

©Коллектив авторов, 2020

А.И. ЩЕГОЛЕВ, У.Н. ТУМАНОВА, В.Н. СЕРОВ

ПОРАЖЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ У БЕРЕМЕННЫХ С SARS-COV-2-ИНФЕКЦИЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Проведен анализ данных литературы о поражениях плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией. Отмечено, что плацента является потенциальным органом-мишенью для SARS-CoV-2 из-за наличия в ее клетках рецепторов к коронавирусам: ангиотензинпревращающего фермента-2, сериновой протеазы TMPRSS2 и Cd147. При иммуногистохимическом исследовании и методом гибридизации in situ было показано наличие белков SARS-CoV-2 в синцитиотрофобласте, эндотелии сосудов и макрофагах стромы ворсин. Суммированы данные литературы об основных поражениях плаценты. Наиболее часто в плаценте выявлялись сосудистые нарушения: децидуальная васкулопатия, ускоренное созревание и дистальная гипоплазия ворсин, а также отложения периворсинкового фибрина, межворсинковые тромбы и инфаркты ворсин. Описано также развитие плодной тромботической васкулопатии и аваскулярных ворсин. Достаточно часто встречаются воспалительные изменения плаценты в виде хориоамнионита, а также виллита неустановленной этиологии. Отмечены отличия в степени поражения плаценты у беременных с клиническими проявлениями COVID и пациенток с бессимптомным течением. При наличии симптомов заболевания чаще встречались инфаркты и хорангиоз ворсин, отложения периворсинкового фибриноида и тромбы в межворсинковом пространстве; при бессимптомном течении – дистальная ворсинковая гипоплазия, плодные сосудистые нарушения, хорит, амнионит и виллит. Подчеркнуто, что поражения плаценты при SARS-CoV-2-инфекции могут являться причиной развития осложнений беременности, плода и матери. При этом указано на неоднозначность данных литературы о трансплацентарной (вертикальной) передаче инфекции от матери к плоду.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID, плацента, децидуальная васкулопатия, хориоамнионит.

Вклад авторов. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: 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
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.44-52>

©A group of authors, 2020

A.I. SHCHEGOLEV, U.N. TUMANOVA, V.N. SEROV

PLACENTAL LESIONS IN PREGNANT WOMEN WITH SARS-COV-2 INFECTION

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper analyzes the data available in the literature on placental lesions in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. The placenta is noted to be a potential target organ for SARS-CoV-2 due to that it has coronavirus receptors: angiotensin-converting enzyme-2, transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2), and CD147. An immunohistochemical study and in situ hybridization showed the presence of SARS-CoV-2 proteins in the syncytiotrophoblast, vascular endothelium, and villous stromal macrophages. The data available in the literature on main placental lesions are summarized. The placenta most often exhibited vascular disorders, such as decidual vasculopathy, accelerated villous maturation and distal villous hypoplasia, as well as perivascular fibrin deposits, intervillous thrombi, and villous infarcts. The development of fetal thrombotic vasculopathy and avascular villi is also described. There are quite frequently occurring inflammatory placental changes as chorioamnionitis and villitis of unknown etiology. Differences in the degree of placental lesion were noted in pregnant women with clinical manifestations of COVID and in those with an asymptomatic course. Villous infarcts and villous chorangiomas, perivascular fibrinoid deposits, and blood clots in the intervillous space were more common in the symptomatic course of the disease; distal villous hypoplasia, fetal vascular disorders, chorioamnionitis, and villitis were in the asymptomatic course. It is emphasized that placental lesions in SARS-CoV-2 infection can cause pregnancy, fetal, and maternal complications. At the same time, an indication is given to the ambiguity of the literature data on transplacental (vertical) transmission of infection from mother to fetus.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID, placenta, decidual vasculopathy, chorioamnionitis.

Authors' contributions. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N.: development of the concept and design of the investigation; obtaining data for analysis; review of publications on the topic of the article; analysis of the findings; writing the text of the manuscript.

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

Financing. The investigation has not been sponsored.

For citation: Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N.
Placental lesions in pregnant women with SARS-CoV-2 infection.
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 12: 44-52 (in Russian)
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.44-52>

2020-й год, несомненно, войдет в историю человечества под знаком пандемии COVID-19 (от англ. Coronavirus Disease 2019). Действительно, первые случаи заболевания, вызванного новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome, Coronavirus-2, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2), были отмечены в декабре 2019 г. в городе Ухань – столице Китайской провинции Хубэй [1], а уже 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения обозначила развитие пандемии SARS-CoV-2 [2].

В связи с выраженной контагиозностью, вирулентностью и высоким уровнем смертности в большинстве стран мира были предприняты беспрецедентные меры, включая обязательное ношение масок и перчаток, введение ограничительных и карантинных мер, а также чрезвычайного положения. Согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. № 66, коронавирусная инфекция (2019-nCoV) включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих, наряду с особо опасными инфекциями [3].

По данным литературы, клинические проявления заболевания могут варьировать от бессимптомного течения или с легкими признаками до тяжелых осложнений с развитием летального исхода. Основными симптомами считаются повышение температуры тела, кашель, слабость, утомляемость, одышка и проявления острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [4, 5]. Так, на основании анализа 72 000 случаев COVID-19, зарегистрированных в Китайском центре по контролю и профилактике заболеваний, Z. Wu et al. [6] установлено, что в 81% наблюдений отмечались легкие формы острой респираторной инфекции (отсутствие симптомов или пневмония легкого течения), в 14% – имелись тяжелые формы (одышка и поражение более половины легких в течение 24–48 ч), в 5% было критическое состояние (шок, дыхательная недостаточность, полиорганная недостаточность) и в 2,3% наступила смерть.

Несомненно, беременные женщины относятся к группе риска по развитию не только типичных для SARS-CoV-2-инфекции поражений органов и тканей, но и осложнений со стороны плаценты и плода [7, 8]. По данным Q. Wang et al. [9], беременные с COVID в 5 раз чаще поступали в отделение интенсивной терапии и в 4 раза чаще получали искусственную вентиляцию легких по сравнению с небеременными пациентками.

Согласно результатам проведенного систематического обзора данных литературы, содержащих сведения о течении и исходах беременности у 79 женщин, страдавших коронавирусными инфекциями (SARS, MERS или COVID-19), Daniele Di Mascio et al. [10] установили развитие преэклампсии в 16,2%, преждевременного разрыва плодных оболочек – в 20,7%, преждевременных родов – в 24,3%, задержки роста плода – в 11,7% и перинатальной гибели – в 11,1% наблюдений.

Цель работы: анализ данных литературы о механизмах и особенностях развития поражений плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией.

Приступая к анализу данных литературы, следует указать, что коронавирус SARS-CoV-2 является оболочечным РНК-вирусом, который относится к роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus* и виду SARS [11]. К данному роду также относятся вирусы SARS-CoV и MERS-CoV, явившиеся причинами вспышек соответственно тяжелого острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) в 2003 г. и ближневосточного респираторного синдрома (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) в 2013–2015 гг. [12, 13].

Пути передачи инфекции являются воздушно-капельный, воздушно-пылевой и контактный. Установлено, что SARS-CoV-2 тропен к клеткам, экспрессирующим ангиотензинпревращающий фермент-2 (angiotensin converting enzyme, ACE2) [14]. Следовательно, потенциальными органами-мишенями для SARS-CoV-2 у человека являются легкие, желудочно-кишечный тракт, кровеносные сосуды, мозг, печень, почки, селезенка, кожа [15]. При этом проникновение SARS-CoV-2 в клетки происходит при помощи его структурного S-белка и мембраносвязанной сериновой протеазы TMPRSS2, способствующих слиянию вирусной и клеточной мембран [14]. Кроме того, SARS-CoV-2 способен использовать и другой путь проникновения в клетку – трансмембранный гликопротеин базигин (Basigin, BSG, EMMPRIN, CD147), входящий в суперсемейство иммуноглобулинов [16].

При помощи иммуногистохимических и молекулярно-биологических методов исследования было установлено наличие вышеуказанных рецепторов и в структурах плаценты [17–25], которые были нами суммированы в таблице 1. ACE2 локализовался в синцитиотрофобласте, ворсинковом и вневорсинковом цитотрофобласте, эндотелиоцитах и миоцитах сосудов ворсин, децидуальных клетках. Мембраносвязанная сериновая протеаза

Таблица 1. Локализация рецепторов к коронавирусам в структурах плаценты [17–25]

Рецептор	Авторы									
	[17]	[18]	[19]	[20]	[21]	[22]	[23]	[24]	[25]	
ACE2	СЦТ, вЦТ, вНТ	Трофобласт ворсин	СЦТ, вЦТ, децидуальные клетки	СЦТ, вЦТ, вНТ	СЦТ, вЦТ, строма ворсин	СЦТ, вЦТ, децидуальные клетки	СЦТ, вЦТ, эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов ворсин, вНТ, децидуальные клетки	Периваскулярные клетки, СЦТ, децидуальные клетки	СЦТ, вЦТ, вНТ	
TMPRSS2	СЦТ, вНТ,	Трофобласт ворсин	СЦТ, вЦТ	СЦТ, вЦТ					СЦТ, эндотелий сосудов ворсин	
CD147	СЦТ, вЦТ, стромальные клетки ворсин, вНТ									
CTSL	вНТ, СЦТ, вЦТ, стромальные клетки ворсин	СЦТ, вЦТ, вНТ		СЦТ, вТБ, вЦТ, вНТ, децидуальные клетки						
Furin	вНТ, СЦТ			СЦТ, вЦТ, вНТ, децидуальные клетки						
DPP4		СЦТ, вЦТ, вНТ								

Примечания: ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент 2; TMPRSS2 – мембраносвязанная сериновая протеаза 2; CTSL – катепсин L; Furin – фурин; DPP4 – дипептидилпептидаза-4; СЦТ – синцитиотрофобласт; вЦТ – ворсинковый цитотрофобласт; вНТ – вневорсинковый трофобласт.

(TMPRSS2) и CD147 выявлялись в синцитиотрофобласте и цитотрофобласте ворсин, а также в клетках вневорсинкового трофобласта. Называемые в числе возможных рецепторов для коронавируса фурин (Paired basic Amino acid Cleaving Enzyme – фермент, расщепляющий белок в месте спаренных основных аминокислот), являющийся сериновой протеазой, катепсин L (CTSL), являющийся внутриклеточной протеазой, и дипептидилпептидаза-4 (DPP4), являющаяся внутримембранным гликопротеином и сериновой экзопептидазой, также определялись в клетках плаценты [17, 18, 20].

Обращают на себя внимание данные J.L. Hecht et al. [25], указывающие на наличие градиента распределения ACE2 в синцитиотрофобласте с преимуществом его локализацией на стромальной стороне. Кроме того, экспрессия мРНК ACE2 и сериновой протеазы TMPRSS2 была значимо выше в образцах плаценты I триместра по сравнению со II триместром [26].

Важным моментом являются результаты исследований об особенностях локализации самого SARS-CoV-2 в клетках плаценты. В результате иммуногистохимического исследования было показано наличие N-белка SARS-CoV-2 в периворсинковом трофобласте [27] и эндотелии сосудов ворсин [28]. По данным F. Facchetti et al. [29], положительная иммуногистохимическая реакция с маркерами S- и N-белков SARS-CoV-2 наблюдалась не только в цитоплазме синцитиотрофобласта, но и в клетках Гофбауэра и макрофагах стромы ворсин. Методом гибридизации *in situ* установлено наличие РНК SARS-CoV-2 в синцитиотрофобласте и цитотрофобласте ворсин плаценты. Более того, частицы, соответствующие коронавирусу, были идентифицированы при электронной микроскопии в синцитиотрофобласте, эндотелиоцитах, фибробластах ворсин и, что особенно важно, в моноцитах крови [29].

Закономерно, что наличие вируса и его рецепторов в клетках плаценты указывает на возможность его проникновения в клетки с последующей репликацией и соответствующими изменениями структуры и функции.

В этой связи следует отметить, что плацента, являющаяся, по сути, временным органом, обеспечивает нормальное развитие плода путем обеспечения газообмена и обмена питательных веществ, а также защиты от воздействия вредных факторов. Основным структурным компонентом, образующим фетоплацентарную защитную единицу от патогенной инвазии, является синцитиотрофобласт, выстилающий ворсины плаценты [30]. Именно благодаря своему пограничному расположению между кровеносными системами матери и плода, синцитиотрофобласт препятствует инфицированию, в частности, вирусами полиомиелита, везикулярного стоматита, Коксаки В, простого герпеса, иммунодефицита человека, цитомегаловирусом [31].

Вместе с тем, исходя из особенностей циркуляции SARS-CoV-2 и патогенеза поражений органов и тканей при COVID-19, в литературе в 2020 г. регулярно появляются новые публикации, посвященные изучению поражений плаценты у беременных

с COVID-19, а также выяснению ее роли в развитии осложнений беременности и плода, включая особенности вертикальной передачи SARS-CoV-2 от матери к плоду. В основном подобные публикации представляют собой как описания отдельных наблюдений, так и анализ небольших групп.

В этой связи нами была составлена сводная таблица 2 данных, представленных в 7 статьях [25, 29, 32–36], содержащих результаты морфологических исследований плацент в группах родильниц, инфицированных SARS-CoV-2. Количество изученных плацент в анализируемых работах варьировало от 15 до 51. Поскольку конкретные морфологические изменения отличались в данных исследованиях, то в таблицу 2 нами были включены основные патологические изменения плаценты в соответствии с наиболее общепринятой современной классификацией ее поражений [37].

Данная классификация и рекомендации по морфологической диагностике поражений плаценты были представлены Amsterdam Placenta Workshop Group в 2014 г., на русском языке были опубликованы на страницах журнала «Акушерство и гинекология» в 2016 г. [38].

Наиболее частыми поражениями плаценты, согласно данным литературы, являлись сосудистые нарушения, которые в классификации поражений плаценты подразделяют на две подгруппы: нарушения со стороны матери и со стороны плода.

На основании анализа данных литературы об изменениях плаценты у родильниц, инфицированных SARS-CoV-2, можно заключить, что во всех исследованиях авторы указывают на выявление признаков нарушения материнского кровообращения. Так, при исследовании 15 плацент, полученных от родильниц, инфицированных SARS-CoV-2, сосудистые нарушения со стороны матери выявлены в 12 (80%) наблюдениях E.D. Shanes et al. [34]. Согласно данным литературы [23–25], ранее подобные изменения обозначались как материнская сосудистая недостаточность и были связаны с маловодием, задержкой роста плода и преждевременными родами [39].

Одним из морфологических признаков материнской сосудистой недостаточности является децидуальная васкулопатия (артериопатия), проявляющаяся в виде атероза и фибриноидного некроза децидуальных артерий, гипертрофии стенки артериол и отсутствия ремоделированных спиральных артерий. Основным же фактором риска развития децидуальной васкулопатии считается преэклампсия [40].

Можно также добавить, что атероз спиральных артерий, считающийся специфичным морфологическим признаком поражения плаценты при преэклампсии, относится к одной из наиболее частых причин развития внутриутробной гибели плода и преждевременных родов [41].

В то же время практически во всех работах по изучению плацент родильниц, инфицированных SARS-CoV-2, имеются указания на наличие признаков децидуальной васкулопатии, частота выявления которой варьировала от 5% до 46,7% (табл. 2). Наиболее часто (в 46,7% наблюдений) подобные

изменения были зарегистрированы E.D. Shanes et al. [34], тогда как гипертоническая болезнь была лишь у одной пациентки.

Другим морфологическим признаком сосудистых нарушений со стороны матери, выявляемых в плацентах родильниц, инфицированных SARS-CoV-2, является ускоренное созревание ворсин. Согласно данным литературы (табл. 2), частота выявления такого признака при SARS-CoV-2-инфекции достигает 33,3% изученных наблюдений [29].

Ускоренное созревание ворсин отражает общие или частичные нарушения материнской циркуляции крови, в частности, кровотока с пониженной скоростью, но большим объемом по сравнению с нормальными показателями. К морфологическим проявлениям ускоренного созревания ворсин относятся наличие участков агглютинированных ворсин с повышенным количеством синцитиальных узелков на фоне уменьшения количества разветвленных ворсин [42]. Примечательно, что увеличение количества синцитиальных узелков отражает развитие гипоксии ткани плаценты и происходит при преэклампсии и задержке роста плода. Более того, согласно данным литературы [43] и результатам проведенных нами исследований [44], большее количество синцитиальных узелков в терминальных ворсинах плаценты отмечалось в наблюдениях поздней преэклампсии [45].

Помимо признаков ускоренного созревания ворсин в плаценте беременных, инфицированных SARS-CoV-2, также отмечается дистальная гипоплазия ворсин [29, 33]. По данным M.C. Smithgall et al. [35], ускоренное созревание и дистальная гипоплазия ворсин наблюдались в 10 (19,6%) из 51 изученной плаценты, полученной от родильниц, инфицированных SARS-CoV-2.

Достаточно частым поражением плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией является развитие межворсинкового тромбоза и инфаркта ворсин (табл. 2). Последние встречались в 40% изученных плацент в исследованиях E.D. Shanes et al. [34] и Facchetti et al. [29] соответственно. Учитывая клинические данные о развитии тромбоэмболических осложнений и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания у больных с COVID-19 [46], подобные изменения, видимо, отражают проявление таких осложнений на территории плаценты и, соответственно, могут трактоваться как весьма специфические осложнения со стороны плаценты в ответ на вирус SARS-CoV-2.

В этой связи заслуживает внимания описание J.E. Mongula et al. [47] отдельного наблюдения беременной, страдающей COVID-19 с признаками коагулопатии, в плаценте которой отложения периворсинкового фибрина и инфаркты отмечались уже при макроскопическом исследовании (от хориальной пластинки до децидуальной оболочки). При микроскопическом исследовании препаратов авторами дополнительно были выявлены признаки обширного интервиллусита в виде инфильтрации гистиоцитами (хронический компонент) и гранулоцитами (острый компонент). Иммуногистохимическими методами показана положительная реакция на

Таблица 2. Морфологические изменения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией, n (%) [25, 29, 32–36]

Признак	Авторы									
	[25]	[29]	[32]	[33]	[34]	[35]	[36]			
Материнские сосудистые поражения	5 (26,3%)		5 (25%)		12 (80%)					
Децидуальная васкулопатия	2 (10,5%)	2 (13,3%)	1 (5%)	0	7 (46,7%)	3 (5,9%)	1 (6,7%)			
Ускоренное созревание ворсин		5 (33,3%)	4 (20%)	0	2 (13,3%)	10 (19,6%)				
Дистальная гипоплазия ворсин		1 (6,7%)		2 (4%)						
Агглютинация ворсин					3 (20%)	21 (41,2%)				
Межворсинковые тромбы		4 (26,7%)	1 (5%)	13 (26%)	6 (40%)	8 (15,7%)				
Субхорионические тромбы						9 (17,7%)				
Инфаркт		6 (40%)		4 (8%)	4 (26,7%)	7 (13,7%)	5 (33,3%)			
Старое кровоизлияние в оболочку				1 (2%)	2 (13,3%)					
Плодные сосудистые поражения	4 (21,1%)		9 (45%)	4 (8%)	12 (80%)					
Аваскулярные ворсины		1 (6,7%)	2 (10%)		4 (26,7%)	5 (9,8%)	1 (6,7%)			
Плодная тромботическая васкулопатия			3 (15%)			4 (7,8%)				
Хорангиоз		4 (26,7%)	1 (5%)	3 (6%)	4 (26,7%)	8 (15,7%)				
Отложения периворсинкового фибрина		4 (26,7%)		6 (12%)	3 (20%)	–	7 (46,7%)			
Замедленное созревание ворсин				10 (20%)	4 (26,7%)	–				
Хронический виллит		1 (6,7%)	4 (20%)	2 (4%)	2 (13,2%)	2 (3,9%)	1 (6,7%)			
Восходящая внутриутробная инфекция										
Материнский ответ					1 (6,7%)	17 (33,3%)				
Плодный ответ	4 (21,1%)				1 (6,7%)	9 (17,7%)	1 (6,7%)			
Хорионит				11 (22%)			2 (13,3%)			
Амнионит	6 (31,6%)	1 (6,7%)	7 (35%)	9 (18%)						
Васкулит пуповины				7 (14%)						
Прокрашивание меконием			6 (30%)	9 (18%)						

SARS-CoV-2 в клетках трофобласта и стромы ворсин, а также зарегистрирован положительный результат на РНК SARS-CoV-2 при исследовании методом полимеразной цепной реакции мазка с плодной поверхности плаценты.

Наряду с материнской сосудистой недостаточностью в плаценте беременных с SARS-CoV-2-инфекцией отмечаются и сосудистые нарушения со стороны плода (нарушения кровоснабжения плода), частота которых отличается в различных исследованиях (табл. 2). При этом в исследовании R.N. Vaergen et al. [32] частота плодных сосудистых нарушений (45% наблюдений) превысила частоту материнских сосудистых нарушений (25%). Чаще всего (в 15%) наблюдалась плодная тромботическая васкулопатия, реже (в 10%) – аваскулярные ворсины и еще реже (в 5%) – хорангиоз. В то же время наиболее частым поражением в исследовании M.C. Smithgal et al. [35] явился хорангиоз (в 15,7% наблюдений). E.D. Shanes et al. [34] отметили одинаковую частоту (в 26,7% наблюдений) встречаемости хорангиоза и аваскулярных ворсин. При этом общая частота материнских и плодных сосудистых нарушений была одинаковой.

Все вышеприведенные изменения отражают нарушения развития трех основных компонентов дистального ворсинкового дерева (трофобласта, капилляров и стромы) и свидетельствуют об изменении перфузии крови в ворсинах плаценты. Основными причинами развития стромально-сосудистых поражений ворсин являются общая гипоксемия у беременной и хронические нарушения кровоснабжения. Соответственно, развитие плодной тромботической васкулопатии и аваскулярных ворсин у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией может быть обусловлено как общими расстройствами кровообращения с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, так и прямым действием вируса SARS-CoV-2 на эндотелий.

В этой связи можно привести результаты исследования K. Stahl et al. [48], показавшими при помощи электронной микроскопии наличие вируса SARS-CoV-2 и везикул с частицами вириона в эндотелиоцитах интрамуральных сосудов толстой кишки у 43-летнего пациента с COVID-19, перенесшего гемиколэктомии по поводу некроза кишки. Важно, что данные вирусные частицы были выявлены в эндотелии сосудов кишечника примерно через 8 недель после заражения SARS-CoV-2, когда вирус уже не обнаруживался в дыхательных путях и образцах крови.

В свою очередь, хорангиоз, характеризующийся увеличением количества капилляров в терминальных ворсинах плаценты и, соответственно, их гиперваскуляризацией, можно расценивать в качестве компенсаторного процесса в ответ на хроническую гипоксию, в частности, у беременных, живущих на больших высотах [49], и при преэклампсии [50]. При этом степень развития гиперваскулярности терминальных ворсин является одним из основных факторов, определяющих, по нашему мнению, выраженность процессов секреции сосу-

дисто-эндотелиального фактора роста и его рецепторов в синцитиотрофобласте ворсин плаценты при гипоксии, в частности, при преэклампсии [51].

Особого внимания заслуживают исследования, направленные на выявление воспалительных изменений в плаценте у беременных COVID. Действительно, организм беременной в целом и плацента в частности сохраняют способность к защите от чужеродных микроорганизмов, поддерживая при этом толерантность к аллогенному плоду.

Поражения плаценты при различных инфекционных заболеваниях, включая вирусные, описаны достаточно подробно. При этом, согласно международной классификации поражений плаценты, воспалительные изменения подразделяют на острые и хронические [38]. Острые воспалительные (клеточные) реакции развиваются при восходящем бактериальном инфицировании и отражают ответ двух различных иммунных систем [42]. Первый, острый хориоамнионит, характеризует материнский ответ и проявляется поступлением нейтрофилов из венул децидуальной оболочки в хориоамнион и из межворсинкового пространства в хориальную пластинку. Второй, фетальный и/или пуповинный васкулит, характеризующий реакцию плода, проявляется проникновением нейтрофилов через стенки крупных хориальных и пуповинных сосудов в хориальную пластинку и вартонов студень.

Хронические воспалительные клеточные реакции возникают в основном при гематогенной циркуляции вирусов или простейших и локализуются в основном в строме ворсин и межворсинковом пространстве, то есть проявляются в виде виллита (виллузита) и интервиллузита [52].

При анализе данных литературы о воспалительных поражениях плаценты при SARS-CoV-2 практически во всех работах имеются указания на подобные изменения. Так, при гистологическом изучении 51 плаценты родильниц, инфицированных SARS-CoV-2, M.C. Smithgal et al. [35] выявили признаки восходящей внутриутробной инфекции в 17 (33%) и 9 (17%) наблюдениях в виде материнского и плодного ответа соответственно. Однако выявленные изменения не имели значимых различий по сравнению с плацентами контрольной группы (беременные с отрицательными тестами на SARS-CoV-2). Аналогичные выводы об отсутствии значимых различий в частоте воспалительных изменений были сделаны и E.D. Shanes et al. [34] при изучении 19 плацент, а также M. Gulersen et al. [33], выявивших признаки хорионита, амнионита и виллита соответственно в 11 (22%), 9 (18%) и 2 (4%) наблюдениях в результате исследования 50 плацент родильниц, инфицированных SARS-CoV-2.

В то же время E. Ozer et al. [53] приводят описание 37-летней родильницы с клинической картиной острого респираторного заболевания и положительными мазками на SARS-CoV-2. При гистологическом и иммуногистохимическом изучении плаценты авторы отметили наличие воспалительной инфильтрации ворсин и децидуальной оболочки, представленной преимущественно макрофагами и CD4- и CD8-позитивными Т-лимфоцитами. Учитывая отсутствие

данных о наличии SARS-CoV-2 в ткани плаценты, авторы сделали заключение о развитии виллита неустановленной (неизвестной) этиологии. Последний отражает развитие неинфекционного иммунного ответа. При этом преобладание в инфильтрате CD4-позитивных лимфоцитов по сравнению с CD8-позитивными лимфоцитами указывает на развитие Th-1 типа иммунного ответа. По мнению авторов исследований [52], развитие подобного виллита могло быть обусловлено воздействием цитокинов, увеличение уровня которых характерно для SARS-CoV-2-инфицирования. В качестве подтверждения авторы приводят данные о том, что во всех случаях COVID-19 в ткани легких определяются CD4-позитивные Т-лимфоциты и антитела к ним, а CD8-позитивные Т-лимфоциты и антитела выявлялись не всегда.

В литературе также имеются указания о прокрашивании меконием плодных оболочек и самой плаценты у беременных, инфицированных SARS-CoV-2, в 30% [33] и 18% изученных наблюдений [32]. При этом у беременных с клиническими проявлениями COVID частота прокрашивания меконием была выше по сравнению с бессимптомными беременными ($p=0,44$) [33].

В этой связи следует добавить сведения о некоторых отличиях в степени поражения плаценты у беременных с клиническими проявлениями COVID и пациенток с бессимптомным течением. По данным М. Gulersen et al. [33], при наличии симптомов заболевания чаще встречались инфаркты и хорангиоз ворсин, отложения периворсинкового фибриноида и тромбы в межворсинковом пространстве; при бессимптомном течении инфицированных SARS-CoV-2 – чаще дистальная ворсинковая гипоплазия, плодные сосудистые нарушения, хорит, амнионит и виллит, хотя все вышеприведенные показатели не имели значимых различий. М.С. Smithgall et al. [35] также, указывая на отличия в частоте выявления поражений плаценты, отметили отсутствие значимых различий в зависимости от характера течения заболевания (с симптомами или без).

Говоря о поражениях плаценты у беременных, инфицированных SARS-CoV-2, необходимо остановиться на проблеме трансплацентарной (вертикальной) передачи инфекции от матери к плоду. На основании данных литературы, использованных при написании данного обзора, следует отметить неоднозначность имеющихся фактов. Одни авторы отрицают трансплацентарную передачу COVID-19 [54, 55], другие, наоборот, указывают на ее существование [56, 57]. Данный вопрос, по нашему мнению, заслуживает отдельного анализа. Однако следует указать, что внутриутробная передача вируса от матери к плоду потенциально может осуществляться посредством нескольких путей:

- через эндотелий материнских сосудов, трофобласт ворсин и эндотелий капилляров ворсин;
- через инфицированные макрофаги материнской крови и трофобласт ворсин;
- путем внеклеточного проникновения из крови матери в капилляры ворсин;
- путем восходящей внутриутробной инфекции.

Возвращаясь же к повреждениям плаценты и их патогенезу, можно констатировать следующие основные механизмы. Первый – это прямое цитопатическое действие циркулирующего SARS-CoV-2 на клетки плаценты и в первую очередь на синцитиотрофобласт, граничащий с материнской кровью и содержащий рецепторы к SARS-CoV-2. Второй – обусловленное вирусами и эндотелиальными клетками взаимодействие, вызывающее гиперкоагуляционное состояние с образованием микротромбов. Последние способствуют нарушениям материнского кровообращения в плаценте в виде развития межворсинковых тромбов, инфарктов ворсин, а также их агглютинации и ускоренного созревания. Страдает и плодная сосудистая сеть плаценты в виде тромбоза и облитерации сосудов ворсин и кариорексиса в эндотелиальных и стромальных клетках ворсин. При этом пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, как типичные проявления COVID-19, приводят к прогрессированию гипоксемии и гипоксии структур плаценты. Важным звеном патогенеза поражений плаценты следует считать воздействие цитокинов, повышение уровня которых отмечено у больных, страдающих COVID-19. Соответственно, существенным компонентом поражения плаценты при COVID-19 является развитие воспаления в материнском и плодном компартменте плаценты.

Заключение

Таким образом, можно заключить, что SARS-CoV-2-инфекция, а тем более COVID-19, приводят к развитию нарушений материнского и плодного кровотока, а также воспалительно-иммунных процессов в ткани плаценты. В свою очередь, поражения плаценты закономерно могут явиться причиной развития осложнений беременности, плода и матери. Выявление таких поражений, включая определение специфических для SARS-CoV-2-инфекции, а также определение прогноза развития новорожденного возможно при комплексном морфологическом изучении структур плаценты. При этом макроскопическое исследование плаценты должно проводиться с обязательным соблюдением мер защиты, в том числе после предварительной формалиновой ее фиксации в течение 48–72 ч.

Литература/References

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(8): 727-33. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
2. Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
3. Постановление Правительства РФ от 31 января 2020 г. № 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих». [Decree of the government of the Russian Federation No. 66 of January 31, 2020 "On amendments to the list of diseases that pose a danger to others". (in Russian)]. <https://base.garant.ru/73492109/>.
4. Беляков А.Н., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020; 1: 7-21. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Yastrebova E.B. Coronavirus infectious

- disease COVID-19. Nature of virus, pathogenesis, clinical manifestations. Report 1. HIV infection and immunosuppression. 2020; 1: 7-21. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21>.
5. *Pascarella G., Strumia A., Piliago C., Bruno F., Del Buono R., Costa F.* et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J. Intern. Med.* 2020; 288(2): 192-206. <https://dx.doi.org/10.1111/joim.13091>.
 6. *Wu Z., McGoogan J.M.* Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020; 323(13): 1239-42. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
 7. *Yu N., Li W., Kang Q., Xiong Z., Wang S., Lin X.* et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(5): 559-64. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30176-6](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6).
 8. *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. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.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. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2020; 5: 6-12. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.6-12>.
 9. *Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z.* et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell.* 2020; 181(4): 894-904. e9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>.
 10. *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>.
 11. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020; 5(4): 536-44. <https://dx.doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
 12. *Li W., Shi Z., Yu M., Ren W., Smith C., Epstein J.H.* et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like. *Science.* 2005; 310(5748): 676-9. <https://dx.doi.org/10.1126/science.1118391>.
 13. *Kupferschmidt K.* Emerging diseases. Researchers scramble to understand camel connection to MERS. *Science.* 2013; 341(6147): 702. <https://dx.doi.org/10.1126/science.341.6147.702>.
 14. *Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S.* et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2): 271-80. e8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
 15. *Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C., Lely A.T., Navis G.J., van Goor H.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203(2): 631-7. <https://dx.doi.org/10.1002/path.1570>.
 16. *Wang K., Chen W., Zhou Y.S., Lian J.Q., Zhang Z., Du P.* et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv.* March 31 2020. Preprint. <https://dx.doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>.
 17. *Ashary N., Bhide A., Chakraborty P., Colaco S., Mishra A., Chhabria K.* et al. Single-Cell RNA-seq identifies cell subsets in human placenta that highly expresses factors driving pathogenesis of SARS-CoV-2. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 783. <https://dx.doi.org/10.3389/fcell.2020.00783>.
 18. *Constantino F.B., Cury S.S., Nogueira C.R., Carvalho R.F., Justulin L.A.* Prediction of non-canonical routes for SARS-CoV-2 infection in human placenta cells. *bioRxiv.* June 12 2020. <https://dx.doi.org/10.1101/2020.06.12.148411>.
 19. *Li M., Chen L., Zhang J., Xiong C., Li X.* The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One.* 2020; 15(4): e0230295. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0230295>.
 20. *Pique-Regi R., Romero R., Tarca A.L., Luca F., Xu Y., Alaziji A.* et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? *Elife.* 2020 July 14; 9: e58716. <https://dx.doi.org/10.7554/eLife.58716>.
 21. *Pringle K.G., Tadros M.A., Callister R.J., Lumbers E.R.* The expression and localization of the human placental prorenin/renin-angiotensin system throughout pregnancy: roles in trophoblast invasion and angiogenesis? *Placenta.* 2011; 32(12): 956-62. <https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2011.09.020>.
 22. *Sungnak W., Huang N., Becavin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M.* et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* 2020; 26(5): 681-7. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>.
 23. *Valdes G., Neves L.A., Anton L., Corthorn J., Chacon C., Germain A.M.* et al. Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. *Placenta.* 2006; 27(2-3): 200-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2005.02.015>.
 24. *Zheng Q.L., Duan T., Jin L.* Single-cell RNA expression profiling of ACE2 and AXL in the human maternal-fetal interface. *Reprod. Dev. Med.* 2020; 4(1): 7-10. <https://dx.doi.org/10.4103/2096-2924.278679>.
 25. *Hecht J.L., Quade B., Deshpande V., Mino-Kenudson M., Ting D.T., Desai N.* 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(11): 2092-103. <https://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-0639-4>.
 26. *Bloise E., Zhang J., Nakpu J., Hamada H., Dunk C.E., Li S.* et al. Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 cell entry genes, angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane protease serine 2, in the placenta across gestation and at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preterm birth or preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* August 25 2020; S0002-9378(20)30884-X. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.055>.
 27. *Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S., Zupan V., Suffee C., Cao J.D.* et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 3572. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>.
 28. *Hsu A.L., Guan M., Johannesen E., Stephens A.J., Khaleel N., Kagan N.* et al. Placental SARS-CoV-2 in a pregnant woman with mild COVID-19 disease. *J. Med. Virol.* August 25 2020. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26386>.
 29. *Facchetti F., Bugatti M., Drera E., Tripodo C., Sartori E., Cancila V.* 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102951>.
 30. *Шегелев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М., Серов В.Н.* Синцитиотрофобласт ворсин плаценты в норме и при преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2020; 6: 21-8. [Shchegolev A.I., Tumanova U.S., Lyarin V.M., Serov V.N. The syncytiotrophoblast of the placental villi in health and in preeclampsia. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2020; 6: 21-8. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.6.21-28>.
 31. *Delorme-Axford E., Donker R.B., Mouillet J.F., Chu T., Bayer A., Ouyang Y.* et al. Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(29): 12048-53. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1304718110>.
 32. *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>.
 33. *Gulersen M., Prasannan L., Tam H.T., Metz C.N., Rochelson B., Meirowitz N.* et al. Histopathologic evaluation of placentas after diagnosis of maternal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2020; 2(4): 100211. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100211>.
 34. *Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S., Azad H.A., Miller E.S., Goldstein J.A.* Placental pathology in COVID-19. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020; 154(1): 23-32. <https://dx.doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>.
 35. *Smithgall M.C., Liu-Jarin X., Hamele-Bena D., Cimic A., Mourad M., Debelenko L.* et al. Third trimester placentas of SARS-CoV-2-positive women: histomorphology, including viral Immunohistochemistry and in situ hybridization. *Histopathology.* 2020; 77(6): 994-9. <https://dx.doi.org/10.1111/HIS.14215>.

36. Taglauer E., Benarroch Y., Rop K., Barnett E., Sabharwal V., Yarrington C. et al. Consistent localization of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and ACE2 over TMPRSS2 predominance in placental villi of 15 COVID-19 positive maternal-fetal dyads. *Placenta*. 2020; 100: 69-74. <https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.015>.
37. Redline R.W. Classification of placental lesions. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213(4, Suppl.): S21-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.056>.
38. Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация поврежденных плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2016; 4: 16-23. [Shchegolev A.I. Current morphological classification of damages to the placenta. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and gynecology*. 2016; 4: 16-23. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.4.16-23>.
39. Щеголев А.И., Серов В.Н. Клиническая значимость поражений плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2019; 3: 54-62. [Shchegolev A.I., Serov V.N. Clinical significance of placental lesions. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and gynecology*. 2019; 3: 54-62. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.54-62>.
40. Roberts D.J., Post M.D. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *J. Clin. Pathol.* 2008; 61(12): 1254-60. <https://dx.doi.org/10.1136/jcp.2008.055236>.
41. Arias F., Victorio A., Cho K., Kraus F. Placental histology and clinical characteristics of patients with preterm premature rupture of membranes. *Obstet. Gynecol.* 1997; 89(2): 265-71. [https://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(96\)00451-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(96)00451-6).
42. Щеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А. Морфология плаценты. М.; 2010. 46 с. [Shchegolev A.I., Dubova E.A., Pavlov K.A. The morphology of the placenta. М.; 2010. 46 p. (in Russian)].
43. Stanek J. Histological features of shallow placental implantation unify early-onset and late-onset preeclampsia. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2019; 22(2): 112-22. <https://dx.doi.org/10.1177/1093526618803759>.
44. Щеголев А.И., Ляпин В.М., Туманова У.Н., Воднева Д.Н., Шмаков Р.Г. Гистологические изменения плаценты и васкуляризация ее ворсин при ранней и поздней преэклампсии. *Архив патологии*. 2016; 78(1): 13-8. [Shchegolev A.I., Lyapin V.M., Tumanova U.N., Vodneva D.N., Shmakov R.G. Histological changes in the placenta and vascularization of its villi in early- and late-onset preeclampsia. *Archives of pathology*. 2016; 78(1): 13-8. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/patol201678113-18>.
45. Ляпин В.М., Туманова У.Н., Щеголев А.И. Синцитиальные узелки в ворсинах плаценты при преэклампсии. Современные проблемы науки и образования. 2015; 4: 499. [Lyapin V.M., Tumanova U.N., Schegolev A.I. Syncytial knots of placental villi at preeclampsia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 4: 499. (in Russian)].
46. Di Renzo G.C., Giardina I. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: consider thromboembolic disorders and thromboprophylaxis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223(1): 135. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.017>.
47. Mongula J.E., Frenken M.W.E., van Lijnschoten G., Arents N.L.A., de Wit-Zuurendonk L.D., Schimmel-de Kok A.P.A. et al. COVID-19 during pregnancy: non-reassuring fetal heart rate, placental pathology and coagulopathy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; 56(5): 773-6. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.22189>.
48. Stahl K., Bräsen J.H., Hoepfer M.M., David S. Direct evidence of SARS-CoV-2 in gut endothelium. *Intensive Care Med.* 2020; 46(11): 2081-2. <https://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06237-6>.
49. Soma H., Watanabe Y., Hata T. Chorangiomas and chorangioma in three cohorts of placentas from Nepal, Tibet, and Japan. *Reprod. Fertil. Dev.* 1995; 7(6): 1533-8. <https://dx.doi.org/10.1071/rd9951533>.
50. Shchyogolev A.I., Dubova E.A., Pavlov K.A., Lyapin V.M., Kulikova G.V., Shmakov R.G. Morphometric characteristics of terminal villi of the placenta in pre-eclampsia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 154(1): 92-5. <https://dx.doi.org/10.1007/s10517-012-1883-5>.
51. Воднева Д.Н., Романова В.В., Дубова Е.А., Павлов К.А., Шмаков Р.Г., Щеголев А.И. Клинико-морфологические особенности ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2014; 2: 35-40. [Vodneva D.N., Romanova V.V., Dubova E.A., Pavlov K.A., Shmakov R.G., Shchegolev A.I. Clinical and morphological features of early and late preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and gynecology*. 2014; 2: 35-40. (in Russian)].
52. Alshuler G., Russell P. The human placental villitides: a review of chronic intrauterine infection. *Curr. Top. Pathol.* 1975; 60: 63-112.
53. Ozer E., Cagliyan E., Yuzuguldu R.I., Cevizci M.C., Duman N. Villitis of unknown etiology in the placenta of a pregnancy complicated by COVID-19. *Turk. Patoloji Derg.* September 8 2020. <https://dx.doi.org/10.5146/tjpath.2020.01506>.
54. Lv Y., Gu B., Chen Y., Hu S., Ruan T., Xu G. et al. No intrauterine vertical transmission in pregnancy with COVID-19: A case report. *J. Infect. Chemother.* 2020; 26(12): 1313-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2020.07.015>.
55. Zeng L., Xia S., Yuan W., Yan K., Xiao F., Shao J. et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020; 174(7): 722-5. <https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>.
56. Zeng H., Xu C., Fan J., Tang Y., Deng O., Zhang W. et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA.* 2020; 323(18): 1848-9. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4861>.
57. Patané L., Morotti D., Giunta M.R., Sigismondi C., Piccoli M.G., Frigerio L. et al. Vertical transmission of COVID-19: SARS-CoV-2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19 positive mothers and neonates at birth. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2020; 2(3): 100145. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100145>.

Поступила 02.10.2020

Принята в печать 13.10.2020

Received 02.10.2020

Accepted 13.10.2020

Сведения об авторах

Щеголев Александр Иванович, д.м.н., профессор, заведующий 2-м патолого-анатомическим отделением, ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Тел.: +7(495)531-44-44. E-mail: ashegolev@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Туманова Ульяна Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник 2-го патолого-анатомического отделения, ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Тел.: +7(495)531-44-44. E-mail: patan777@gmail.com. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Серов Владимир Николаевич, д.м.н., академик РАН, профессор, главный научный сотрудник, ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Тел.: +7(495)438-72-87. E-mail: v_serov@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Aleksandr I. Shchegolev, Dr. Med. Sci., professor, Head of 2-nd Morbid Anatomy, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(495)531-44-44. E-mail: ashegolev@oparina4.ru. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Ulyana N. Tumanova, Ph.D., senior researcher of Department of 2-nd Morbid Anatomy, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(495)531-44-44. E-mail: patan777@gmail.com. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Vladimir N. Serov, MD, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, chief researcher, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(495)438-72-87. E-mail: v_serov@oparina4.ru. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Клиндацин® Б пролонг

Бутоконазол + клиндамицин

Уникальное¹ сочетание клиндамицина и бутоконазола для эмпирической терапии бактериального вагиноза, а также грибковых и смешанных вагинитов курсом 3 дня

БЕЗ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

УДОБНО

1 раз в день

БЫСТРО

курс терапии – 3 дня

НАДЕЖНО

широкий спектр
антибактериального
и противогрибкового
действия

ЗАПАТЕНТОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ
КЛИНДАМИЦИНА И БУТОКОНАЗОЛА²



Поддержка
интимного
здоровья!

Удобная упаковка 20 г для полного курса
лечения – 3 дня 3 одноразовых аппликатора

акрихин
Люди заботятся о Людах

Реклама

¹ По данным сайта <http://girls.rosminzdrav.ru> на 17.09.2020

² Патент RU 2479305 C2

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ