плаценты, что подтверждается растущим количеством публикаций о выявлении вирионов в котиледонах. На сегодняшний день инфекционное поражение и визуализация локализации SARS-CoV-2 в плацентарной ткани описаны в небольшой серии случаев и встречаются с низкой частотой, оцениваемой в 21%. Согласно современным данным, беременные, инфицированные SARS-CoV-2, имеют высокий риск выкидыша, преэклампсии, преждевременных родов и перинатальной смертности. Ввиду чего предпринимаются постоянные усилия по изучению плацент пациенток, перенесших COVID-19, чтобы в дальнейшем предсказать влияние SARS-CoV-2 на беременных и новорожденных.

Описание: В настоящем исследовании проанализированы данные трех клинических случаев течения и исходов беременности у пациенток после перенесенной новой коронавирусной инфекции на ранних сроках гестации. Подробно представлен характер гистопатологических изменений плацентарной ткани после инфекции SARS-CoV-2.

Заключение: На основании представленных клинических случаев, сопоставляя полученные данные и изменения фето-плацентарного комплекса, складывается представление о возможном его повреждении у беременных, перенесших SARS-CoV-2 на ранних сроках гестации, независимо от тяжести течения заболевания, что и демонстрируют данные клинические случаи.

Ключевые слова: гистопатология плаценты, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, фето-материнская мальперфузия сосудов, исходы беременности.

Вклад авторов: Зазерская И.Е., Годзоева А.О. — концепция и дизайн исследования; Годзоева А.О., Беляева О.А., Руденко К.А. — сбор и обработка материала; Рощина Т.Ю., Рябоконт Н.Р. — выполнение инструментальных и лабораторных методов исследования; Годзоева А.О., Беляева О.А., Руденко К.А. — написание текста; Зазерская И.Е., Рощина Т.Ю., Ли О.А., Осипова Н.А. — редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Одобрение Этического комитета: Проведение исследования одобрено на заседании Этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (выписка № 06112019).

Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных и изображений.

Для цитирования: Зазерская И.Е., Годзоева А.О., Рощина Т.Ю., Беляева О.А., Рябоконт Н.Р., Ли О.А., Осипова Н.А., Руденко К.А. Инфекция COVID-19 при беременности: гистопатология плаценты и перинатальные исходы. Анализ серии случаев. *Акушерство и гинекология*. 2022; 3: 156-164 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.3.156-164>

©A group of authors, 2022

I.E. ZAZERSKAYA, A.O. GODZOEVA, T.YU. ROSHCHINA, O.A. BELIAEVA,
N.R. RYABOKON, O.A. LI, N.A. OSIPOVA, K.A. RUDENKO

COVID-19 INFECTION IN PREGNANCY: PLACENTAL HISTOPATHOLOGY AND PERINATAL OUTCOMES. CASE SERIES ANALYSIS

V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Background: SARS-CoV-2 enters the cell, by interacting with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) receptors, and affects a wide range of tissues and organs. Thus, ACE-2 receptors are found in placental tissues, as confirmed by the growing number of publications on the detection of virions in cotyledons. To date, the infectious involvement and localization of SARS-CoV-2 in placental tissue are described in a small series of cases and occur with a low frequency of 21%. The current data show that pregnant women infected with SARS-CoV-2 have a high risk of miscarriage, preeclampsia, preterm birth, and perinatal mortality. In view of the fact that constant efforts

are being undertaken to study the placentas of patients who have experienced COVID-19 in order to further predict the effect of SARS-CoV-2 on pregnant women and newborns.

Case report: *This investigation analyzes data on three clinical cases of the course and outcomes pregnancy in patients after having experienced the novel coronavirus infection in early gestation. It presents in detail the nature of histopathological changes in placental tissue after SARS-CoV-2 infection.*

Conclusion: *Based on the presented clinical cases, by comparing the findings and changes in the fetoplacental complex, there is an idea of its possible damage in pregnant women who have experienced SARS-CoV-2 infection in the early stages of gestation, regardless of the severity of the disease, as demonstrated by these clinical cases.*

Keywords: *placental histopathology, novel coronavirus infection, COVID-19, fetomaternal vascular malperfusion, pregnancy outcomes.*

Authors' contributions: Zazerskaya I.E., Godzoeva A.O. – concept and design of the investigation; Godzoeva A.O., Beliaeva O.A., Rudenko K.A. – material collection and processing; Roshchina T.Yu., Ryabokon N.R. – instrumental and laboratory studies; Godzoeva A.O., Beliaeva O.A., Rudenko K.A. – writing the text; Zazerskaya I.E., Roshchina T.Yu., Li O.A., Osipova N.A. – editing.

Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding: The investigation has not been sponsored.

Ethical Approval: The investigation was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Ref. No. 06112019).

Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data and associated images.

For citation: Zazerskaya I.E., Godzoeva A.O., Roshchina T.Yu., Belyaeva O.A., Ryabokon N.R., Li O.A., Osipova N.A., Rudenko K.A. COVID-19 infection in pregnancy: placental histopathology and perinatal outcomes. Case series analysis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 3: 156-164 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.3.156-164>

На 15 февраля 2022 г. во всем мире было зарегистрировано более 413 млн случаев заражения новой коронавирусной инфекцией (COVID-19); вирус распространился в 216 странах и привел к 5,82 млн смертей [1]. Этот показатель растет ежедневно и, как сообщает Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), мировой уровень смертности оценивается в 2% [2]. Пандемия SARS-CoV-2 оказала глобальное воздействие и затронула все области медицины [2, 3]. Особое место занимает изучение влияния вируса на беременных женщин. На основании опыта прошлых лет ожидалось, что беременные, как уязвимая группа населения, будут подвержены высокому риску тяжелого течения заболевания и акушерских осложнений [4–7]. Однако данные научной литературы о клиническом течении, влиянии коронавирусной инфекции на беременных женщин и исходах заболевания противоречивы [8, 9]. Изучение морфологии плаценты при инфекционных заболеваниях помогает исследователям и врачам понять больше о болезни и ее влиянии на материнские и неонатальные исходы [10]. На сегодняшний день риск инфекционного поражения плацентарной ткани встречается с частотой, оцениваемой в 21% [11, 12]. Описание каждого наблюдения имеет важное значение для накопления опыта и разработки дальнейших алгоритмов ведения пациентов. Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова не является профильным учреждением по оказанию помощи беременным женщинам с новой коронавирусной инфекцией, однако растет число беременных реконвалесцентов после COVID-19, которым оказана медицинская помощь в условиях Перинатального центра. Выделение данных клинических случаев связано с течением заболевания в I и II триместрах беременности, легкой формой заболевания, общностью патоморфологических

изменений плаценты и отсутствием других причин развития фето-материнской мальперфузии.

Целью настоящей работы является анализ трех клинических случаев течения и исходов беременности у пациенток после перенесенной новой коронавирусной инфекции на ранних сроках гестации, сопровождавшихся патоморфологическими изменениями, которые явились причиной неблагоприятных перинатальных исходов.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Я., первобеременная, первородящая, 30 лет, наблюдалась в Перинатальном центре НМИЦ им. В.А. Алмазова в связи с синдромом задержки развития плода, диагностированным с 33 недель гестации. Из анамнеза известно, что при сроке 8/9 недель беременности перенесла новую коронавирусную инфекцию в легкой форме с однократным подъемом температуры тела до 37,5–37,7°C, аносмией. Беременность протекала без гипертензивных и каких-либо других осложнений, общая прибавка массы тела в пределах нормальных значений. По данным ультразвукового и биохимического скринингов I и II триместров, аномалий развития плода, признаков осложненного течения беременности, а также высокого риска развития преэклампсии не выявлено. При ультразвуковом исследовании (УЗИ), выполненном в 33/34 недели гестации, выявлен врожденный порок сердца (ВПС) – дефект межжелудочковой перегородки в мышечной части 3 мм, симметричная форма задержки роста плода 3 степени, умеренное маловодие (амниотический индекс 85 мм). Пациентке рекомендовано амбулаторное наблюдение, инициирована антикоагулянтная профилактика в соответствии с массой тела пациентки (эноксапарин натрия 40 мг/сутки), антиоксидантная терапия.

Впоследствии, учитывая прогрессирующую задержку развития плода, нарастающее маловодие, пациентка родоразрешена путем операции кесарева сечения в плановом порядке при сроке гестации 38 2/7 недель. Родилась живая, доношенная девочка массой 2110 г, рост 46 см. Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте – 7/8 баллов. При осмотре последа плацента имела округлую форму с выраженным кальцинозом.

После рождения ребенок наблюдался на посту интенсивной терапии отделения физиологии новорожденных Перинатального центра. Результаты эхокардиографического исследования подтвердили наличие мышечного дефекта межжелудочковой перегородки, физиологической узости перешейка на фоне персистирующих фетальных коммуникаций. Данный порок не требовал экстренного кардиохирургического вмешательства, в связи с чем рекомендовано динамическое наблюдение детского кардиолога. За период наблюдения в стационаре состояние ребенка оставалось стабильным, эпизодов десатурации и апноэ не отмечалось, прибавка веса достаточная, в связи с чем в удовлетворительном состоянии девочка выписана на 5-е сутки жизни.

Патоморфологическое исследование показало следующие результаты.

Макроскопическое исследование: Плацента округлой формы, размеры 16,0×15,0×2,5 см, пуповина 8×1,0 см, прикрепление парацентральное, на разрезе 3 кровеносных сосуда. Дольчатость материнской поверхности крупная с кальцификатами (+). Поверхность разреза губчатая, темно-красного цвета. Оболочки розовые, тонкие, блестящие.

Микроскопическое описание: стенка пуповины отечна, в просветах сосудов стаз крови. Ворсинчатый хорион адекватно дифференцирован на срок гестации, количество синцитиокапиллярных мембран достаточное, количество синцитиальных узлов достаточное, васкуляризация достаточная. Избыточное отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве. Сосуды ворсин остро полнокровны. В парабазальной зоне комплекс ворсин с компактной гиперклеточной стромой (лимфо-гистиоцитарная инфильтрация), между ними фибрин и клетки хронического воспаления. Хориальная пластинка обычного строения, фибриноид в избыточном количестве. Базальная пластинка обычного строения, с рассеянной лимфоцитарной инфильтрацией. Внеплацентарные оболочки состоят из амниотического эпителия, соединительнотканной основы, компактного слоя, фибриноид в обычном количестве, рассеянная лимфоцитарная инфильтрация.

Заключение: Плацента соответствует сроку гестации. Продуктивный хориодецидуит, базальный децидуит, крупноочаговый парабазальный виллизит/интервиллизит (рис. 1А). Субкомпенсированная недостаточность плаценты с острой декомпенсацией.

Клиническое наблюдение № 2

Во втором клиническом наблюдении обращают на себя внимание признаки страдания плодов с ран-

них сроков беременности. Повторнобеременная, повторнородящая Т., 33 лет, госпитализирована в связи с нарушением плодово-плацентарного кровотока 3-й степени обоих плодов из монохориальной диамниотической двойни. Известно, что на сроке 19/20 недель была инфицирована новой коронавирусной инфекцией, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции. Заболевание протекало в легкой форме и клинически проявлялось кратковременной субфебрильной лихорадкой, аносмией и сухим кашлем.

При сборе анамнеза данных о тяжелой соматической и гинекологической патологии не получено. В 25 недель гестации диагностирована преэклампсия умеренной степени, выявлена субамниотическая гематома больших размеров.

При поступлении в стационар по данным УЗИ в полости матки два живых плода, предполагаемая масса 1-го – 622 г, 2-го – 565 г (соответствует 23/24 неделям гестации). Околоплодные воды в нормальном количестве. Расположение плаценты по передней стенке с переходом на дно матки, вдоль плодовой поверхности плаценты определяется гипоехогенное гетерогенной эхоструктуры аваскулярное образование 81×42×72 мм, объем ~185 см³. Нарушение плодово-плацентарного кровотока (НППК) 3-й степени у обоих плодов (нулевой диастолический кровоток у обоих плодов). Пациентка отказалась от предложенного экстренного родоразрешения. Начата комплексная терапия преэклампсии – антигипертензивная, магниезальная, антианемическая терапия, на 7-е сутки пребывания в стационаре инициирована антикоагулянтная профилактика низкомолекулярными гепаринами. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика в виде стабилизации состояния беременной по данным клинических и лабораторных проявлений преэклампсии (рис. 2).

Особого внимания заслуживает динамика данных ультразвуковой оценки состояния плодов и размера гематомы. При поступлении визуализировалась субамниотическая гематома, которая через 2 суток при контрольном исследовании обрела четкую структуру в связи с организацией и резорбцией содержимого, что сопровождалось небольшим увеличением ее размеров и объема. Результаты доплерометрической оценки кровотока в системе фетоплацентарного комплекса имели прямую связь с динамикой изменений эхографической картины гематомы: по мере организации и резорбции отмечено улучшение кровотока в системе «мать-плацента-плод». Результаты УЗИ представлены в таблице.

В дальнейшем с целью точного определения размеров гематомы выполнена магнитно-резонансная томография: плодовая поверхность плаценты неровная, контур крупнобугристый, из-за наличия обширной подострой гематомы, занимающей около 2/3 ее общей поверхности. Структура плаценты неоднородная с множественным неравномерным отложением фибриноида в котиледонах (рис. 3).

Однако через 16 дней от момента госпитализации пациентка родоразрешена путем операции кесарева сечения в экстренном порядке в связи с преждев-

Рис. 1. Макроскопическое и микроскопическое исследования плаценты:

Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 10$. А – диссеминированный десквамативно-фибринозный интервиллизит с продуктивным виллузитом; Б – тромбомассы под хориальной пластиной (указаны стрелками); В – макроскопическая картина последа: тромбгематома в центре плацентарного диска; Г – тромбомассы, распространяющиеся от хориальной до базальной пластин (указаны стрелками)

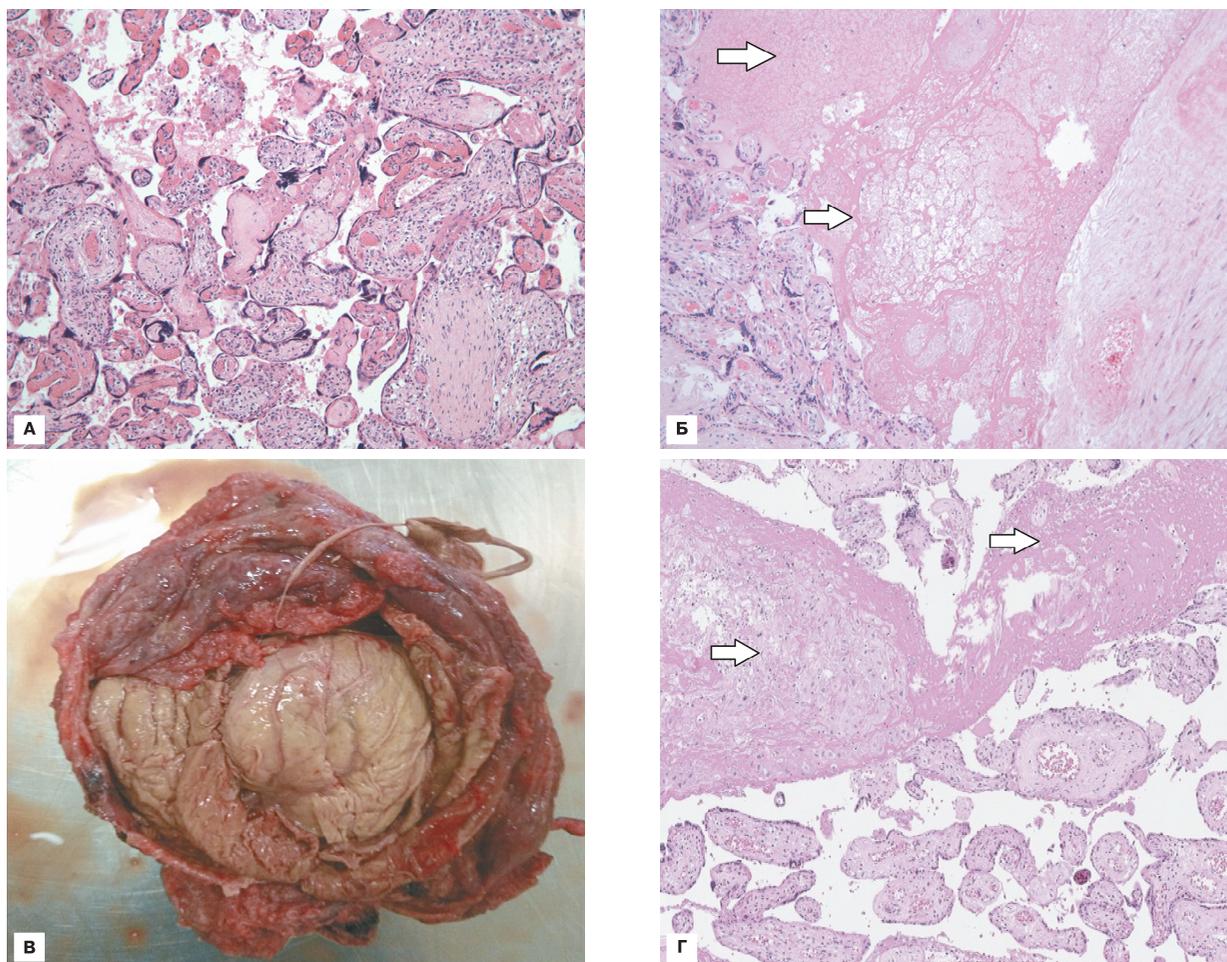


Таблица. Динамика данных фетометрии и доплерометрии в сосудах плодово-плацентарного комплекса

Дата/Срок беременности	15.12.20 25 3/7 недель	17.12.20 25 5/7 недель	25.12.20 26 6/7 недель	28.12.20 27 2/7 недель
Размеры гематомы	81×42×72 мм (185 см ³) стадия организации	85×55×72 мм (192 см ³) небольшое увеличение в динамике	98×45×76 мм (185 см ³) в стадии организации без жидкостного компонента	102×45×67 мм (185 см ³) стадия организации
Предполагаемая масса 1-го плода/2-го плода	622 г / 565г (диссоциация развития плодов 10%)	–	–	800 г / 604 г (диссоциация развития плодов 25%)
Нарушения плодово-плацентарного кровотока (НППК)	2–3-й степени у обоих плодов (нулевой диастолический кровоток у обоих плодов)	2–3-й степени у обоих плодов (нулевой диастолический кровоток у обоих плодов)	НППК у 1-го плода не выявлено; НППК 1–2-й степени у 2-го плода	НППК у 1-го плода не выявлено; НППК 1–2-й степени у 2-го плода

ременным излитием околоплодных вод. Родились два живых мальчика массой 640 и 705 г, оценка по шкале Апгар составила 3/5 и 4/7 баллов соответственно. В связи с экстремально низкой массой тела при рождении и глубокой недоношенностью новорожденные переведены в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии в тяжелом состоянии. Послеродовый период протекал без особенностей, пациентка выписана на 7-е сутки.

Результаты гистологического исследования последа. Макроскопическое исследование – послед от монохориальной диамниотической двойни массой 335,0 г овальной формы размером 20×17×2,5–4 см. Пуповина 1-го плода – 8,0×0,8, прикрепление парацентральное, гиперизвитая, 3 сосуда на разрезе; пуповина 2-го плода – 9,0×0,8, прикрепление краевое, гиперизвитая, 3 сосуда на разрезе. Плодные оболочки тонкие тусклые сероватые.

Рис. 2. Динамика показателей лабораторных анализов при беременности и после родоразрешения

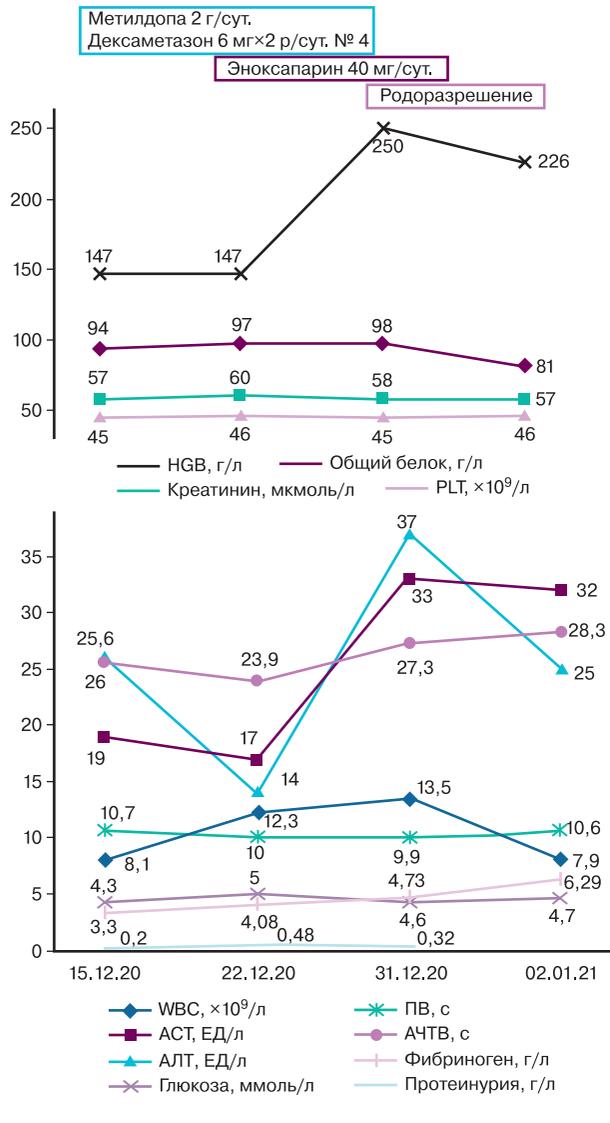


Рис. 3. МР-исследование плаценты (сагиттальный срез): красной стрелкой указана обширная гематома в подострой стадии, расположенная на плодовой поверхности плаценты



пластины и под ней мелкие цепочки сегментоядерных лейкоцитов, сосуды стволовых ворсин остро полнокровны. В базальной децидуальной пластине рассеяно лимфоциты. Плодные оболочки – выраженный отек всех слоев, эозинофильный некроз, инфарктирование децидуального слоя с густой лейкоцитарной инфильтрацией. Пуповина – отек вартонова студня.

Плацента 2 – дисморфизм и терминальная гипоплазия ворсинчатого хориона. Избыточное отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве, псевдоинфаркты. В субхориальном пространстве – фибрин и кровь. В базальной децидуальной пластине – рассеяно лимфоциты. Плодные оболочки – выраженный отек всех слоев, очаговый эозинофильный некроз, мелкие очажки базофильного некроза с единичными лейкоцитами. Пуповина – отек вартонова студня.

Заключение: Хроническая субкомпенсированная недостаточность плаценты с острой декомпенсацией: крупная прогрессирующая субхориальная гематома/тромб плацентарного диска, нарушение дифференцировки и васкуляризации ворсинчатого хориона. Гнойно-некротический хориодецидуит, субхориальный интервиллузит.

Состояние детей после рождения расценено, как крайне тяжелое, за счет морфофункциональной незрелости, дыхательной недостаточности, гемодинамических нарушений и неврологической симптоматики. В родильном зале оказан полный комплекс реанимационных мероприятий с последующим переводом на фоне продолжения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в отделение реанимации для детей.

Новорожденный 1 наблюдался в условиях реанимации новорожденных в течение 94 суток с признаками полиорганной недостаточности. В крайне тяжелом состоянии находился на ИВЛ 9 суток, затем экстубирован и переведен на неинвазивную

Материнская поверхность – дольчатость неравномерная, поверхность серовато-красная матовая. Плодная поверхность бугристая, амнион гладкий. На разрезе парацентрально субхориально определяется мягкоэластичный очаг 6×6×3–4 см, не имеющий четких границ, занимающий около 25% объема плаценты. На разрезе очаг неоднородного строения серовато-красного цвета. Сохранившаяся по периферии ткань плаценты темно-красная губчатая.

Микроскопическое исследование: Плацента 1 – дисморфизм и терминальная гипоплазия ворсинчатого хориона. В измененных отделах – тромб, располагающийся под хориальной пластиной (рис. 1Б). В нем среди сетчатого фибрина, лизированных и свежих эритроцитов встречаются единичные тени ворсин, комплексы цитотрофобласта. Перифокально – ворсины с компактной стромой и редукцией сосудистого русла, избытком синцитиальных узлов, избыточное отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве, обширные псевдоинфаркты. В стромальной основе хориальной

вентиляцию, кислородная зависимость сохранялась в течение всего периода наблюдения. С рождения по данным клинико-лабораторного обследования диагностирован некротический энтероколит Па (среднетяжелое течение), течение которого явилось причиной кишечной непроходимости и потребовало хирургического лечения. 10.02.2021 (1 месяц и 11 дней) выполнена лапаротомия, резекция тонкой кишки на расстоянии 60 см, раздельная энтеростомия. Состояние ребенка оставалось крайне тяжелым с постепенным ухудшением, развитием и прогрессированием полиорганной недостаточности на фоне реализации инфекционного процесса смешанной этиологии. Несмотря на проводимую терапию, ребенок оставался в крайне тяжелом состоянии с прогрессированием до терминального. 05.04.2021 – развитие брадикардии с переходом в асистолию. Начат комплекс реанимационных мероприятий, однако в связи с отсутствием эффекта в течение 30 минут констатирована гибель ребенка.

Новорожденный 2 находился в отделении реанимации в течение 4 месяцев. Состояние при рождении очень тяжелое за счет глубокой недоношенности, дыхательной недостаточности, течения инфекционного процесса. По результатам нейросонографии на 4-е сутки жизни выявлено внутрижелудочковое кровоизлияние 2-й степени, разрешение которого явилось причиной судорожного синдрома, двигательных нарушений и психомоторной задержки. На 12-е сутки жизни реализовано течение некротического энтероколита Па стадии с мекониевой обструкцией, которая потребовала хирургической декомпрессии. 18.02.2021 выполнена поперечная нижняя лапаротомия, резекция участка подвздошной кишки, раздельная илеостомия. В возрасте 4 месяцев ребенок переведен в детский лечебно-реабилитационный комплекс НМИЦ им. В.А. Алмазова, имеет статус инвалида и по настоящее время получает медицинскую помощь со следующим диагнозом: Перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза. Судорожный синдром в анамнезе, синдром двигательных нарушений (мышечная гипотония), задержка психомоторного развития. Бронхолегочная дисплазия, тяжелое течение, период хронической болезни. Хроническая дыхательная недостаточность 1–2 ст.

Клиническое наблюдение № 3

В третьем клиническом случае прослеживается параллель с первыми двумя. Пациентка К., 24 лет, перенесла новую коронавирусную инфекцию с легким течением заболевания в 3 недели беременности. В дальнейшем при сроке гестации 16 недель при эхографическом исследовании впервые выявлено увеличение размеров плаценты с неоднородностью структуры, маркеры хромосомных aberrаций плода (гиперэхогенный кишечник, единственная артерия пуповины). Пациентке выполнен неинвазивный пренатальный тест, который не показал риска хромосомных аномалий. Размеры плаценты увеличивались со сроком гестации с последующим

преобразованием в округлое образование с ячеистой структурой и выраженным кровотоком. Нарушения плацентации явились причиной замедления роста плода и выраженного маловодия. В 24 недели беременности с целью дообследования и исключения трофобластической болезни госпитализирована в НМИЦ им. В.А. Алмазова. На основании клинико-лабораторного и функционального обследования, данных за трофобластическую болезнь не получено. По данным УЗИ обращает на себя внимание выраженное замедление роста плода (предполагаемая масса 350 г), маловодие (ангидрамнион 25 мм); плацента утолщена, неоднородной структуры с размерами 116×78×101 мм, у корня пуповины – субамниотическая киста 4×2,5 см, у нижнего края плаценты – заоболочечная гематома размерами 46×13×31 мм, объемом ~ 10 см³, НППК не выявлено.

Выявленные изменения плаценты при динамическом наблюдении не имели дальнейшего развития. На сроке 27 6/7 недель на фоне полного благополучия, нормального артериального давления происходит отслойка нормально расположенной плаценты, в связи с чем, пациентка родоразрешена путем операции кесарева сечения в экстренном порядке. Родился живой, глубоко недоношенный мальчик массой 660 г, с оценкой по шкале Апгар 3/5 баллов. При осмотре последа обращало на себя внимание увеличение плаценты в размерах, на плодовой поверхности определялось округлое образование размерами 7×6 см – тромбогематома? хориоангиома? (рис. 1В).

Плацента при патоморфологическом описании округлой формы, размером 15×15×2,5–4 см, массой 265 г. Материнская поверхность – со стертой дольчатостью, серовато-красная, матовая. Плодная поверхность бугристая, амнион гладкий. На разрезе в центре плацентарного диска определяется округлый эластичный очаг 10×10×3–4 см, не имеющий четких границ, занимающий более 50% объема плаценты. На разрезе очаг имеет слоистое строение серо-розового цвета.

Микроскопическое исследование: Ткань плацентарного диска в измененных центральных отделах представлена слоистым тромбом, распространяющимся от хориальной до базальной пластин; среди сетчатого и глыбчатого фибрина, лизированных и свежих эритроцитов встречаются тени ворсин, сохранившиеся крупные створчатые ворсины и комплексы цитотрофобласта. В сохранных участках плацентарного диска наблюдается выраженный дизморфизм ворсин с замедленной дифференцировкой, терминальной гипоплазией, фиброзом стромы ворсин (рис. 1Г). Базальная децидуальная пластина – рассеянно лимфоциты, в краевой зоне и плодных оболочках – эозинофильный некроз децидуального слоя с густой лейкоцитарной инфильтрацией.

Заключение: Хроническая субкомпенсированная недостаточность плаценты с острой декомпенсацией, плацентомегалия (плацентарно-плодовый коэффициент 0,4), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, массивная прогрессирующая центральная гематома/тромб всех

слоев плацентарного диска, нарушение дифференцировки и васкуляризации ворсинчатого хориона. Краевой гнойно-некротический децидуит.

При рождении состояние новорожденного очень тяжелое, обусловлено дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточностью, глубокой недоношенностью. С рождения находился на респираторной терапии ИВЛ, получал инотропную поддержку и антибактериальную терапию. На 11-е сутки жизни в связи некротическим энтероколитом ПВ ст., клинико-инструментальными признаками кишечной непроходимости, неэффективности консервативной терапии принято решение о хирургическом лечении. Выполнена поперечная лапаротомия, резекция участков тощей и подвздошной кишки, несущих некрозы, двойная раздельная еюностомия, илеостомия. Послеоперационный период протекал без осложнений, однако состояние осталось тяжелым за счет дыхательной недостаточности на фоне тяжелой формы бронхолегочной дисплазии, течения некротического энтероколита и инфекционного процесса. Находился на стационарном лечении в течение 8 месяцев, включая период реабилитации. На сегодняшний день наблюдается амбулаторно с диагнозом: Перинатальная энцефалопатия смешанного генеза. Синдром двигательных нарушений. Бронхолегочная дисплазия, тяжелое течение, период хронической болезни.

Обсуждение

Изучение и анализ влияния коронавируса на беременных женщин имеют большое значение, в связи с чем, все большее число научных работ пытаются пролить свет на механизмы этиопатогенеза и возможной передачи инфекции от матери к плоду [13–16]. Влияние SARS-CoV-2 на течение и исходы беременности остается спорным. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что исходы и клинические проявления заболевания у беременных сравнимы с таковыми у небеременных женщин репродуктивного возраста [17, 18]. Результаты систематического обзора, который включал 107 случаев COVID-19 у беременных женщин, продемонстрировали, что лишь 3% были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, случаев материнской смертности не было [19]. В противоположность этому Di Mascio D. et al. опубликовали данные, согласно которым установлен высокий риск выкидыша, преэклампсии, преждевременных родов и перинатальной смертности у пациенток, инфицированных коронавирусами (включая SARS-CoV-1 и MERS) [20, 21]. Однако стоит отметить, что в исследование вошло небольшое число случаев инфицирования SARS-CoV-2.

Вирус SARS-CoV-2 проникает и поражает клетки широкого спектра тканей и органов, что приводит к калейдоскопу клинических проявлений. Инфекция может протекать бессимптомно или иметь тяжелое течение с развитием дыхательной недостаточности, полиорганной дисфункции и быть причиной летального исхода [22, 23]. Чаще всего заболевание проявляется как острый респираторный дистресс-синдром, отражающий преобладающий тропизм

вируса к дыхательным путям, однако инфекционный процесс не ограничивается легкими.

Это подтверждается растущим количеством публикаций о поражении тканей и выявлении вирионов в котиледонах плаценты, а также единичных случаях передачи SARS-CoV-2 от матери к плоду [11]. Гистологические проявления COVID-19 в плаценте по-прежнему являются предметом большого интереса и постоянных исследований. Систематический обзор 57 исследований с участием 1009 пациенток с беременностью, осложненной инфекцией SARS-CoV-2 показал, что поражение плаценты характеризуется развитием синдрома фето-материнской сосудистой мальперфузии, патоморфологическим проявлением которого является отложение перивиллозного фибрина и воспалительные поражения, такие как виллит, интервиллит и хориоамнионит, отек ворсинок и ретроплацентарные гематомы [24–26].

Выявленные в описанных клинических случаях патоморфологические изменения плаценты находят отклик в работе Girolamo R.D. et al. и позволяет судить, что причиной является перенесенная инфекция COVID-19 [25]. Хотя патологические изменения представляются довольно неспецифичными, воспалительный и окислительный стресс, вызванные SARS-CoV-2 привели к аномальному развитию плаценты, тем самым оказав негативное влияние на течение, исходы беременности и развитие плода. Клиническим проявлением стали синдром задержки развития плода, преждевременные роды, дистресс плода, преждевременная отслойка плаценты. Важно отметить, что по полученным данным ни у одного новорожденного не было выявлено инфицирования SARS-CoV-2, что позволяет предположить, что плацента может быть эффективным барьером между матерью и новорожденным против вируса. Наши наблюдения показывают, что тяжелое повреждение плаценты, вызванное вирусом, может оказывать негативное влияние для новорожденного независимо от тяжести течения COVID-19. Учитывая риск неблагоприятных перинатальных исходов, связанный с новой коронавирусной инфекцией, перенесенной на ранних сроках беременности, ключевую роль приобретает специфическая защита путем первичной профилактики – вакцинации, проведение которой в настоящий момент возможно, как на этапе планирования беременности, так и с 22 недель гестации в группе риска тяжелого течения заболевания.

Заключение

Женщины с перенесенной инфекцией SARS-CoV-2 во время беременности, независимо от тяжести течения заболевания, имеют риск развития гистопатологических изменений плаценты. Основным проявлением является синдром фето-материнской мальперфузии с фиброзом плацентарной ткани, который представляет собой неспецифический защитный механизм в ответ на повреждение, наблюдаемый как при инфекционном процессе, так и при больших акушерских синдромах – преэклампсии, задержке внутриутробного развития плода.

Литература/References

- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at John Hopkins University. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- <https://covid19.who.int/>
- Khan M., Adil S.F., Alkhatlan H.Z., Tahir M.N., Saif S., Khan M., Khan S.T. COVID-19: A global challenge with old history, epidemiology and progress so far. *Molecules*. 2020; 26(1): 39. <https://dx.doi.org/10.3390/molecules26010039>.
- Vousden N., Knight M. Lessons learned from the A (H1N1) influenza pandemic. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2021; 76: 41-52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.08.006>.
- Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N., Ng W.F., Ng T.K., Shek C.C. et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191(1): 292-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019>.
- Синчихин С.П., Степанян Л.В., Мамиев О.Б. Новая коронавирусная инфекция и другие респираторные вирусные заболевания у беременных: клиническая лекция. *Гинекология*. 2020; 22(2): 6-16. е.6. [Sinchihin S.P., Stepanyan L.V., Mamiev O.B. New coronaviral infection and other respiratory-viral diseases in pregnant women: clinical lecture. *Gynecology*. 2020; 22(2): е.6. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2020.2.200129>.
- Беженарь В.Ф., Зазерская И.Е., Беттихер О.А., Нестеров И.М., Баутин А.Е. Спорные вопросы акушерской тактики при ведении беременности и родоразрешении пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Акушерство и гинекология*. 2020; 5: 13-21. [Bezhenar V.F., Zazerskaya I.E., Bettikher O.A., Nesterov I.M., Bautin A.E. Controversial issues in obstetric management of women with novel coronavirus disease covid-19 during pregnancy and childbirth. *Obstetrics and Gynecology*. 2020; 5: 13-21. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.13-21>.
- Saadaoui M., Kumar M., Al Khodor S. COVID-19 infection during pregnancy: risk of vertical transmission, fetal, and neonatal outcomes. *J. Pers. Med.* 2021; 11(6): 483. <https://dx.doi.org/10.3390/jpm11060483>.
- Mark E.G., McAleese S., Golden W.C., Gilmore M.M., Sick-Samuels A., Curlless M.S. et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy and outcomes among pregnant women and neonates: a literature review. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2021; 40(5): 473-8. <https://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000003102>.
- Koi H., Zhang J., Parry S. The mechanisms of placental viral infection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001; 943: 148-56. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03798.x>.
- Algarroba G.N., Rekawek P., Vahanian S.A., Khullar P., Palaia T., Peltier M.R. et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223(2): 275-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.023>.
- Tasca C., Rossi R.S., Corti S., Anelli G.M., Savasi V., Brunetti F. et al. Placental pathology in COVID-19 affected pregnant women: A prospective case-control study. *Placenta*. 2021; 110: 9-15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2021.04.002>.
- 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. <https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>.
- Menter T., Mertz K.D., Jiang S., Chen H., Monod C., Tzankov A. et al. Placental pathology findings during and after SARS-CoV-2 infection: features of villitis and malperfusion. *Pathobiology*. 2021; 88(1): 69-77. <https://dx.doi.org/10.1159/000511324>.
- Припутневич Т.В., Гордеев А.Б., Любасовская Л.А., Шабанова Н.Е. Новый коронавирус SARS-COV-2 и беременность: обзор литературы. *Акушерство и гинекология*. 2020; 5: 6-12. [Priputnevich T.V., Gordeev A.B., Lyubasovskaya L.A., Shabanova N.E. The novel coronavirus SARS-CoV-2 and pregnancy: literature review. *Obstetrics and Gynecology*. 2020; 5: 6-12. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.6-12>.
- Resta L., Vimercati A., Cazzato G., Mazza G., Cicinelli E., Colagrande A. et al. SARS-CoV-2 and placenta: new insights and perspectives. *Viruses*. 2021; 13(5): 723. <https://dx.doi.org/10.3390/v13050723>.
- Della Gatta A.N., Rizzo R., Pila G., Simonazzj G. Coronavirus disease 2019 during pregnancy: a systematic review of reported cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223(1): 36-41. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.013>.
- Leal C.R.V., Maciel R.A.M., Corrêa Júnior M.D. SARS-CoV-2 infection and placental pathology. *infecção por SARS-CoV-2 e patologia placentária*. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2021; 43(6): 474-9. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1730291>.
- Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020; 395(10226): 809-15. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
- Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Rizzo G., Buca D., Liberati M. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2020; 2(2): 100107. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>.
- Белокрыницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Акушерство и гинекология*. 2021; 2: 48-54. [Belokrinitckaya T.E., Artyumuk N.V., Filippov O.S., Frolova N.I. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 2: 48-54. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54>.
- Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M., Kim R., Jerome K.R., Nalla A.K. et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region - case series. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(21): 2012-22. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>.
- Беженарь В.Ф., Зазерская И.Е., Кучерявенко А.Н., Мещанинова С.Г., Мазурок В.А., Ржеутская Р.Е., Годзоева А.О. Случай стремительного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременной. *Акушерство и гинекология*. 2021; 1: 186-93. [Bezhenar V.F., Zazerskaya I.E., Kucheryavenko A.N., Meshchyaninova S.G., Mazurok V.A., Rzhetskaya R.E., Godzoeva A.O. A case of the rapid course of the novel coronavirus infection (COVID-19) in a pregnant woman. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 1: 186-93 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.1.186-193>.
- Baergen R.N., Heller D.S. Placental pathology in covid-19 positive mothers: preliminary findings. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2020; 23(3): 177-80. <https://dx.doi.org/10.1177/1093526620925569>.
- Girolamo R.D., Khalil A., Alameddine S., D'Angelo E., Galliani C., Matarrelli B. et al. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2021; 3(6): 100468. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100468>.
- Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2020; 12: 44-52. [Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N. Placental lesions in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Obstetrics and Gynecology*. 2020; 12: 44-52 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.44-52>.

Поступила 25.11.2021

Принята в печать 04.03.2022

Received 25.11.2021

Accepted 04.03.2022

Сведения об авторах:

Зазерская Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 26.

Годзоева Алина Олеговна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, +7(988)870-86-73, godzoevaalina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1730-2019>, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 26.

Рощина Татьяна Юрьевна, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, <https://orcid.org/0000-0002-2169-1782>, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 26.

Беляева Ольга Анатольевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, +7(931)588-41-84, belyaevaolga0138@gmail.com, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 26.

Рябокоть Никита Романович, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 26.

Ли Ольга Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Института медицинского образования, заместитель главного врача по лечебной работе по Перинатальному центру, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 26.

Осипова Наталья Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, заведующая отделением патологии беременности, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 26.

Руденко Ксения Александровна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 26.

Автор, ответственный за переписку: Алина Олеговна Годзоева, godzoevaalina@mail.ru

Authors' information:

Irina E. Zazerskaya, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova str., 2b.

Alina O. Godzoeva, MD, Post-graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Medical education, Almazov National Medical Research Centre, +7(988)870-86-73, godzoevaalina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1730-2019>, 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova str., 2b.

Tatiana Yu. Roshchina, MD, Pathologist of the Pathological Department, Almazov National Medical Research Centre, <https://orcid.org/0000-0002-2169-1782>, 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova str., 2b.

Olga A. Belyaeva, Resident Physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Medical education, Almazov National Medical Research Centre, belyaevaolga0138@gmail.com, 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova str., 2b.

Nikita R. Ryabokon, MD, PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Center, 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova str., 2b.

Olga A. Lee, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Medical education; Deputy Chief Physician for Medical Work, Perinatal Center, Almazov National Medical Research Centre, 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova str., 2b.

Natalia A. Osipova, MD, PhD, Head of Department of Pregnancy Pathology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova str., 2b.

Ksenia A. Rudenko, Resident Physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Medical education, Almazov National Medical Research Centre, 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova str., 2b.

Corresponding author: Alina O. Godzoeva, godzoevaalina@mail.ru