



COVID-19: ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ МАКРО- И МИКРОСОСУДИСТЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ПЛАЦЕНТЕ И ГЕСТАЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

К.А. Руденко , Т.Ю. Рощина, А.Л. Стенюшкина, И.Е. Зазерская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

Резюме

Цель обзора. Представить актуальные данные о морфологических, в том числе сосудистых, изменениях в плаценте пациенток с COVID-19, а также их взаимосвязи с гестационными осложнениями и перинатальными исходами.

Основные положения. Плацента является одной из возможных мишеней для коронавирусной инфекции вследствие наличия в ее клетках тропных к SARS-CoV-2 структур: трансмембранного рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 и сериновой протеазы TMPRSS2. Влияние коронавирусной инфекции на морфологию плаценты до сих пор остается спорным вопросом.

Наиболее частыми патологическими изменениями в структурах плаценты у пациенток с текущим или перенесенным COVID-19 являются признаки материнской и плодовой сосудистой мальперфузии, такие как децидуальная артериопатия с атерозом и гипертрофией сосудистой стенки, повышенное отложение фибрина и тромбообразование в межворсинковом и субхориальном пространстве, а также хориальной пластинке, ускоренное созревание ворсин с повышенным образованием синцитиальных узелков, формирование ретроплацентарных гематом и инфарктов ворсин, хорангиоз и эктазия сосудов. Отмечается выраженное ремоделирование сосудов плаценты у пациенток с COVID-19 вследствие пролиферации гладкомышечных клеток и фиброза сосудистой стенки. Кроме того, в некоторых случаях обнаруживаются признаки выраженного острого или хронического воспаления тканей плаценты.

Предполагается, что важную роль в выраженности морфологических изменений, в особенности в отношении эндотелиальной дисфункции и тромбообразования, играет степень тяжести коронавирусной инфекции, однако данная гипотеза остается противоречивой.

Патологические изменения в плаценте, в частности сосудистые нарушения, коррелируют с такими гестационными осложнениями, как преэклампсия, преждевременные роды, антенатальная гибель плода и неонатальная заболеваемость. Значимое влияние оказывают поздние штаммы SARS-CoV-2, поскольку частота неблагоприятных исходов, включая мертворождение и преждевременные роды, увеличилась с появлением вариантов вируса, вызывающих опасения, включая штамм Дельта. При этом в плаценте наблюдалась повышенная частота признаков материнской сосудистой мальперфузии.

Введено понятие плацентита коронавирусной этиологии — плацентарной патологии, обнаруживаемой в случаях мертворождения у пациенток с коронавирусной инфекцией и представляющей собой комбинацию повышенного отложения фибрина в межворсинчатом пространстве, хронического гистиоцитарного интервиллитиза и некроза трофобласта, что приводит к тотальной диффузной деструкции паренхимы плаценты, неспособности выполнять ее дыхательную функцию и, как следствие, гибели плода или неонатальным осложнениям. Обсуждается возможное благоприятное влияние низкомолекулярных гепаринов и ацетилсалициловой кислоты на сосудистые нарушения в плаценте и, соответственно, состояние плода.

Заключение. Большинство авторов сходятся во мнении о том, что наиболее частыми патологическими изменениями в плацентах пациенток с COVID-19 являются признаки материнской и плодовой сосудистой мальперфузии. Данные нарушения не являются строго специфичными и наблюдаются в том числе у пациенток с тяжелой эндотелиальной дисфункцией

и ассоциированными с ней гестационными осложнениями, такими как преэклампсия и синдром задержки развития плода. Создается впечатление, что плацента при COVID-19 является отражением системной эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции у матери. Выявленные сосудистые изменения, несомненно, отрицательно отражаются на перинатальных исходах и частоте гестационных осложнений, однако данная взаимосвязь требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: COVID-19, плацента, коронавирусная инфекция, преэклампсия, мальперфузия.

Для
цитирования

Руденко К.А., Рощина Т.Ю., Стенюшкина А.Л., Зазерская И.Е. COVID-19: взаимосвязь между макро- и микрососудистыми изменениями в плаценте и гестационными осложнениями. *Женское здоровье и репродукция*. 2024. № 3 (64). DOI: 10.31550/2712-8598-2024-3-7-ZhZiR. URL: <https://journalgynecology.ru/statyi/covid-19-vzaimosvyaz-mezhdu-makro-i-mikrososudistymi-izmeneniyami-v-placente-i-gestacionnymi-oslozhneniyami/> (дата обращения: дд.мм.гггг)

Авторы

Руденко Ксения Александровна ✉ — аспирант, старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 3534-4785. <https://orcid.org/0000-0001-8498-7938>. E-mail: rudenko_ka@almazovcentre.ru

Рощина Татьяна Юрьевна — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2169-1782>. E-mail: tanya.roshchina.69@mail.ru

Стенюшкина Анастасия Львовна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5988-7611. <https://orcid.org/0009-0007-9992-4164>. E-mail: 2026537@mail.ru

Зазерская Ирина Евгеньевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5683-6741. <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>. E-mail: zazera@mail.ru

COVID-19: RELATIONSHIP BETWEEN MACRO- AND MICROVASCULAR CHANGES IN THE PLACENTA AND PREGNANCY COMPLICATIONS

K.A. Rudenko ✉, T.Yu. Roshchina, A.L. Stenyushkina, I.E. Zazerskaya

Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratova Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341

Abstract

Aim. To present current data on morphological, including vascular, changes in the placenta of patients with COVID-19, as well as their relationship to gestational complications and perinatal outcomes.

Key points. The placenta is one of the possible targets for coronavirus infection due to the presence of SARS-CoV-2-tropic structures in its cells: the transmembrane angiotensin-converting enzyme 2 receptor and the serine protease TMPRSS2. The impact of coronavirus infection on the placental morphology is still a controversial issue.

The most common pathological changes in the placental structures in patients with current or previous COVID-19 are signs of maternal and fetal malperfusion, such as decidual arteriopathy with atherosclerosis and mural hypertrophy of vessels, increased fibrin deposition and thrombus formation in the intervillous and subchorionic space, as well as in the chorionic plate, accelerated villous maturation with increased formation of syncytial knots, the formation of retroplacental hematomas and villous infarctions, chorangiosis and vascular ectasia. Significant placental vascular remodeling

has been observed in COVID-19 patients due to smooth muscle cell proliferation and mural fibrosis. In addition, in some cases, signs of severe acute or chronic inflammation of placental tissues have been detected.

It is assumed that the severity of coronavirus infection plays an important role in the severity of placental morphological changes, especially with regard to endothelial dysfunction and clottage, but this hypothesis remains controversial.

Placental abnormalities, particularly vascular, are associated with pregnancy complications such as preeclampsia, preterm birth, antenatal death and neonatal morbidity. Late SARS-CoV-2 strains have a significant impact, as the adverse outcomes, including stillbirth and preterm birth, have increased with the emergence of variants of concern, including the Delta strain. At the same time, an increased incidence of maternal vascular malperfusion has been observed in the placenta.

The concept of coronavirus placentitis is introduced — a placental pathology detected in cases of stillbirth in patients with coronavirus infection that represents a combination of increased fibrin deposition in the intervillous space, chronic histiocytic intervillitis and trophoblast necrosis, which leads to total diffuse destruction of the placental parenchyma, inability to perform its respiratory function and, as a consequence, fetal death or neonatal complications. The possible beneficial effect of low molecular weight heparins and acetylsalicylic acid on vascular disorders in the placenta and, accordingly, the fetal condition is discussed.

Conclusion. Most authors agree that the most common pathological changes in the placentas of patients with COVID-19 are signs of maternal and fetal malperfusion. These disorders are not strictly specific and are observed in patients with severe endothelial dysfunction and associated gestational complications, such as preeclampsia and fetal growth restriction. It seems that the placenta in COVID-19 is a reflection of mother's systemic endothelial dysfunction and microcirculation disorders. It is no question that the identified vascular changes negatively affect perinatal outcomes and the incidence of pregnancy complications, but this association requires further study.

Key words: COVID-19, placenta, coronavirus disease, preeclampsia, malperfusion.

Введение

Плацента является важнейшим связующим звеном между матерью и плодом, поэтому вопрос о влиянии SARS-CoV-2 на ее морфофункциональное состояние крайне актуален. Коронавирусная инфекция COVID-19 ассоциирована с такими неблагоприятными осложнениями и исходами беременности, как преэклампсия, преждевременные роды [1], антенатальная гибель плода, а также с повышенным риском материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [2]. Кроме того, беременные женщины подвержены более высокому риску тяжелого течения COVID-19 и наблюдения в палате интенсивной терапии [3]. Эти данные диктуют необходимость понимания воздействия SARS-CoV-2 на плаценту, ведь она является своеобразным «черным ящиком» при беременности [4], отражающим состояние матери и плода — примером могут служить обнаруживаемые при преэклампсии признаки материнской сосудистой мальперфузии.

Предполагаемый механизм воздействия COVID-19 на структуры плаценты

Плацента является одной из возможных мишеней для коронавирусной инфекции [5] вследствие наличия в ее клетках тропных к SARS-CoV-2 структур: трансмембранного рецептора ангио-

тензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) [6] и сериновой протеазы TMPRSS2, обеспечивающей праймирование спайк-белка и слияние вирусной мембраны и человеческой клетки [7]. Экспрессия медиаторов SARS-CoV-2 обнаружена в синцитиотрофобласте, ворсинчатом цитотрофобласте, вневорсинчатом трофобласте, эндотелии, гладкомышечных клетках сосудов ворсин, а также децидуальной и амниотической оболочках [8]. Повышенная экспрессия АПФ-2 в первом триместре обнаруживается в синцитиотрофобласте, в то время как во втором и третьем — во вневорсинчатом трофобласте [6, 9].

Помимо АПФ-2 и TMPRSS2, к плацентарным рецепторам и факторам, ассоциированным с SARS-CoV-2 и широко экспрессирующимся различными структурами плаценты, относятся белок базигин (CD147), дипептидилпептидаза-4 (DPP4/CD26), внутриклеточная протеаза катепсин B/L (CTL B/L), сериновая протеаза фурилин, интерферон-индуцированный трансмембранный белок (IFITM1-3) и антиген лимфоцитов 6E, которые могут как повышать, так и снижать восприимчивость плаценты к SARS-CoV-2 в зависимости от срока гестации на момент инфицирования [9]. Наличие рецепторов, тропных к SARS-CoV-2, протеаз и белков, управляющих вирусным патогенезом, предрасполагает плаценту к инфицированию SARS-CoV-2 в любом триместре. Предполагается как прямое воздействие SARS-CoV-2 путем инфицирования синцитиотрофобласта, так и системное влияние вследствие эндотелиальной дисфункции у матери [9].

Основной структурной защитной единицей фетоплацентарного комплекса от вирусного инфицирования благодаря своей уникальной структуре и пограничному положению между кровеносными системами матери и плода является синцитиотрофобласт [5, 10]. Его чувствительность к патогенному инфицированию особенно высока на ранних и поздних сроках гестации при высокой вирусной нагрузке и наличии сопутствующей патологии у матери [10]. Предполагается, что в плаценте существуют защитные механизмы от коронавирусной инфекции, обеспечиваемые некоторыми рецепторами или сигнальными путями. Одним из них является FASL, который защищает плод от цитолитического действия активированных материнских FAS⁺ лимфоцитов в межворсинчатом пространстве и плацентарном ложе. Специфический апоптоз материнских FAS⁺ Т-лимфоцитов, индуцированный FASL на границе между матерью и плодом, считается одним из важных механизмов иммунной толерантности и обнаруживается в том числе при COVID-19 [11].

Помимо цитопатического действия вируса имеют значение гиперкоагуляционные нарушения и эндотелиальная дисфункция вследствие системного влияния SARS-CoV-2, в том числе посредством дисрегуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, с формированием микротромбов, инфарктов ворсин, тромбообразованием в межворсинчатом пространстве [5, 9].

Морфологические изменения в плаценте при COVID-19 и гестационные осложнения

Влияние коронавирусной инфекции на морфологию плаценты до сих пор остается спорным вопросом. Наиболее частыми патологическими изменениями в структурах плаценты у пациенток с текущим или перенесенным COVID-19 являются признаки материнской и плодовой сосудистой мальперфузии [12–20]. К индикаторам материнской сосудистой недостаточности при COVID-19 относятся децидуальная артериопатия с атерозом и гипертрофией сосудистой стенки, повышенное отложение фибрина и тромбообразование в межворсинчатом и субхориальном пространстве, ускоренное созревание ворсин с повышенным образованием синцитиальных узелков, признаки дистальной гипоплазии ворсинок, формирование ретроплацентарных гематом и инфарктов ворсин. Плодовые сосудистые нарушения проявляются в виде хорангиоза, тромбоза хориальной пластинки, аваскулярных ворсин, интрамурального отложения фибрина и эктазии сосудов. Кроме того, в некоторых случаях обнаруживаются признаки выраженного острого хориоамнионита и васкулита пуповины, а также хронического воспаления в виде гистиоцитарного интервиллезита и виллита [9, 12, 16, 21].

Следует отметить, что часть плацент, инфицированных SARS-CoV-2, демонстрирует значимые морфологические изменения, в то время как

структура других соответствует структуре плацент от неинфицированных матерей. В 2021 году опубликован метаанализ J.T. Suhren и соавт., которые отметили отсутствие каких-либо специфических и патогномоничных морфологических изменений в плацентарных структурах после перенесенного COVID-19 на любом сроке гестации, поскольку частота сосудистых и воспалительных изменений была сопоставима с группой контроля [22]. Те же данные были получены другими исследователями, хотя ограничивающим фактором может служить преобладание в представленной когорте пациенток с легкой формой коронавирусной инфекции в третьем триместре [23].

Вероятно, в данном случае роль играет именно степень тяжести COVID-19 [24], однако и эта гипотеза оказывается противоречивой. Так, в одном исследовании не были обнаружены различия во влиянии бессимптомной и симптомной форм COVID-19 на сосудистые нарушения в плаценте даже при стратификации по триместрам [25]. В свою очередь, на основании проведенного в НМИЦ им. В.А. Алмазова анализа серии случаев сложилось представление о возможном повреждении фетоплацентарного комплекса у беременных, перенесших SARS-CoV-2 на ранних сроках гестации независимо от тяжести течения заболевания [26], что подтверждается и другими исследованиями [27].

При этом, по данным некоторых авторов, степень тяжести течения COVID-19 коррелирует с нарушением эндотелиальной функции и рисками тромбоза. Так, было обнаружено, что в эндотелии децидуальной оболочки и ворсинах плаценты повышена экспрессия фактора Виллебранда, в особенности при тяжелом течении инфекции, кроме того, снижена экспрессия клаудина-5 и VE-кадгерина, причем такие изменения наблюдались исключительно при тяжелой форме COVID-19 [28]. По данным гистологического исследования плацент при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции также чаще обнаруживаются тромбозы, инфаркты и ремоделирование сосудистой стенки, что подтверждает отрицательное влияние COVID-19 на сосуды плаценты [28]. Кроме того, у пациенток, нуждающихся в респираторной поддержке, при морфологическом исследовании плаценты частота обнаружения некроза ворсинчатого трофобласта была значительно выше [29]. При макроскопическом исследовании выявлено снижение массы плацент пациенток с перенесенной тяжелой коронавирусной инфекцией по сравнению с группой контроля [30].

Однако все гистологические находки в плацентах пациенток с COVID-19 требуют проведения корреляции с перинатальными исходами, и в данном вопросе исследователи также не пришли к единому мнению. К примеру, в работе N. Jaiswal и соавт. показано отсутствие неблагоприятного влияния повреждения плаценты на клинические исходы беременности [18], в то время как, по данным M. Carbonnel и соавт., наоборот, обнаружена большая распространенность акушерских осложнений у пациенток с коронавирусной инфекцией,

в особенности с текущим COVID-19, которая не коррелирует с частотой обнаружения признаков плацентарной мальперфузии [31]. R. Garg и соавт. сообщают об отсутствии влияния материнских и плодовых сосудистых нарушений вследствие SARS-CoV-2 на материнские исходы, в то время как фетальная мальперфузия плаценты ассоциирована с повышенной частотой дистресса плода [21]. В свою очередь, T.I. Bobei и соавт., обнаружив существенные материнские сосудистые нарушения в плацентах пациенток с COVID-19, установили значимую корреляцию между наличием децидуальной артериопатии и частотой интубации беременных, а также межворсинчатых тромбов и необходимостью проведения оксигенотерапии [20]. В другом исследовании [32] в пуповине плаценты у пациенток с коронавирусной инфекцией были обнаружены гипертрофия сосудистой стенки, эндотелит и сужение просвета, а в плацентах — отложение фибрина, аваскулярные ворсинки, тромбообразование и меконимальные макрофаги; при этом установлена повышенная частота поступления в отделение интенсивной терапии как матери, так и новорожденного, что авторы связывают с изменениями в плаценте, вызванными SARS-CoV-2.

В исследовании R.C. Boelig и соавт. [33] в группе пациенток с COVID-19 чаще выявлялись признаки материнской сосудистой мальперфузии по данным гистологического исследования и была выше частота преждевременных родов по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что 19 из 52 пациенток с COVID-19 принимали ацетилсалициловую кислоту, и в данной подгруппе частота материнских сосудистых нарушений была ниже, но впоследствии оказалась статистически незначимой (42,5% против 63,6%; $p = 0,13$).

В отношении применения препаратов низкомолекулярных гепаринов (НМГ) при беременности, осложненной коронавирусной инфекцией, были получены следующие данные: фетальные сосудистые нарушения встречались значительно чаще в группе пациенток без НМГ и при перенесенном COVID-19 во втором триместре, в то время как периворсинчатое отложение фибрина больше регистрировалось при инфекции в первом триместре [34]. Таким образом, срок гестации оказал влияние на повреждение трофобласта и последующие морфологические изменения в плаценте, при этом наименьшие плодовые сосудистые нарушения отмечались в группе пациенток с COVID-19 в третьем триместре беременности, а использование НМГ снижало частоту фетальной мальперфузии. Авторы указывают, что сложно дать объяснение положительному влиянию НМГ на возникновение описанных нарушений, особенно учитывая тот факт, что эти препараты не проникают через плацентарный барьер. Однако вероятным механизмом могут быть антитромботические и противовоспалительные свойства НМГ в сосудах матери, что приводит к улучшению кровообращения, отражающемуся на функции и структуре плаценты. Эта гипотеза подтверждается полученными данными о более высокой частоте материнских сосудистых нарушений в плацентах пациенток без НМГ по сравнению

с получавшими НМГ, хотя эти данные и не были статистически значимыми. Следует отметить, что в данное исследование были включены пациентки только с бессимптомной или среднетяжелой формой COVID-19, кроме того, во время его проведения преобладал Альфа-вариант вируса.

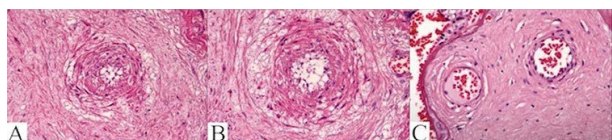
Продолжая искать патофизиологические механизмы повреждения плаценты при COVID-19, M.A. Bachnas и соавт. установили, что в плацентах пациенток, чья беременность осложнилась среднетяжелым или тяжелым COVID-19, в том числе в сочетании с тяжелой преэклампсией, обнаруживается значительно более сильное повреждение по апоптотическим (в большей степени), пироптотическим и некротическим путям, о чем свидетельствует высокая экспрессия каспазы-3, каспазы-1 и фактора некроза опухоли-альфа в плаценте, что, в свою очередь, связано с крайним ухудшением функции плаценты, приводящим к увеличению перинатальной смертности и другим осложнениям [35]. Полученные данные подтвердили неблагоприятные перинатальные исходы беременностей, осложненных как преэклампсией, так и COVID-19, при этом следует отметить, что наиболее тяжелое поражение плаценты и неблагоприятные исходы наблюдались в группе пациенток с COVID-19 и преэклампсией.

Было выдвинуто предположение, что такие противоречивые данные могут быть связаны с разными временными промежутками, в которые осуществлялись исследования, что впоследствии привело к формированию гипотезы о более значимом влиянии поздних штаммов SARS-CoV-2, таких как Омикрон и Дельта, на морфологию плаценты [24]. Данное предположение впоследствии нашло свое подтверждение в исследовании E.D. Shanes и соавт. [4], в котором было обнаружено, что частота неблагоприятных исходов, включая мертворождение и преждевременные роды, увеличилась с появлением вариантов вируса, вызывающих опасения, включая штамм Дельта. При этом после заражения SARS-CoV-2 значительно чаще наблюдались признаки материнской сосудистой мальперфузии, в том числе децидуальная артериопатия, и самые высокие показатели отмечались во время преобладания штамма Дельта, в меньшей степени — в период штамма Омикрон.

Как было описано ранее, в плацентах пациенток с коронавирусной инфекцией часто обнаруживаются признаки децидуальной артериопатии. По опубликованным данным А.И. Щеголева и соавт., у пациенток с COVID-19 выявлено уменьшение степени васкуляризации ворсин плаценты, что свидетельствует о нарушении кровообращения и плацентарной гипоксии, являясь возможным фактором неблагоприятных неонатальных исходов [36]. В исследовании O. Şahin и соавт. в сосудах плацент пациенток, бессимптомно перенесших COVID-19 в третьем триместре, в 83,3% случаев обнаруживалась гипертрофия сосудистой стенки (рис. 1), риск которой положительно коррелировал с уровнем С-реактивного белка, однако при этом коронавирусная инфекция не оказала существенного влияния на течение беременности или неонатальные исходы [37].

Рисунок 1

А, В — микроскопическое изображение (увеличение: $\times 400$), демонстрирующее гипертрофию сосудистой стенки в ворсинах плацент пациенток с COVID-19; С — неизмененные сосуды в ворсинах плаценты пациентки из группы контроля [37]



О ремоделировании сосудов плаценты у пациенток с COVID-19 сообщают и другие авторы [38], обнаружив во всех исследуемых случаях утолщение сосудистой стенки в 2 раза и окклюзию просвета с его уменьшением в 5 раз. По данным гистологического исследования с окраской по Массону, а также иммуногистохимического исследования с использованием антител к альфа-актину гладких мышц и калиевым каналам Kv11.1, причиной сосудистого ремоделирования являлись пролиферация гладкомышечных клеток и фиброз сосудистой стенки. Ожидалось, что сужение просвета плацентарной артерии приведет к изменению кровотока между матерью и плодом, однако в данном исследовании, несмотря на возникновение тяжелого ремоделирования сосудов плаценты, COVID-19 не оказал существенного влияния на здоровье новорожденных.

Особый интерес представляет еще недостаточно освещенный вопрос о состоянии микроциркуляторного русла плацент беременных с коронавирусной инфекцией COVID-19. В одной из публикаций были представлены результаты патологоанатомического исследования плаценты пациентки, родоразрешенной на сроке 40 недель, с текущей коронавирусной инфекцией. Макроскопически выявлена гипотрофия плаценты, при микроскопии на себя обращало внимание нарушение архитектуры микроциркуляторного русла в виде искаженной, аберрантной васкуляризации с мультифокальным инвагинационным ангиогенезом, с потерей иерархии сосудов, слепыми сегментами сосудов и неправильным диаметром [39].

Аntenатальная гибель плода является одним из грозных осложнений коронавирусной инфекции у беременных женщин. Клинико-морфологический анализ серии из 64 случаев антенатальной гибели плода и 4 случаев неонатальной смерти показал, что во всех 68 плацентах наблюдалось повышенное отложение фибрина и обширный некроз ворсинчатого трофобласта, а также хронический гистиоцитарный интервиллозит [40], что было охарактеризовано как плацентит коронавирусной этиологии. Описан случай гибели плода на сроке 13 недель беременности у матери, перенесшей COVID-19 в 8 недель [17], однако на момент обнаружения отсутствия сердцебиения у плода мазок

на SARS-CoV-2 из зева матери был отрицательным. У плода имелись признаки водянки, при этом в плаценте (клетках цитотрофобласта и синцитиотрофобласта) и амниотической жидкости был идентифицирован SARS-CoV-2. Обнаруживалось массивное отложение фибрина вокруг ворсинок и в децидуальной оболочке, а также обширная лейкоцитарная инфильтрация, свидетельствовавшая о воспалительном процессе.

Описаны и другие случаи антенатальной гибели плода вследствие плацентита, при которых в тканях плода ПЦР на SARS-CoV-2 была отрицательной [41, 42]. Плацентарная патология, обнаруживаемая в случаях мертворождения у пациенток с коронавирусной инфекцией, чаще всего представляет собой комбинацию повышенного отложения фибрина в межворсинчатом пространстве, хронического гистиоцитарного интервиллозита и некроза трофобласта, что в совокупности получило название плацентита SARS-CoV-2 (рис. 2) [43].

По мере прогрессирования плацентита SARS-CoV-2 возникает все более тяжелая ишемия паренхимы плаценты, при которой массивное отложение фибрина и некроз трофобласта препятствуют материнской перфузии в межворсинчатом пространстве, что ведет к прогрессирующему разрушению ткани и плодовой мальперфузии, делая плаценту неспособной выполнять дыхательную функцию и приводя к ишемической гибели плода или неонатальным осложнениям. Предполагается, что плацентит SARS-CoV-2 развивается вследствие эпизода виремии на любом сроке беременности. Интересно, что данный механизм гибели плода вследствие непосредственно плацентарной гипоксии не характерен для внутриутробных инфекций, при которых его органы обычно поражаются напрямую [40].

Обсуждается вопрос отдаленных осложнений коронавирусной инфекции у детей, рожденных от матерей с перенесенным COVID-19. До пандемии было обнаружено, что внутриутробная гипоксия,

Рисунок 2

Макроскопический вид плаценты в разрезе при плацентите SARS-CoV-2: массивное межворсинчатое отложение фибрина, занимающее большую часть паренхимы плаценты [43]



наряду с синдромом задержки развития плода, ассоциирована с долгосрочными сердечно-сосудистыми последствиями для детей [44], что позволило J. Mullins и соавт. [45] выдвинуть гипотезу об аналогичном влиянии плацентарной инфекции вследствие COVID-19 и индуцируемой ей ишемии, поскольку гестационные осложнения в виде гипоксии и синдрома задержки роста плода также характерны для коронавирусной инфекции.

Заключение

Большинство авторов сходятся во мнении о том, что наиболее частыми патологическими измене-

ниями в плацентах пациенток с COVID-19 являются признаки материнской и плодовой сосудистой мальперфузии. Данные изменения не являются строго специфичными и наблюдаются в том числе у пациенток с тяжелой эндотелиальной дисфункцией и ассоциированными с ней гестационными осложнениями, такими как преэклампсия и синдром задержки развития плода. Создается впечатление о том, что плацента при COVID-19 является отражением системной эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции у матери.

Выявленные сосудистые изменения, несомненно, отрицательно отражаются на перинатальных исходах и частоте гестационных осложнений, однако данная взаимосвязь требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Papageorgiou A.T., Deruelle P., Gunier R.B., Rauch S. et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021;225(3):289.e1–17. DOI:10.1016/j.ajog.2021.05.014
2. Chmielewska B., Barratt I., Townsend R., Kalafat E. et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health.* 2021;9(6):e759–72. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00079-6
3. Overton E.E., Goffman D., Friedman A.M. The epidemiology of COVID-19 in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2021;65(1):110–22. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000674
4. Shanes E.D., Miller E.S., Otero S., Ebbott R. et al. Placental pathology after SARS-CoV-2 infection in the pre-variant of concern, Alpha / Gamma, Delta, or Omicron eras. *Int. J. Surg. Pathol.* 2023;31(4):387–97. DOI: 10.1177/10668969221102534
5. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией. *Акушерство и гинекология.* 2020;12:44–52. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N. Placental lesions in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;12:44–52. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2020.12.44-52
6. Celewicz A., Celewicz M., Michalczyk M., Woźniakowska-Gondek P. et al. SARS CoV-2 infection as a risk factor of preeclampsia and pre-term birth. An interplay between viral infection, pregnancy-specific immune shift and endothelial dysfunction may lead to negative pregnancy outcomes. *Ann. Med.* 2023;55(1):2197289. DOI: 10.1080/07853890.2023.2197289
7. Sayad B., Mohseni Afshar Z., Mansouri F., Salimi M. et al. Pregnancy, preeclampsia, and COVID-19: susceptibility and mechanisms: a review study. *Int. J. Fertil. Steril.* 2022;16(2):64–9. DOI: 10.22074/IJFS.2022.539768
8. Tossetta G., Fantone S., Delli Muti N., Balercia G. et al. Preeclampsia and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review. *J. Hypertens.* 2022;40(9):1629–38. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003213
9. Gesaka S.R., Obimbo M.M., Wanyoro A. Coronavirus disease 2019 and the placenta: a literature review. *Placenta.* 2022;126:209–23. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.07.007
10. Kreis N.N., Ritter A., Louwen F., Yuan J. A. Message from the human placenta: structural and immunomodulatory defense against SARS-CoV-2. *Cells.* 2020;9(8):1777. DOI: 10.3390/cells9081777
11. Otçu S., Özgökçe Ç. Evaluation of FAS and eNOS expression in COVID-19 placenta: histopathological and immunohistochemical study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2023;27(4):1681–8. DOI: 10.26355/eurrev_202302_31411
12. Motwani R., Deshmukh V., Kumar A., Kumari C. et al. Pathological involvement of placenta in COVID-19: a systematic review. *Infez. Med.* 2022;30(2):157–67. DOI: 10.53854/liim-3002-1
13. Sharps M.C., Hayes D.J.L., Lee S., Zou Z. et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta.* 2020;101:13–29. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.08.018
14. Di Girolamo R., Khalil A., Alameddine S., D'Angelo E. et al. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2021;3(6):100468. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100468
15. Patberg E.T., Adams T., Rekawek P., Vahanian S.A. et al. Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021;224(4):382.e1–18. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.020
16. Gao L., Ren J., Xu L., Ke X. et al. Placental pathology of the third trimester pregnant women from COVID-19. *Diagn. Pathol.* 2021;16(1):8. DOI: 10.1186/s13000-021-01067-6
17. Shende P., Gaikwad P., Gandhewar M., Ukey P. et al. Persistence of SARS-CoV-2 in the first trimester placenta leading to transplacental transmission and fetal demise from an asymptomatic mother. *Hum. Reprod.* 2021;36(4):899–906. DOI: 10.1093/humrep/deaa367
18. Jaiswal N., Puri M., Agarwal K., Singh S. et al. COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021;259:7–11. DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.01.049
19. Baergen R.N., Heller D.S. Placental pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2020;23(3):177–80. DOI: 10.1177/1093526620925569
20. Bobei T.I., Sima R.M., Gorecki G.P., Poenaru M.O. et al. Placenta, the key witness of COVID-19 infection in premature births. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(10):2323. DOI: 10.3390/diagnostics12102323
21. Garg R., Agarwal R., Yadav D., Singh S. et al. Histopathological changes in placenta of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) infection and maternal and perinatal outcome in COVID-19. *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2023;73(1):44–50. DOI: 10.1007/s13224-022-01666-3
22. Suhren J.T., Meinardus A., Hussein K., Schaumann N. Meta-analysis on COVID-19-pregnancy-related placental pathologies shows no specific pattern. *Placenta.* 2022;117:72–7. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.10.010
23. Corbetta-Rastelli C.M., Altendahl M., Gasper C., Goldstein J.D. et al. Analysis of placental pathology after COVID-19 by timing and severity of infection. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2023;5(7):100981. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2023.100981

24. Carvajal J., Casanello P., Toso A., Farías M. et al. Functional consequences of SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetoplacental unit, and neonate. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2023;1869(1):166582. DOI: 10.1016/j.bbdis.2022.166582
25. Ramey-Collier K., Craig A.M., Hall A., Weaver K.E. et al. Symptomatic versus asymptomatic COVID-19: does it impact placental vasculopathy? *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):9460–2. DOI: 10.1080/14767058.2022.2041597
26. Зазерская И.Е., Годзоева А.О., Рощина Т.Ю., Беляева О.А. и др. Инфекция COVID-19 при беременности: гистопатология плаценты и перинатальные исходы. Анализ серии случаев. *Акушерство и гинекология.* 2022;3: 156–64. Zazerskaya I.E., Godzoeva A.O., Roshchina T.Yu., Belyaeva O.A. et al. COVID-19 infection in pregnancy: placental histopathology and perinatal outcomes. Case series analysis. *Obstetrics and Gynecology.* 2022;3:156–64. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2022.3.156-164
27. Pilarska I., Bizon M., Sawicki W. Influence of COVID-19 infection on placental function. *Ginekol. Pol.* 2023;94(1): 79–83. DOI: 10.5603/GP.a2022.0139
28. Flores-Pliego A., Miranda J., Vega-Torreblanca S., Valdespino-Vázquez Y. et al. Molecular insights into the thrombotic and microvascular injury in placental endothelium of women with mild or severe COVID-19. *Cells.* 2021;10(2):364. DOI: 10.3390/cells10020364
29. Meyer J.A., Roman A.S., Limaye M., Grossman T.B. et al. Association of SARS-CoV-2 placental histopathology findings with maternal-fetal comorbidities and severity of COVID-19 hypoxia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022; 35(25):8412–8. DOI: 10.1080/14767058.2021.1977791
30. Radan A.P., Baud D., Favre G., Papadia A. et al. Low placental weight and altered metabolic scaling after severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 infection during pregnancy: a prospective multicentric study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022;28(5):718–22. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.02.003
31. Carbonnel M., Daclin C., Tourne M., Roux E. et al. Impact of COVID-19 on subclinical placental thrombosis and maternal thrombotic factors. *J. Clin. Med.* 2022;11(14): 4067. DOI: 10.3390/jcm11144067
32. Al-Rawaf S.A., Mousa E.T., Kareem N.M. Correlation between pregnancy outcome and placental pathology in COVID-19 pregnant women. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2022;2022:8061112. DOI: 10.1155/2022/8061112
33. Boelig R.C., Aghai Z.H., Chaudhury S., Kazan A.S. et al. Impact of COVID-19 disease and COVID-19 vaccination on maternal or fetal inflammatory response, placental pathology, and perinatal outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;227(4):652–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.05.049
34. Dagelic A., Stefanovic V., Resic Karara J., Kuzmic Prusac I. et al. Does COVID-19 infection acquired in different pregnancy trimester influence placental pathology? *J. Perinat. Med.* 2022;51(5):607–13. DOI: 10.1515/jpm-2022-0452
35. Bachnas M.A., Putri A.O., Rahmi E., Pranabakti R.A. et al. Placental damage comparison between preeclampsia with COVID-19, COVID-19, and preeclampsia: analysis of caspase-3, caspase-1, and TNF-alpha expression *AJOG Glob. Rep.* 2023;3(3):100234. DOI: 10.1016/j.xagr.2023.100234
36. Щеголев А.И., Куликова Г.В., Туманова У.Н., Шмаков Р.Г. и др. Морфометрическая характеристика ворсин плаценты рожениц с COVID-19. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2021;172(7): 102–7. Shchegolev A.I., Kulikova G.V., Tumanova U.N., Shmakov R.G. et al. Morphometric parameters of placental villi in parturient women with COVID-19. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2021;172(7):102–7. (in Russian). DOI: 10.47056/0365-9615-2021-172-7-102-107
37. Şahin O., Altay A.Y., Aydın E., Bağcı H. et al. Effect of asymptomatic COVID-19 infection on the placenta in the third trimester of pregnancy: a prospective case-control study. *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2022;19(3):178–86. DOI: 10.4274/tjod.galenos.2022.94984
38. Gychka S.G., Brelidze T.I., Kuchyn I.L., Savchuk T.V. et al. Placental vascular remodeling in pregnant women with COVID-19. *PLoS One.* 2022;17(7):e0268591. DOI:10.1371/journal.pone.0268591
39. Ackermann M., Jonigk D.D. Microvascular placental alterations in maternal COVID-19. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226(1):135–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.06.098
40. Schwartz D.A., Avvad-Portari E., Babál P., Baldewijns M. et al. Placental tissue destruction and insufficiency from COVID-19 causes stillbirth and neonatal death from hypoxic-ischemic injury. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2022;146(6):660–76. DOI: 10.5858/arpa.2022-0029-SA
41. Bewley D.J., Lee J., Popescu O., Oviedo A. SARS-CoV-2 Placental infection in an unvaccinated mother resulting in fetal demise. *Cureus.* 2021;13(12):e20833. DOI: 10.7759/cureus.20833
42. Watkins J.C., Torous V.F., Roberts, D.J. Defining severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Placentitis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2021;145(11):1341–9. DOI: 10.5858/arpa.2021-0246-SA
43. Schwartz D.A., Mulkey S.B., Roberts D.J. SARS-CoV-2 placentitis, stillbirth, and maternal COVID-19 vaccination: clinical-pathologic correlations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023;228(3):261–9. DOI:10.1016/j.ajog.2022.10.001
44. Hutter D., Kingdom J., Jaeggi E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review. *Int. J. Pediatr.* 2010;2010:401323. DOI: 10.1155/2010/401323
45. Mullins J., Bewley D.J., Oviedo A. COVID-19 and placental infection: are fetal survivors at risk of long-term cardiovascular complications? *Cureus.* 2023;15(4):e38077. DOI: 10.7759/cureus.38077



Статья на
journalgynecology.ru



URL:

<https://journalgynecology.ru/statyi/covid-19-vzaimosvyaz-mezhdu-makro-i-mikrososudistymi-izmeneniyami-v-placente-i-gestacionnymi-oslozhneniyami/>