

© Коллектив авторов, 2022

Г.Б. МАЛЬГИНА, А.А. ГРИШКИНА, М.М. ДЬЯКОВА, С.В. БЫЧКОВА, Г.Н. ЧИСТЯКОВА,
Н.А. ПЕПЕЛЯЕВА, О.А. МЕЛКОЗЕРОВА, Н.В. БАШМАКОВА, Л.А. ПЕСТРЯЕВА

ТРОМБОЗ СОСУДОВ ПЛАЦЕНТЫ КАК ПРИЧИНА АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества»
Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Актуальность: Неблагоприятные перинатальные исходы у пациенток с новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) описаны в единичных случаях. Продолжающееся воздействие вируса на организм диктует необходимость накопления сведений о причинах осложнений в период гестации, особенно при легкой и среднетяжелой формах заболевания, не приводящих к тяжелой дыхательной и полиорганной недостаточности, что актуально для ведения беременности и выработки мер профилактики неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с НКВИ.

Описание: В статье описаны 2 наблюдения антенатальной гибели плодов у беременных пациенток с легкой и среднетяжелой формами НКВИ и отягощенным неразвивающимся беременностями анамнезом, произошедшие в третью волну эпидемического процесса. Антенатальная гибель плода зарегистрирована у одной пациентки в 37–38 недель беременности (массой 2670 г), у второй пациентки – в 23–24 недели беременности (массой 520 г) на поздних стадиях заболевания (9-е и 13-е сутки). Описаны морфологические изменения в плацентах данных пациенток: преобладали признаки выраженной материнской сосудистой мальперфузии в виде тромбоза межворсинкового пространства с массивными отложениями фибрина, крупных гематом и инфарктов, обширных многочисленных зон фибриноидной агглютинации ворсин и воспалительной реакции. При этом вирусная РНК стандартными методами не определялась в тканях плаценты, легких плода и носоглотке матери.

Заключение: Анализ каждого случая антенатальной гибели плода у беременных пациенток с НКВИ является основой для формирования рекомендаций по профилактике перинатальных осложнений.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, беременность, антенатальная гибель плода, тромбоз сосудов плаценты, материнская сосудистая мальперфузия.

Вклад авторов: Мальгина Г.Б. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Гришкина А.А. – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; Дьякова М.М., Бычкова С.В., Пепеляева Н.А. – сбор и обработка материала, написание текста; Чистякова Г.Н. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В. – редактирование рукописи; Пестряева Л.А. – сбор и обработка материала.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено Этическим комитетом Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества (протокол № 12 от 21.09.2021 г.).

Согласие пациентов на публикацию: Исследуемые были проинформированы о предстоящих обследованиях и ходе лечения. Были оформлены добровольные письменные согласия на обработку персональных данных, медицинские вмешательства и проведение научных исследований.

Для цитирования: Мальгина Г.Б., Гришкина А.А., Дьякова М.М., Бычкова С.В., Чистякова Г.Н., Пепеляева Н.А., Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Пестряева Л.А. Тромбоз сосудов плаценты как причина антенатальной гибели плода у беременных с новой коронавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2022; 5: 162-170
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.5.162-170>

©A group of authors, 2022

G.B. MALGINA, A.A. GRISHKINA, M.M. DYAKOVA, S.V. BYCHKOVA, G.N. CHISTYAKOVA,
N.A. PEPELYAEVA, O.A. MELKOZEROVA, N.V. BASHMAKOVA, L.A. PESTRYAEVA

PLACENTAL VESSEL THROMBOSIS AS A CAUSE OF ANTENATAL FETAL DEATH IN PREGNANT WOMEN WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION

Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia

Background: Adverse perinatal outcomes in patients with novel coronavirus infection (COVID-19) have been described in isolated cases. The ongoing effect of the virus on the body necessitates the accumulation of information on the causes of complications during the gestation period, especially in mild and moderate disease forms that do not lead to severe respiratory and multiple organ failure, which is important for managing pregnancy and developing measures to prevent adverse perinatal outcomes in patients with COVID-19.

Case report: The paper describes 2 cases of antenatal fetal death in pregnant patients with mild and moderate COVID-19 and a familial history of non-developing pregnancies that occurred in the third wave of the epidemic process. One patient was recorded to have antenatal fetal death that occurred at 37–38 weeks' gestation with a birth weight of 2670 g and the other patient had that at 23–24 weeks' gestation with a birth weight of 520 g in the late stages of the disease (days 9 and 13, respectively). These patients are described to have placental morphological alterations; there was a preponderance of the signs of severe maternal vascular malperfusion as thrombosis in the intervillous space with massive fibrin deposits; large hematomas and infarcts, extensive numerous areas of fibrinoid villous agglutination and an inflammatory reaction. At the same time, the standard methods were used to detect viral RNA in the tissues of the placenta, fetal lungs, and maternal nasopharynx.

Conclusion: The analysis of each antenatal fetal death case in pregnant patients with COVID-19 is the basis for the formation of recommendations for the prevention of perinatal complications.

Keywords: novel coronavirus infection, pregnancy, antenatal fetal death, placental vessel thrombosis, maternal vascular malperfusion.

Authors' contributions: Malgina G.B. – the concept and design of the investigation, writing the text, editing; Grishkina A.A. – material collection and processing, writing the text, editing; Dyakova M.M., Bychkova S.V., Pepelyaeva N.A. – material collection and processing, writing the text; Chistyakova G.N. – the concept and design of the investigation; editing; Melkozerova O.A., Bashmakova N.V. – editing the manuscript; Pestryaeva L.A. – material collection and processing.

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 has been approved by the Ethics Committee, Ural Research Institute of Maternity and Child Care (Ref. No. 12 dated September 21, 2021).

Patient Consent for Publication: The examinees have been informed about the forthcoming examinations during treatment. Voluntary written consent forms have been issued for processing their personal data, medical interventions, and researches.

For citation: Malgina G.B., Grishkina A.A., Dyakova M.M., Bychkova S.V., Chistyakova G.N., Pepelyaeva N.A., Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Pestryaeva L.A. Placental vessel thrombosis as a cause of antenatal fetal death in pregnant women with novel coronavirus infection. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 5: 162-170 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.5.162-170>

Новая коронавирусная инфекция (НКВИ) продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Происходит накопление фактов, свидетельствующих о большей, чем в популяции, заболеваемости беременных, неблагоприятных материнских и перинатальных исходах [1–3].

В настоящее время нет единого мнения об увеличении частоты мертворождаемости при заболевании матери НКВИ; однако доказано, что плацента является одним из органов-мишеней для SARS-CoV-2, поскольку в ее клетках содержатся рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2, к которым прикрепляется вирус [4]. Даже при малосимптомном или бессимптомном течении инфекции у беременной дистальная ворсинковая гипоплазия и плодные сосудистые нарушения встречаются в некоторых случаях чаще, чем при тяжелых формах.

Возможность репликации вируса в тканях плаценты не всегда находит свое подтверждение. В частности, в работе Tallarek A.C. et al. (2021) [5] отмечено, что экспрессия вируса SARS-CoV-2 *ex vivo* в терминальных ворсинах при острой инфекции недостаточна для тяжелого повреждения плаценты. У выздоравливающих беременных женщин не было обнаружено вирусной экспрессии в плаценте. Эти данные были подтверждены и в эксперименте: инокуляция эксплантов плаценты, полученных из образцов неинфицированных женщин, при родах с вирусом SARS-CoV-2 выявила неэффективную репликацию SARS-CoV-2 в различных типах тканей плаценты, что объясняет низкую экспрессию вируса *ex vivo*. В когортном исследовании американских авторов [6] также не было получено никаких доказа-

тельств плацентарной инфекции или вертикальной передачи SARS-CoV-2.

Некоторые авторы [7] отмечают значительную вариабельность в спектре патологических находок в плацентах от матерей с НКВИ. Причем это касается плацент, где у матери подтверждено инфицирование, а у новорожденного – нет. Однако в единичных случаях вирус выделяли и новорожденные сразу после рождения. Авторы отметили, что в плацентах от инфицированных материнско-неонатальных диад часто диагностируется хронический гистиоцитарный интервиллузит. Особенно заметна положительная реакция синцитиотрофобласта на SARS-CoV-2, что соответствует опубликованным критериям трансплацентарной вирусной передачи и подтверждается идентификацией вирусных антигенов в клетках плода с помощью иммуногистохимии или гибридизации РНК *in situ*. Авторы считают, что одновременное развитие хронического гистиоцитарного интервиллузита и некроза трофобласта, по-видимому, является фактором риска заражения плаценты SARS-CoV-2, а также передачи вируса от матери к плоду, и описывают потенциальный механизм, с помощью которого коронавирус может нарушать взаимодействие матери и плода.

В работе Husen M.F. et al. (2021) [8] отмечено, что в 62% случаев родов на фоне НКВИ имелись маркеры повреждения плаценты, а в 10% – положительная иммуногистохимическая реакция на наличие SARS-CoV-2, сопровождающаяся уникальным сочетанием диффузных тяжелых воспалительных изменений плаценты с массивными отложениями перивиллезного фибрина (возможно, фибриноид Рора), некрозом синцитиотрофобласта, диффузным хроническим интервиллузитом и специфич-

ческой, беспрецедентной инфильтрацией CD20⁺ В-клетками.

В работе Jaiswal N. et al. [9] опубликованы данные о повреждениях плацент у перенесших НКВИ в легкой или бессимптомной формах. Выявлено нарушение кровотока как со стороны матери, так и со стороны плода: признаки материнской сосудистой мальперфузии были значительно более выражены в плацентах от COVID-19-положительных беременных: ретроплацентарные гематомы, ускоренное созревание ворсинок, дистальная гиперплазия ворсинок, атероз, фибриноидный некроз, гипертрофия стенок артериол, эктазия сосудов и персистенция интрамурального эндovasкулярного трофобласта. Плодовая сосудистая мальперфузия, значительно связанная с ковид-положительными беременностями, проявлялась хориоангиозом, тромбозом сосудов хориальной пластинки плода, отложением фибрина и эктазией сосудов. Перивиллезные отложения фибрина чаще встречались в плацентах от матерей с НКВИ.

Эти данные подтверждены и российскими авторами [10, 11], которые при проведении морфометрического исследования плацент от беременных с НКВИ легкой и среднетяжелой степени выявили увеличение общего периметра с одновременным уменьшением общей площади капилляров и степени васкуляризации ворсинок плаценты у рожениц с COVID-19. Это, по мнению авторов, указывает на нарушение кровообращения в плодовой части и развитие гипоксии плаценты, что может быть причиной неблагоприятных исходов у новорожденных.

Профилактика антенатальной гибели плода у пациенток с НКВИ должна быть основана на накоплении сведений о причинах данного осложнения, особенно при легкой и среднетяжелой формах заболевания, не приводящих к тяжелой дыхательной и полиорганной недостаточности. Поэтому анализ каждого случая антенатальной гибели плода у беременных пациенток с НКВИ является основой для формирования рекомендаций по профилактике.

В связи с вышеизложенным мы публикуем данные о двух наблюдениях антенатальной гибели плода у пациенток с НКВИ, которые нам не удалось спрогнозировать.

Во время пандемии ФГБУ НИИ ОММ было трижды репрофилировано для оказания специализированной помощи беременным и родильницам с COVID-инфекцией [12, 13]. В общей сложности были пролечены 823 беременные: на первой волне эпидемического процесса – 186, во вторую волну – 412, в третью волну – 225; 104 пациентки были родоразрешены. При наблюдении и лечении пациенток в первую и вторую волны эпидемического процесса перинатальных потерь зарегистрировано не было, в третью волну в двух случаях произошли мертворождения. В обоих случаях заболевание НКВИ было подтверждено лабораторно: РНК SARS-CoV-2 в носоглоточном мазке методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на детектирующем амплификаторе ДТ-48 («ДНК-технология», Россия). Данная методика применялась также для исследования тканей пла-

центы, околоплодных вод и легких плода. Кроме того, проводилось полное клинико-лабораторное обследование в соответствии с методическими рекомендациями [13, 14].

Клиническое наблюдение №1

Пациентка К., 17 лет, поступила 10.08.2021 с диагнозом: Беременность 36–37 недель. Головное предлежание. НКВИ, подтвержденная, легкое течение.

Из анамнеза: Пациентка родилась доношенным ребенком в семье молодых родителей. Росла и развивалась соответственно возрасту. Менархе в 12 лет, половая жизнь с 14 лет. Первая беременность наступила в 16 лет. Исход: неразвивающаяся беременность в сроке 7 недель, было проведено медикаментозное прерывание беременности без осложнений. Настоящая беременность – вторая по счету, без прегравидарной подготовки. Состояла на диспансерном учете по беременности с I триместра, наблюдалась регулярно. Ультразвуковое исследование (УЗИ) плода было проведено в сроки скрининга: 13 недель, 19–20 недель, 33 недели – патологии не выявлено.

Заболела остро 05.08.2021, появились жалобы на аносмию, слабость, сухой кашель, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. За медицинской помощью беременная обратилась 06.08 (на 2-е сутки заболевания), была обследована на НКВИ методом ПЦР (тест положительный), направлена в ФГБУ НИИ ОММ на стационарное лечение.

При поступлении состояние пациентки было удовлетворительным, жалобы на гипосмию, гемодинамика стабильная, частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в минуту, сатурация 99%. Было проведено клинико-лабораторное обследование, начата терапия препаратом интерферона альфа-2b, профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) эноксапарином натрия в дозе 40 мг в сутки подкожно. По результатам лабораторных исследований обращали на себя внимание умеренная тромбоцитопения (134 000/мкл, норма 150–350 000/мкл), гипофибриногенемия (2,56 г/л, норма 4,0–6,5 г/л), небольшое повышение АПТВ (38,3 с, в норме до 35 с) и повышение уровня С-реактивного белка до 30 мг/л. Остальные результаты лабораторных тестов были в пределах референсных значений.

По данным УЗИ плод соответствовал сроку беременности, предполагаемая масса плода составляла 2700–2800 г в сроке гестации 36–37 недель, количество околоплодных вод в пределах нормы, маточно-плацентарный кровоток в пределах нормы, плацента второй степени зрелости. По данным кардиотокографии (10.08, 11.08, 12.08) состояние плода оценивалось как удовлетворительное (stv от 7,5 до 11,5). Шевеление плода беременная ощущала хорошо.

13.08.2021, на 9-й день заболевания и 4-й день пребывания пациентки в стационаре, зарегистрирована антенатальная гибель плода. Была проведена подготовка родовых путей антипрогестинами. 15.08.2021 произошли роды мертвым доношенным мальчиком массой 2670 г, длиной 50 см. Течение

родового акта осложнилось преждевременным излитием околоплодных вод; проводились родовозбуждение раствором окситоцина, длительная эпидуральная анестезия. Послеродовый период протекал без осложнений. Было проведено рентгенологическое исследование легких роженицы, патологии найдено не было. На 2-е сутки после родов был получен отрицательный результат обследования пациентки на наличие РНК SARS-CoV-2 в носоглоточном мазке методом ПЦР.

Результаты патологоанатомического исследования. При исследовании трупа новорожденного отмечались мацерация 2-й степени и аутолитические изменения внутренних органов. При осмотре отмечалось неравномерное кровенаполнение внутренних органов и наличие жидкой темной крови в крупных сосудах и полостях сердца. При микроскопическом исследовании наряду с аутолитическими изменениями были отмечены венозное полнокровие внутренних органов, распространенные диапедезные кровоизлияния в слизистых, серозных оболочках и внутренних органах, что свидетельствует о гипоксии. Методом ПЦР в реальном времени РНК SARS-CoV-2 в тканях плаценты, околоплодных водах, ткани легкого плода не выявлено.

Исследование последа: при макроскопическом исследовании фиксированного в 10% забуференном формалине в течение 72 ч образца размер плаценты составил 16×15×1,5 см, масса 480 г. Прикрепление пуповины краевое, размер 22×1 см, пуповина с бурым прокрашиванием. Оболочки серо-желто-бурого цвета, неравномерно утолщены. На плодной поверхности многочисленные инфаркты и кальцинаты. На материнской поверхности и в толще плаценты множественные плотные участки белесовато-сероватого цвета, множественные гематомы различного размера (рис. 1а).

При **микроскопическом исследовании** (рис. 2а, 3а, 4а) в экстраплацентарных оболочках – очаговые плотные нейтрофильные воспалительные инфильтраты и фокусы некроза в субхорионе, без прорыва в амнион и фиброзную часть хориона. Хориональная пластинка с мононуклеарной инфильтрацией. Базальная пластинка с очаговой гранулоцитарной инфильтрацией. Преобладают терминальные ворсины, большинство с выраженными дистрофическими изменениями, некрозом трофобласта. Сохранившиеся ворсины вытянутые, с очень узкими капиллярами. В межворсинковых пространствах тотальный тромбоз, крупные гематомы, обширные многочисленные зоны фибриноид-

Рис. 1. Макрофото. Фрагменты плаценты с множественными участками тромбоза и гематомами: а) в клиническом случае 1; б) в клиническом случае 2

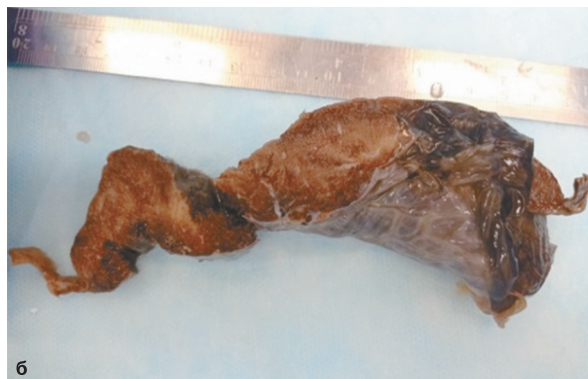
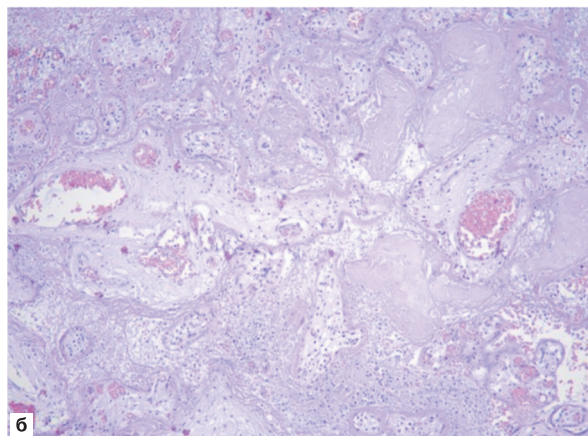
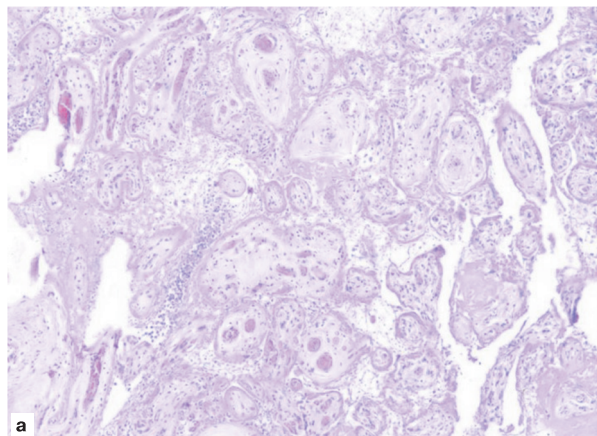


Рис. 2. Некротизированные ворсины, большое количество фибриноида: а) в клиническом случае 1; б) с лейкоцитами в клиническом случае 2. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение ×100



ной агглютинации ворсин, инфаркты промежуточной зрелости. В окружающем ворсины фибриноиде большое количество лимфоцитов, нейтрофилов.

На основании данных, полученных при вскрытии и морфологическом исследовании последа, был сформулирован *окончательный патологоанатомический диагноз*.

Основное заболевание у доношенного мертворожденного (срок гестации 37–38 недель, масса тела 2670 г, длина 50 см).

Аntenатальная гипоксия: жидкая кровь в полостях сердца и сосудах, венозное полнокровие внутренних органов, распространенные диапедезные кровоизлияния в слизистых, серозных оболочках и внутренних органах, распространенный ателектаз и элементы околоплодных вод в просвете альвеол нефункционирующих легких. Субтотальный аутолиз внутренних органов. Мацерация 2-й степени.

Патология последа. Острый париетальный хориоамнионит (материнский воспалительный ответ по Амстердамской шкале – стадия III, степень 1), острый интервиллузит. Очаговый острый децидуит. Выраженная материнская сосудистая мальперфузия.

Патология родов. Длительный безводный промежуток (17 ч 35 минут).

Патология матери. НКВИ, подтвержденная, среднетяжелое течение.

Медицинское свидетельство о перинатальной смерти:

а) внутриутробная гипоксия, впервые отмеченная до начала родов, P20.0;

б) поражения плода и новорожденного, обусловленные другими осложнениями, связанными с отделением плаценты и кровотечением, P02.2;

в) коронавирусная инфекция у матери, U07.1.

Клиническое наблюдение №2

Пациентка Р., 30 лет, поступила 01.09.2021 с диагнозом: Беременность 22–23 недели. Головное предлежание. НКВИ, подтвержденная, среднетяжелое течение.

Пациентка родилась доношенной в семье молодых родителей. Росла и развивалась соответственно возрасту. Менархе в 11 лет, половая жизнь с 16 лет. Акушерский анамнез пациентки осложнен привычным невынашиванием. Первая беременность в 23 года (в 2014 г.) закончилась неразвивающейся беременностью в 6 недель, проведено хирургическое прерывание беременности без осложнений. В 2015 г.

Рис. 3. Некротизированные ворсины и гематомы в плаценте: а) в клиническом случае 1; б) в клиническом случае 2. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение ×100

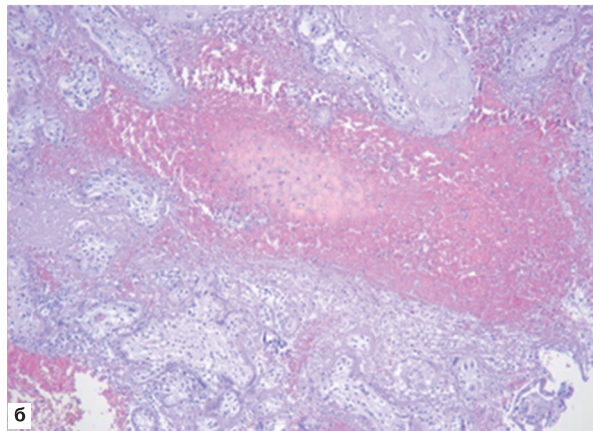
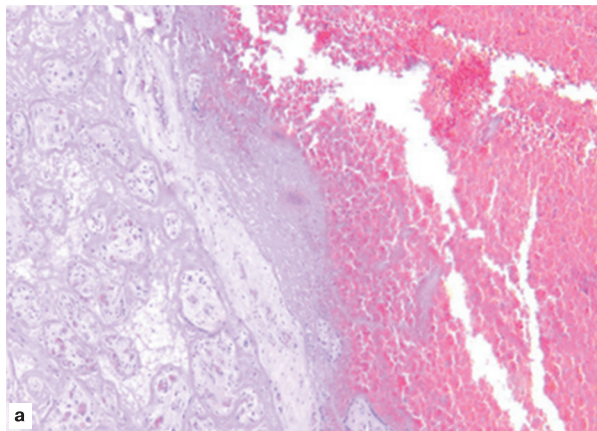
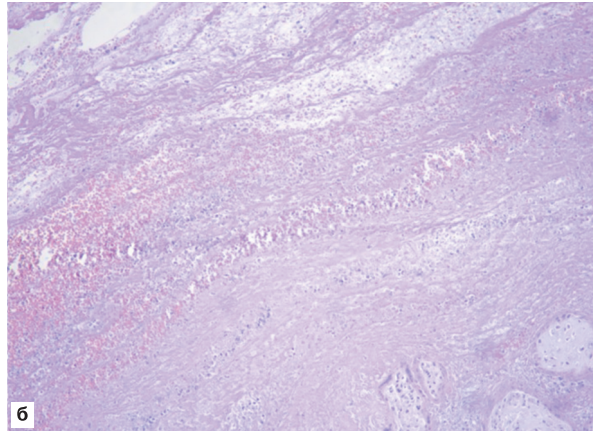
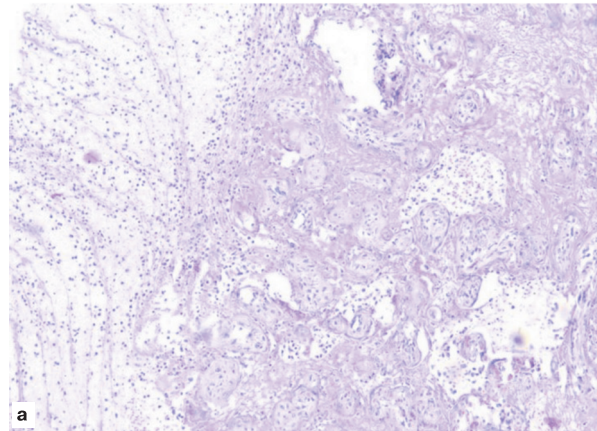


Рис. 4. Участки тромбоза в плаценте: а) в клиническом случае 1; б) в клиническом случае 2. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение ×100



также неразвивающаяся беременность в сроке 5 недель, медикаментозное прерывание без осложнений. Третья беременность закончилась в 2016 г. срочными родами живым доношенным мальчиком массой 3740 г; ранний послеродовый период осложнился гипотоническим кровотечением, по поводу чего было проведено ручное обследование полости матки с эффектом. В 2018 г. — срочные роды, без осложнений, родился живой доношенный мальчик массой 3760 г. Пятая беременность в 2020 г., регрессировала в сроке 6 недель, была проведена вакуум-аспирация без осложнений. Настоящая беременность — шестая по счету. Прегравидарную подготовку пациентка не получала. Все беременности в одном браке.

Состояла на диспансерном учете по беременности с I триместра, наблюдалась регулярно. УЗИ плода было проведено в сроки скрининга: 12–13 недель, 19–20 недель. Данные УЗИ были в пределах нормы. В связи с привычным невынашиванием в анамнезе пациентке с I триместра проводилась гормональная поддержка гестагенами (микронизированный прогестерон 400 мг).

В сроке беременности 22 недели 24.08.2021 появились жалобы на слабость, чувство ломоты в теле, сухой кашель, аносмию. За медицинской помощью обратилась на 5-е сутки заболевания. На 8-е сутки болезни появилась лихорадка до 38,2°C, получен положительный результат на наличие РНК SARS-CoV-2 в носоглоточном мазке методом ПЦР, госпитализирована в стационар.

При поступлении в ФГБУ НИИ ОММ состояние пациентки было удовлетворительным, жалобы на гипосмию, слабость, повышение температуры тела до 38,2°C. Гемодинамика стабильная, ЧДД 16 в минуту, сатурация 98%. Было проведено клинико-лабораторное обследование, начата терапия препаратом интерферона альфа-2b, амброксолом, профилактика ВТЭО (надропарин кальция в дозе 40 мг в сутки подкожно). В результатах лабораторных исследований отмечалось небольшое повышение АПТВ (39,5 с, норма 25–35 с), тромбинового времени (20 с, норма до 18 с), повышение уровня С-реактивного белка до 76,2 мг/л. Остальные результаты лабораторных тестов были в пределах референсных значений. Было проведено рентгенологическое исследование легких беременной, патологии найдено не было. По данным УЗИ плод соответствовал сроку беременности, предполагаемая масса плода составляла 510 г в сроке гестации 22–23 недели, количество околоплодных вод в пределах нормы, нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока выявлено не было.

05.09.2021, на 13-й день течения НКВИ, была зарегистрирована антенатальная гибель плода в сроке беременности 23–24 недели. Была проведена подготовка родовых путей антипрогестинами. 06.09.2021 произошли роды мертвой недоношенной девочкой массой 520 г, длиной 30 см. Послеродовый период протекал без осложнений. На 2-е сутки после родов был получен отрицательный результат определения РНК SARS-CoV-2 в носоглоточном мазке методом ПЦР. Не выявлено РНК вируса также из тканей плаценты и плода.

При *патологоанатомическом исследовании* трупа недоношенного ребенка были выявлены мацерация 1-й степени и признаки аутолитических изменений внутренних органов. При внутреннем исследовании признаки гипоксии в виде жидкой крови в полостях сердца и сосудах, венозного полнокровия внутренних органов. При микроскопии органов гистологическое строение соответствовало гестационному возрасту, наряду с аутолизом были обнаружены распространенные диапедезные кровоизлияния в слизистых, серозных оболочках и внутренних органах, распространенный ателектаз морфологически незрелых легких и элементы околоплодных вод в просвете альвеол.

Плацента также была на 72 ч помещена в 10% забуференный формалин, далее исследована (рис. 16). Размер 14×11×1 см, масса 193 г. Прикрепление пуповины парацентральное, размер 20×1 см, пуповина имеет серо-бурое прокрашивание. Оболочки серо-розового цвета, отечны, неравномерно утолщены. На плодовой поверхности очаговая отслойка оболочек, кальцинаты. На материнской поверхности крупные инфаркты, многочисленные свертки крови. Ткань плаценты уплотнена, представлена инфарктами и интраплацентарными гематомами разной степени давности.

При *микроскопическом исследовании* плаценты (рис. 26, 36, 46) в экстраплацентарных оболочках — рыхлые лимфоцитарные инфильтраты. Хориональная пластинка без значимой воспалительной инфильтрации. Ткань плаценты практически сплошь представлена инфарктами, в зоне которых определяются некротизированные зрелые и незрелые ворсины. Очагово — участки тромбоза межворсинчатого пространства, крупные гематомы.

Окончательный патологоанатомический диагноз.

Основное заболевание у недоношенного мертворожденного (срок гестации 23–24 недели, масса тела при рождении 520 г, длина 30 см).

Антенатальная гипоксия: жидкая кровь в полостях сердца и сосудах, венозное полнокровие внутренних органов, распространенные диапедезные кровоизлияния в слизистых, серозных оболочках и внутренних органах, распространенный ателектаз морфологически незрелых легких и элементы околоплодных вод в просвете альвеол. Аутолитические изменения внутренних органов. Мацерация 1-й степени.

Патология плода. Инфекционных рисков для плода и матери не выявлено. Выраженная материнская сосудистая мальперфузия.

Патология матери. НКВИ, среднетяжелое течение. Отягощенный акушерский анамнез (регрессирующие беременности). Митральная регургитация 1-й степени. Гипотиреоз.

Медицинское свидетельство о перинатальной смерти:

а) внутриутробная гипоксия, впервые отмеченная до начала родов, P20.0;

б) поражения плода и новорожденного, обусловленные другими осложнениями, связанными с отделением плаценты и кровотечением, P02.2;

в) коронавирусная инфекция у матери, U07.1.

Обсуждение

При анализе представленных случаев обращает на себя внимание анамнез пациенток: в обоих случаях в анамнезе имел место факт неразвивающейся беременности, причем во втором случае — из 5 предшествующих беременностей 3 были замершими. Оба случая произошли в третью волну эпидемического процесса. При исходной и динамической оценке состояния плодов у обеих пациенток никаких отклонений выявлено не было. Факт антенатальной гибели в первом случае был зарегистрирован на 9-й день заболевания, во втором случае — на 13-й. Обеим пациенткам с момента госпитализации проводилась профилактика ВТЭО низкомолекулярными гепаринами, согласно методическим рекомендациям [13, 14]. При исследовании плацентарной ткани и тканей плода методом ПЦР вируса SARS-CoV-2 выявлено не было в обоих случаях. На 2-е сутки после родоразрешения вирус в носоглотке пациенток методом ПЦР не определялся, что свидетельствует о его элиминации.

В обоих случаях, несмотря на различный срок гестации, в плацентах преобладали признаки выраженной материнской сосудистой мальперфузии в виде тромбоза межворсинкового пространства с массивными отложениями фибрина, крупных гематом, давность которых варьировала от 1 до 3 суток по результатам гистологического исследования, обширных многочисленных зон фибриноидной агглютинации ворсин, воспалительной реакции и инфарктов. Зачастую отмечались ворсины с выраженными дистрофическими изменениями синцитиотрофобласта, облитерацией сосудов и их тромбозом.

Подобные изменения также отражены в публикациях зарубежных авторов [15]. Menter T. et al. [16] описали обширные участки отложений фибрина субхориально и в межворсинковом пространстве, инфаркты плаценты, агглютинацию ворсинок, сужение межворсинковых пространств, увеличение количества синцитиальных узлов и наличие тромботической васкулопатии плода, кровоизлияний в пуповине. Это характеризует микроваскулопатию, являющуюся частой находкой в плаценте у женщин с SARS-CoV2, которая проявляется материнской сосудистой мальперфузией и, в меньшей степени, плодовой сосудистой мальперфузией. Неблагоприятные перинатальные исходы при НКВИ в период гестации могут быть также связаны и с децидуальной артериопатией и другими паттернами материнской сосудистой мальперфузии, нарушениями оксигенации в межворсинковом пространстве. Эти изменения могут отражать системное воспалительное состояние или состояние гиперкоагуляции, влияющее на физиологию плаценты [17].

Поскольку COVID-19 связан с усиленной воспалительной реакцией, обычно пропорциональной тяжести заболевания, которая проявляется в виде «цитокинового шторма» [18], многие исследователи сообщают о гиперкоагуляции с повышением уровня D-димера, развитии ишемических изменений во многих органах, в ряде случаев отмечены системные тромботические и микрососудистые поражения [19–21]. У больных сначала развиваются гиперкоагуляционные

нарушения: повышается содержание фибриногена и тромбина, усиливается коагуляционный потенциал крови, что проявляется в анализах снижением АПТВ, повышением уровня фибриногена; число тромбоцитов, как правило, при этом в норме, в дальнейшем происходит снижение числа тромбоцитов и уровня фибриногена, снижение коагуляционного потенциала крови, развивается коагулопатия потребления. Факторы гемостаза (фибриноген, тромбоциты, VII, V, IX, X факторы) активно потребляются на образование тромбов, которые лизируются благодаря интенсивной продукции плазминогена и антитромбина III. В крови появляются в большом количестве продукты паракоагуляции. В анализах крови наблюдается снижение тромбоцитов, фибриногена, удлинение АПТВ, протромбинового времени, повышение уровня D-димеров [22]. При анализе показателей гемостаза у обеих пациенток при поступлении не было выявлено ни повышенного фибриногена, ни снижения АПТВ; наоборот, обращает на себя внимание значительное снижение фибриногена и тромбоцитов с небольшим удлинением АПТВ у первой пациентки и АПТВ и тромбинового времени — у второй. Явных признаков синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания не было, патологический процесс носил в основном воспалительный характер, при котором вследствие воспалительной реакции на эндотоксин происходит снижение числа тромбоцитов и развивается коагулопатия потребления [22]

После родоразрешения на 4–5-е сутки отмечена нормализация всех показателей гемостаза: повышение до нормальных значений числа тромбоцитов, повышение уровня фибриногена, снижение тромбинового времени и АПТВ. По результатам исследования системы гемостаза в динамике можно заключить, что у пациенток уже при поступлении в стационар в стадии разгара заболевания определяются признаки коагулопатии потребления, которые клинически реализовались позже. Органом-мишенью в описанных случаях является плацента, в структуре которой выявлены многочисленные тромбы. Возможно, начальные признаки тромбоза уже были на этапе поступления в стационар. Антикоагулянтная терапия была назначена, но процессы тромбообразования, запущенные вследствие вирусной атаки на плацентарную ткань, прогрессировали, что в динамике привело к тотальному поражению плаценты и антенатальной гибели плодов у обеих пациенток. До реализации этого процесса (до момента антенатальной гибели) прошло 4–7 дней.

Заключение

Анализ представленных случаев позволяет предположить, что пациентки с неразвивающимися беременностями в анамнезе, заболевшие в период гестации НКВИ, являются группой риска по антенатальной гибели плода вследствие тромбоза сосудов плаценты даже при легких и среднетяжелых формах заболевания. Оба случая зарегистрированы в третью волну эпидемического процесса, когда превалировал наиболее агрессивный штамм коронавируса — дельта. Это осложнение вызвано процессами тромбообра-

зования, запущенными вследствие вирусной атаки на плацентарную ткань, и может быть зарегистрировано на поздних стадиях острого процесса, когда вирус уже элиминирован из материнского организма и стандартными методами не определяется.

Литература/References

1. Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Материнские и перинатальные исходы в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах. Проблемы репродукции. 2021; 27(2): 130-6. [Belokrinitskaya T.E., Artyumuk N.V., Filippov O.S., Frolova N.I. Maternal and perinatal outcomes during Covid-19 pandemia in Far East and Siberian federal region of Russia. Russian Journal of Human Reproduction. 2021; 27(2): 130-6. <https://dx.doi.org/10.17116/repro202127021130>. (in Russian)].
2. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Конышева О.В., Харченко Э.И. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2021; 27(3): 70-7. [Adamyan L.V., Vechorko V.I., Konysheva O.V., Kharchenko E.I. Pregnancy and COVID-19: current issues (literature review). Russian Journal of Human Reproduction. 2021; 27(3): 70-77. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/repro20212703170>.
3. Bouachba A., Alias F., Nadaud B., Massardier J., Mekki Y., Bouscambert Duchamp M. et al. Placental lesions and SARS-Cov-2 infection: diffuse placenta damage associated to poor fetal outcome. Placenta. 2021; 112: 97-104. <https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2021.07.288>.
4. Шеголев 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>.
5. Tallarek A., Urbschat C., Brito L., Stanelle-Bertram S., Krasemann S., Frascaroli G. et al. Inefficient placental virus replication and absence of neonatal cell-specific immunity upon Sars-CoV-2 infection during pregnancy. Front. Immunol. 2021; 12: 698578. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.698578>.
6. Edlow A.G., Li J.Z., Collier A.Y., Atyeo C., James K.E., Boatman A.A. et al. Assessment of maternal and neonatal SARS-CoV-2 viral load, transplacental antibody transfer, and placental pathology in pregnancies during the COVID-19 pandemic. JAMA Netw. Open. 2020; 3(12): e2030455. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30455>.
7. Schwartz D.A., Morotti D. Placental pathology of COVID-19 with and without fetal and neonatal infection: trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV-2. Viruses. 2020; 12(11): 1308. <https://dx.doi.org/10.3390/v12111308>.
8. Husen M., van der Meer L., Verdijk R., Fraaij P.L.A., van der Eijk A.A., Koopmans M.P.G. et al. Unique severe COVID-19 placental signature independent of severity of clinical maternal symptoms. Viruses. 2021; 13(8): 1670. <https://dx.doi.org/10.3390/v13081670>.
9. Jaiswal N., Puri M., Agarwal K., Singh S., Yadav R., Tiwary N., Tayal P., Vats B. COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2021; 259: 7-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.049>.
10. Шеголев А.И., Куликова Г.В., Туманова У.Н., Шмаков Р.Г., Сухих Г.Т. Морфометрические параметры ворсинок плаценты у рожениц с COVID-19. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021; 172(1): 85-9. [Shchegolev A.I., Kulikova G.V., Tumanova U.N., Shmakov R.G., Sukhikh G.T. Increased numbers of syncytial knots and high vegf expression levels in placental villi among parturient women with Covid-19 depend on the disease severity. Bul. Exp. Biol. Med. 2021; 172(1): 85-9. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.1007/s10517-021-05337-7>.
11. Шеголев А.И., Куликова Г.В., Ляпин В.М., Шмаков Р.Г., Сухих Г.Т. Количество синцитиальных узлов и экспрессия VEGF в ворсинках плаценты у роженицы с COVID-19 зависит от тяжести заболевания. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021; 171(3): 399-403. [Shchegolev A.I., Kulikova G.V., Lyapin V.M., Shmakov R.G., Sukhikh G.T. The number of syncytial knots and VEGF expression in placental villi among parturient women with COVID-19 depends on the disease severity. Bul. Exp. Biol. Med. 2021; 171(3): 399-403. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.1007/s10517-021-05236-x>.
12. Мальгина Г.Б., Башмакова Н.В., Давыденко Н.Б., Пепеляева Н.А. Опыт организации перепрофилирования федерального перинатального центра для оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией. Вестник Росздравнадзора. 2020; 4: 53-9. [Malgina G.B., Bashmakova N.V., Davydenko N.B., Pepelyaeva N.A. Experience in organizing the conversion of the Federal perinatal center to provide medical care to patients with a new coronavirus infection. Vestnik Roszdravnadzora. 2020. 4. 53-9. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.35576/2070-7940-2020-4-53-9>.
13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 4 от 05.07.2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Methodological recommendations. Organization of medical care for pregnant women, women in labor, maternity hospitals and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Version 4 from 05.07.2021. (in Russian)].
14. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 5 от 28.12.2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Methodological recommendations. Organization of medical care for pregnant women, women in labor, maternity hospitals and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Version 5 from 12/28/2021. (in Russian)].
15. Jak B., Zanirati G., Rodrigues F.V.F., Grahl M., Krimberg F., Pinzetta G. et al. Case report: placental maternal vascular malperfusion affecting late fetal development and multiorgan infection caused by SARS-CoV-2 in patient with PAI-1 4G/5G polymorphism. Front. Med. (Lausanne). 2021; 8: 624166. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.624166>.
16. 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>.
17. Elisheva D., Leena B., Sebastian O., 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>.
18. Fajgenbaum D., June C. Cytokine storm. N. Engl. J. Med. 2020; 383(23): 2255-73. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMr2026131>.
19. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin. Chem. Lab. Med. 2020. 58(7): 1131-4. <https://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>.
20. Benhamou D., Keita H., Ducloy-Bouthors A. Obstetric Anaesthesia and Critical Care Club Working Group. Coagulation changes and thromboembolic risk in COVID-19 obstetric patients. Anaesth. Crit. Care Pain Med. 2020. 39(3): 351-3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaccpm.2020.05.003>.
21. Klok F., Kruij M., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. Thromb. Res. 2020; 191: 148-50. <https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>.
22. Макацария А.Д., Григорьева К.Н., Мингалимов М.А., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Элалами И., Шкода А.С., Немировский В.Б., Блинов Д.В., Митрюк Д.В. Коронавирусная инфек-

ция (COVID-19) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020; 14(2): 123-31. [Makatsariya A.D., Grigoreva K.N., Mingalimov M.A., Bitsadze V.O., Khizroeva J.K., Tretyakova M.V., Elalamy I., Shkoda A.S., Nemirovskiy V.B., Blinov D.V., Mityuk D.V. Coronavirus disease (COVID-19) and disseminated intravascular coagulation syndrome. *Obstetrics, Gynecology and*

Reproduction. 2020; 14(2): 123-31. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17749/2313-7347.132>.

Поступила 11.02.2022

Принята в печать 06.05.2022

Received 11.02.2022

Accepted 06.05.2022

Сведения об авторах:

Мальгина Галина Борисовна, д.м.н., доцент, директор НИИ ОММ Минздрава России, galinamalgina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5500-6296>, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.

Гришкина Анастасия Александровна, к.м.н., н.с. отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, НИИ ОММ Минздрава России, xmukyc.ru@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7433-2217>, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.

Дьякова Мария Михайловна, м.н.с., НИИ ОММ Минздрава России, аспирант, +7(343)37-155-20, +7(950)550-06-52, mariaadakova40@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7911-6783>, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д.1.

Бычкова Светлана Владимировна, к.м.н., в.н.с., НИИ ОММ Минздрава России, +7(343)37-155-20, simomm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8892-7785>, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.

Чистякова Гузель Нуховна, д.м.н., профессор, руководитель научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, НИИ ОММ Минздрава России, 7@niiomm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.

Пепеляева Наталья Александровна, к.м.н., заведующая отделением, НИИ ОММ Минздрава России, pepelyaevana@niiomm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3278-2249>, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.

Мелкозерова Оксана Александровна, д.м.н., заместитель директора по научно-исследовательской работе, НИИ ОММ Минздрава России, abolmed@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.

Башмакова Надежда Васильевна, д.м.н., профессор, главный н.с., НИИ ОММ Минздрава России, bashmakovanv@niiomm.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5746-316X>, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.

Пестряева Людмила Анатольевна, к.б.н., заведующая отделением биохимических методов исследования, НИИ ОММ Минздрава России, pestryaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8281-7932620028>, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.

Авторы, ответственные за переписку: Мария Михайловна Дьякова, mariaadakova40@gmail.com; Светлана Владимировна Бычкова, simomm@mail.ru

Authors' information:

Galina B. Malgina, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Director of the Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, galinamalgina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5500-6296>, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin str., 1.

Anastasia A. Grishkina, PhD, Pathologist, Department of Immunology, Clinical Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosis, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, xmukyc.ru@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7433-2217>, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin str., 1.

Maria M. Dyakova, Junior Researcher, PhD student, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, mariaadakova40@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7911-6783>, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin str., 1.

Svetlana V. Bychkova, PhD, Leading Researcher, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, +7(343)37-155-20, simomm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8892-7785>, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin str., 1.

Guzel N. Chistyakova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Immunology, Clinical Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosis, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, 7@niiomm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin str., 1.

Natalia A. Pepelyaeva, PhD, Head of the Department, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, pepelyaevana@niiomm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3278-2249>, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin str., 1.

Oksana A. Melkozerova, Dr. Med. Sci., Deputy Director for Science, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, abolmed@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin str., 1.

Nadezhda V. Bashmakova, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Researcher, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, bashmakovanv@niiomm.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5746-316X>, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin str., 1.

Ludmila A. Pestyraeva, PhD (Bio), Head of the Department of Biochemical Research Methods, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, pestryaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3278-2249>, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin str., 1.

Corresponding authors: Maria M. Dyakova, mariaadakova40@gmail.com; Svetlana V. Bychkova, simomm@mail.ru