

Т.В. Савчук 

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЛАЦЕНТИ ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ ХВОРОБІ (COVID-19) У ВАГІТНИХ У ДРУГОМУ ТА ТРЕТЬОМУ ТРИМЕСТРАХ ГЕСТАЦІЇ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
бульв. Т. Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна
Bogomolets National medical university
T. Shevchenko blvd, 13, Kyiv, 01601, Ukraine
e-mail: t.savchuk@ntmu.ua

Цитування: *Медичні перспективи*. 2024. Т. 29, № 4. С. 84-94

Cited: *Medicni perspektivi*. 2024;29(4):84-94

Ключові слова: плацента, COVID-19, SARS-CoV-2, вагітність, ворсини хоріона

Key words: placenta, COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, chorionic villi

Реферат. Патоморфологічні зміни плаценти при коронавірусній хворобі (COVID-19) у вагітних у другому та третьому триместрах гестації. Савчук Т.В. Незважаючи на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби у вагітних, COVID-19 лишається фактором ризику щодо перинатальних втрат. Метою дослідження було визначити патоморфологічні зміни плаценти при COVID-19 у вагітних у другому та третьому триместрах гестації при народженні живого плода та при антенатальній асфіксії плода. Досліджувалися плаценти при COVID-19 у вагітних: при народженні живого плода ($n=122$; група I), при антенатальній асфіксії плода ($n=27$; група II) та групи порівняння ($n=40$). Застосовувалися макроскопічний, мікроскопічний, імуногістохімічний, морфометричний та статистичний методи дослідження. Підгрупи: I.1 ($n=49$) – COVID-19 у матері на 19-34 тижні гестації та I.2 ($n=34$) – на 35-40 тижні. Плаценти при антенатальній асфіксії плода залежно від тривалості постковідного інтервалу (проміжок часу від діагностування COVID-19 до пологів) були розподілені на підгрупи – II.1 ($n=8$) та II.2 ($n=19$). У підгрупі II.1 постковідний проміжок був 5-17 тижнів; у II.2 – 1-4 тижні. Переважно в гострому періоді хвороби в плацентах спостерігалися стази, тромбози, крововиливи, плацентит – 100% (95%ДІ: 94,5%-100%). Збільшення кількості синцитіальних вузликів виявили в підгрупі – I.2: 12,7 [11; 14] проти 5,8 [5; 7] у контрольній групі, $p<0,0001$. Спостерігалось зменшення кількості термінальних ворсин у підгрупах I.1 та II.1 – 16,3 [10; 25]; 10,3 [8; 12] відповідно; $p<0,0001$, проти 25,4 [20; 30] у групі порівняння. Усі спостереження при COVID-19 у матері супроводжувалися набряком строми термінальних ворсин хоріона, що призводило до зменшення відсотка судин у термінальних ворсинах: у підгрупі I.2 – 29,4 [25,6; 34,2]; II.1 – 16,5 [10,34; 24,37] та II.2 – 14,71 [10,1; 19,4] проти – 67,6 [58,78; 73,7] у групі порівняння; $p<0,0001$. Проліферативні зміни в стінці артеріол з подальшим артеріолосклерозом виключно в підгрупах I.1 та II.1 – 28,6% (95%ДІ: 16,6%-42,3%) та 100% (95%ДІ: 78,6%-100%) відповідно. Патоморфологічні зміни плаценти при COVID-19 у вагітних зумовлені терміном інфікування та зміною фаз запального процесу зі збільшенням тривалості постковідного інтервалу – ексудації (плацентит, набряк ворсин хоріона), проліферації з подальшим фіброзом. Фактори порушення перфузії в плаценті в гострому періоді COVID-19 – набряк строми ворсин, зменшення просвіту капілярів термінальних ворсин хоріона та міжворсинчастого простору. Компенсаторні механізми зрілої плаценти: поява великої кількості синцитіальних містків для збільшення міжворсинчастого простору та вогнищевість запальних проявів. Артеріолосклероз, облітерація міжворсинчастого простору, гіпоплазія термінальних ворсин, спричинена ураженням коронавірусом SARS-CoV-2, стовбурових та напівстовбурових ворсин при COVID-19 у другому триместрі вагітності є механізмом розвитку хронічної плацентарної недостатності та фактором ризику внутрішньоутробної гіпоксії плода.

Abstract. Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women in the second and third trimesters of pregnancy. Savchuk T.V. Despite the severity of the course of COVID-19 in pregnant women, COVID-19 remains a risk factor for perinatal losses. The aim of the study was to determine the pathomorphological changes in the placenta in pregnant women with COVID-19 during the second and third trimesters of gestation in cases of live birth and antenatal fetal asphyxia. Placentas of pregnant women with COVID-19 were examined: in cases of live birth ($n=122$; Group I), in cases of antenatal fetal asphyxia ($n=27$; Group II), and in a comparison group ($n=40$). Macroscopic, microscopic, immunohistochemical, morphometric, and statistical

methods were used. Subgroups: I.1 (n=49) – COVID-19 in the mother at 19-34 weeks of gestation and I.2 (n=34) – at 35-40 weeks. Placentas in antenatal fetal asphyxia, depending on the duration of the post-COVID interval (the time interval from the diagnosis of COVID-19 to delivery), were divided into subgroups – II.1 (n=8) and II.2 (n=19). In subgroup II.1, the post-COVID interval was 5-17 weeks; in II.2 – 1-4 weeks. In the acute phase of the disease, placentas predominantly showed congestion, thrombosis, hemorrhages, and placentitis – 100% (95% CI: 94.5%-100%). An increase in the number of syncytial nodules was found in subgroup I.2: 12.7 [11; 14] compared to 5.8 [5; 7] in the control group, $p < 0.0001$. A decrease in the number of terminal villi was observed in subgroups I.1 and II.1 – 16.3 [10; 25]; 10.3 [8; 12] respectively; $p < 0.0001$, compared to 25.4 [20; 30] in the comparison group. All cases of COVID-19 in the mother were accompanied by edema of the stromal tissue of the terminal villi of the chorion, which led to a decrease in the percentage of blood vessels in the terminal villi: in subgroup I.2 – 29.4 [25.6; 34.2]; II.1 – 16.5 [10.34; 24.37], and II.2 – 14.71 [10.1; 19.4] compared to 67.6 [58.78; 73.7] in the comparison group; $p < 0.0001$. Proliferative changes in the wall of arterioles with subsequent arteriosclerosis were observed exclusively in subgroups I.1 and II.1 – 28.6% (95% CI: 16.6%-42.3%) and 100% (95% CI: 78.6%-100%) respectively. Pathomorphological changes in the placenta in COVID-19 during pregnancy are associated with the timing of infection and the phases of the inflammatory process, with an increase in the duration of the post-COVID interval – exudation (placentitis, edema of chorionic villi), proliferation followed by fibrosis. Factors that disrupt placental perfusion in the acute phase of COVID-19 include edema of the villous stroma, narrowing of the capillary lumen in the terminal chorionic villi, and the intervillous space. Compensatory mechanisms of the mature placenta include the appearance of a large number of syncytial bridges to increase the intervillous space and focal inflammation. Arteriosclerosis, obliteration of the intervillous space, and hypoplasia of the terminal villi caused by SARS-CoV-2 damage to stem and semi-stem villi during COVID-19 in the second trimester of pregnancy are mechanisms of chronic placental insufficiency and a risk factor for intrauterine fetal hypoxia.

Плацента є органом, що структурно змінюється з терміном вагітності та виконує захисну функцію плода, ендокринну та метаболічну [1]. Морфологія доношеної плаценти складається з котиледонів – структурних і функціональних одиниць плаценти, що вміщують розгалуження однієї стовбурової ворсини на зрілі проміжні та термінальні ворсини хоріона [2]. Достатня кількість термінальних ворсин, їх адекватна васкуляризація, стан міжворсинчастого простору забезпечує задовільний стан плода [3, 4]. Патоморфологічні зміни плаценти впливають на плацентарну перфузію, яка зменшується зі збільшенням терміну вагітності, при прееклампсії, інфекційних хворобах (COVID-19) [5, 6].

Збудник нової коронавірусної інфекції (COVID-19) – SARS-CoV-2 зв'язується з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту II типу (ACE2), що наявний у клітинах багатьох органів [6, 7]. Захисні механізми плаценти, а саме – зниження рівня активності та концентрації протеїну ACE2, утруднюють вертикальну передачу вірусу [8]. Проте описано випадки внутрішньоутробного інфікування плода та формування плацентарної недостатності, спричиненої COVID-19 у вагітних [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]. Дією коронавірусу SARS-CoV-2 зумовлений некроз клітин (піроптоз) з активацією макрофагів, нейтрофілів, тромбоцитів та порушенням мікроциркуляції зі зміною реологічних властивостей крові, та подальшим ремоделюванням судин та ворсинчастого хоріона [17,

18]. Морфологічні прояви в плаценті в гострому періоді хвороби описані у вигляді стазів, тромбозів, запалення [4, 9]. Визначення патоморфологічних змін у плаценті, що є причиною антенатальної загибелі плода та компенсаторних механізмів плаценти, що забезпечують народження ПЛР-негативних немовлят у жінок з COVID-19 під час вагітності, спонукало нас до проведення дослідження.

Мета дослідження – визначити патоморфологічні зміни плаценти при COVID-19 у вагітних у другому та третьому триместрах гестації при народженні живого плода та при антенатальній асфіксії плода.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліджувалися плаценти при COVID-19 у вагітних: при народженні живого плода (n=122; група I) та при антенатальній асфіксії плода (n=27; група II). Матеріал був набраний у відділенні патологічної анатомії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України за період 2020-2022 роки. Робота проведена з дотриманням біоетичних норм, що регламентовані Гельсінською декларацією прав людини (1964 рік), Конвенцією Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 рік), а також чинним законодавством України. Дослідження схвалені комісією з питань біоетичної експертизи Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (протокол №144 від 29.03.2021 р). COVID-19 у вагітних підтверджувався позитивним ПЛР-тестом (визначення РНК SARS-CoV-2).

Залежно від терміну захворювання жінки були розподілені на підгрупи: I.1 (n=49) – COVID-19 на 19-34 тижні гестації та I.2 (n=34) – на 35-40 тижні. ПЛР-тест у живих новонароджених виявився негативним у 45 немовлят підгрупи I.1 та в 100% підгрупи I.2. Плаценти при антенатальній асфіксії плода залежно від тривалості постковідного інтервалу (проміжок часу від діагностування COVID-19 до пологів) були розподілені на підгрупи – II.1 (n=8) та II.2 (n=19). У підгрупі II.1 постковідний проміжок був 5-17 тижнів та у II.2 – 1-4 тижні. Для порівняння даних використовувалися плаценти при фізіологічних пологах (n=40) за 2018 р. Застосовувалися макроскопічний, органометричний, мікроскопічний, морфометричний та статистичний методи дослідження. Зрізи фарбувалися гістологічними барвниками: гематоксиліном та еозином (ГЕ) та імуногістохімічно з використанням моноклональних антитіл проти CD34 – ендотеліальний маркер. Для визначення кількісних відмінностей термінальних ворсин (капіляри, строма) та міжворсинчастого простору в графічному редакторі Microsoft Paint додатково зафарбовували досліджувані гістологічні структури в колір, який відрізнявся від кольорів гістологічного забарвлення структур на фото (капіляри – у чорний, фон – у зелений колір) з подальшим завантаженням архівних фото (×400, ×600) у форматі JPEG на ONLINE JPG TOOLS (onlinejpgtools.com/find-dominant-jpg-colors) з визначенням відсотка кольору забарвлення. Відсоток кольору є відсотком площі досліджуваної структури у фото. Кількість термінальних ворсин та синцитіальних вузликів обчислювали через мікроскоп в одному полі зору при збільшенні 400.

Статистичний аналіз результатів виконували з використанням пакета програм Statistica 8.0 (StatSoft, USA), серійний номер STA862D175437Q та MedStat серійний номер 85684586. Для статистичної обробки даних застосовували методи варіаційної статистики. Для множинного порівняння між групами середніх значень використовували непараметричний Kruskal–Wallis test [19]. Кількісні дані наведені у форматі середнє арифметичне ± помилка середнього арифметичного ($M \pm m$), а рангові – у форматі медіана з нижнім та верхнім квантилями ($Me [Q1; Q3]$). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами вивчалися патоморфологічні зміни плаценти живого плода (I група) та плаценти

при антенатальній асфіксії плода (II група), матері яких хворіли на COVID-19 під час вагітності. Були виділені підгрупи залежно від терміну захворювання жінки: I.1 – COVID-19 на 19-34 тижні (n=49) та I.2 – на 35-40 тижні (n=34). Підгрупи II.1 (n=8) та II.2 (n=19) формувалися з урахуванням тривалості постковідного інтервалу, який у підгрупі II.1 був 5-17 тижнів та у II.2 – 1-4 тижні. Перебіг коронавірусної хвороби в I групі визначався в 40 вагітних як легкий, у 37 – середньотяжкий, та тяжкий стан з двобічною полісегментарною пневмонією діагностовано в 6 жінок. Незважаючи на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби, у 57 спостереженнях діти народилися з високими балами за шкалою Апгар – 71,2%. 19 новонароджених були оцінені в 7-8 балів (23,7%); 6-7 балів було в 4 випадках (5%), також одне спостереження – 3-4 бали. У II групі перебіг коронавірусної хвороби в 9 вагітних визначали як легкий, середньотяжкий – у 13 випадках, та тяжкий стан з пневмонією діагностовано в 5 жінок, при цьому антенатальна загибель відбулася в гострому періоді хвороби у вагітної. Достовірної різниці між клінічними проявами COVID-19 або тяжкістю перебігу хвороби у вагітної та морфологічними змінами плаценти між групами виявлено не було, що також відмічалось іншими авторами [3, 10].

Термін вагітності на момент пологів у підгрупах I.1 та I.2 становив 39,2 [34, 42] та 39,6 [35, 41] відповідно (табл.), проти II.1 – 35 [30, 41] та II.2 – 31,7 [27, 38]. Проте достовірної різниці не було виявлено як між основними групами, так і між групою порівняння – 39,2 [37, 40]; $p=0,1$. Є свідчення авторів про пролонгування вагітності в жінок, що перехворіли на COVID-19. У наших спостереженнях у 5 випадках підгрупи I.1 пологи трапилися на 42 тижні та в 4 підгрупи I.2 – на 41 тижні гестації.

Достовірно відрізнялася маса (г) плацент між I групою та підгрупою II.1; $p < 0,0001$; причому між підгрупами I.1, I.2 – 539,9 [350, 720]; 545,4 [320, 750] відповідно, та контрольною групою – 536,6 [400, 950] статистично значущих відмінностей не виявлялося. У підгрупі II.1 маса була 386,6 [250, 580] та в II.2 – 297 [210, 500]; $p=0,07$. Зменшення маси в II групі пояснювалося меншою тривалістю вагітності (медіана 35) у II.1 та (медіана 31,7) у II.2, особливо при тяжкому перебігу з пневмонією гострої COVID-19 у вагітної (рис. 1).

**Патоморфологічні зміни плаценти живих немовлят
та при антенатальній асфіксії плода при COVID-19 у матері**

Морфологічні ознаки		COVID-19, група				Контроль (n=40)
		живонародження (група I)		антенатальна асфіксія (група II)		
		I.1. (n=49)	I.2 (n=34)	II.1 (n=8)	II.2 (n=19)	
Термін вагітності		39,2 [34, 42]	39,6 [35, 41]	35[30, 41]	31,7 [27, 38]	39,2 [37, 40]
Плацентит	Хоріоамніоніт	n=45 91,8% (95%ДІ: 82,4%-97,9%)*	n=33 97,1% (95%ДІ: 88,4%-100%)	n=2 25% (95%ДІ: 1,1%- 65,4%)	n=19 100% (95%ДІ: 90,5%-100%)	
	Інтервідузіт	n=4 8,2% (95%ДІ: 2,2%-17,6%)	n=8 23,5% (95%ДІ: 10,6%-39,6%)	n=0 0,0% (95%ДІ: 1,1%-65,4%)	n=19 100% (95%ДІ: 90,5%-100%)	
	Базальний децидуїт	n=48 98% (95%ДІ: 92%-100%)	n=34 100% (95%ДІ: 94,5%-100%)	n=6 33,3% (95%ДІ: 12,9%-57,8%)	n=19 100% (95%ДІ: 90,5%-100%)	
Стази, тромбози, крововиливи		n=45 91,8% (95%ДІ: 82,4%-97,9%)*	n=34 100% (95%ДІ: 94,5%-100%)*	n=5 62,5% (95%ДІ: 22,5%-94,3%)*	n=18 94,7% (95%ДІ: 79,3%-100%)*	
Інфаркти		n=48 98% (95%ДІ: 92%-100%)*	n=12 35,3% (95%ДІ: 19,8%-52,5%)	n=8 100% (95%ДІ: 78,6%-100%)*	n=8 42,1% (95%ДІ: 20,1%-65,9%)	-
Проліферація м'язового шару артеріол стовбурових ворсин		n=33 67,3% (95%ДІ: 53,3%-79,9%)*	n=28 82,4% (95%ДІ: 67,4%-93,4%)*	n=6 33,3% (95%ДІ: 12,9%-57,8%)	n=8 42,1% (95%ДІ: 20,1%-65,9%)	-
Артеріосклероз		n=14 28,6% (95%ДІ: 16,6%-42,3%)*	n=0 0% (95%ДІ: 0,0%-5,5%)	n=8 100% (95%ДІ: 78,6%-100%)*	n=0 0% (95%ДІ: 0,0%-9,5%);	-
Кількість термінальних ворсин ¹		16,3 [10; 25] *	25,7 [21; 29]	10,3 [8; 12] *	5,1 [3; 8] *	25,4 [20; 30]
Звуження просвіту капілярів термінальних ворсин, відсоток капілярів		n=48 98% (95%ДІ: 92%-100%) 45,2 [40,9; 48,3]*	n=32 94,1% (95%ДІ: 83,4%-99,5%); 29,4 [25,6; 34,2] *	n=8 100% (95%ДІ: 78,6%-100%); 16,5 [10,34; 24,37]*	n=19 100% (95%ДІ: 90,5%-100%); 14,71 [10,1; 19,4]*	n=0 0% (95%ДІ: 0,0%-4,7%); 67,6 [58,78; 73,7]
Набряк стромі термінальних ворсин, відсоток стромі		n=48 98% (95%ДІ: 92%-100%); 51,5 [47,3; 58,9]*	n=32 94,1% (95%ДІ: 83,4%-99,5%); 72,6 [65,8; 78,7]*	n=8 100% (95%ДІ: 78,6%-100%); 83,47 [75,62; 89,65]*	n=19 100% (95%ДІ: 90,5%-100%); 85,24 [80,5; 89,87]*	n=0 0% (95%ДІ: 0,0%-4,7%); 32,3 [26,2; 39,6]
Синцитіальні вузлики ¹		4,3 [3; 6]	12,7 [11; 14]*	1,77 [1; 3]	3,5 [2; 5]	5,8 [5; 7]
Міжворсинчастий простір		38,5 [23; 62,3]*	26,2 [20,7; 33,8]*	49,3 [44,4; 55,2]	21,3 [16,4; 26,4]*	44,7 [40,5; 49,6]

Примітки: ¹ – кількість досліджуваних структур в одному полі зору при збільшенні мікроскопа 400; *p<0,01 (Kruskal-Wallis test).

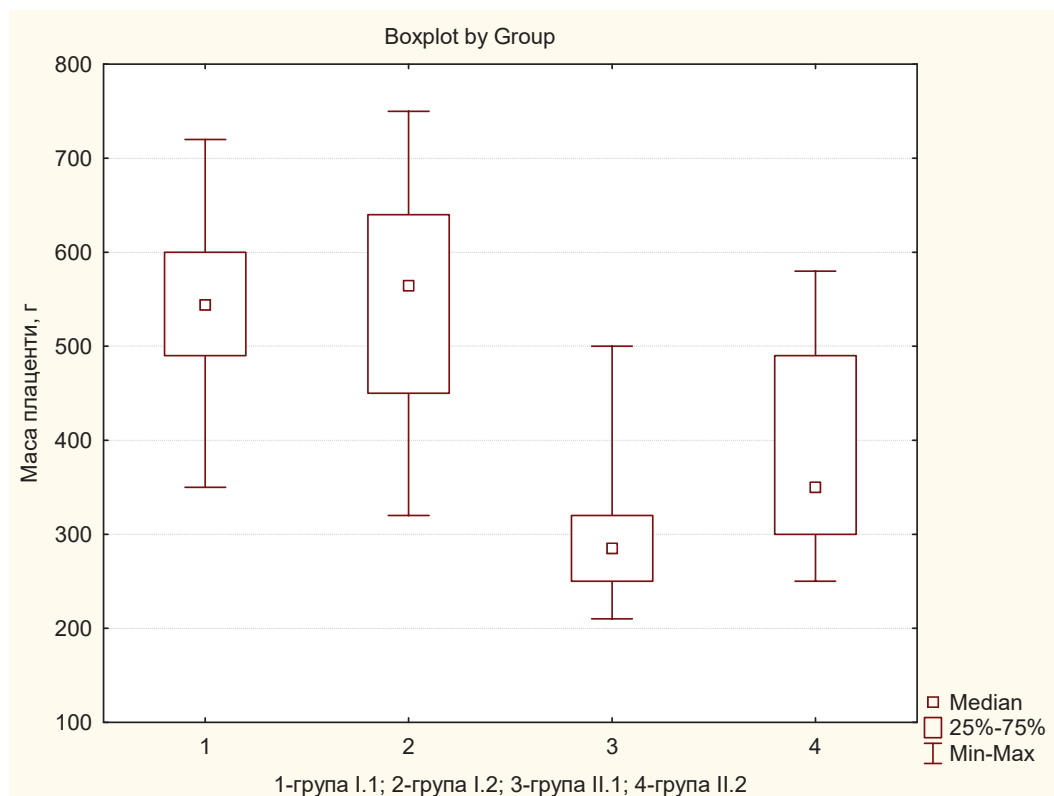


Рис. 1. Зіставлення маси (г) плаценти при коронавірусній хворобі (COVID-19) у вагітних у випадках народження живого плода та при антенатальній асфіксії

При макроскопічному дослідженні плацент в основних групах виявлялися виражені дисциркуляторні розлади: повнокров'я (рис. 2.А); вогнищеві крововиливи у вигляді темно-вишневих згортків крові в численних кістах-порожнинах (рис. 2.В, Г, Д) або дифузні, що просочували всю товщу органа, – геморагічний інфаркт плаценти (рис. 2.Е) та відшарування з гематомами на материнській поверхні. Подібні зміни характеризували плаценти переважно в гострому періоді COVID-19, ступінь розладів кровообігу поступово зменшувалася зі збільшенням тривалості постковідного інтервалу. Плаценти II.2 підгрупи відрізнялися від I групи в'ялою консистенцією, тьмяним виглядом, блідістю на розрізі (рис. 2.Д). Плаценти підгрупи II.1 характеризувалися щільною консистенцією зі строкатістю на розрізі, пов'язаною з численними інфарктами та крововиливами (рис. 2.Б, Г). Наявні зміни відмічалися при збільшенні тривалості постковідного інтервалу.

При мікроскопічному дослідженні основних груп плацент у судинах ворсин хоріона стази, тромбози, крововиливи спостерігалися переважно в гострому періоді хвороби (табл.), як у I групі – 100% (95%ДІ: 94,5%-100%), так і в II – 94,7% (95%ДІ: 79,3%-100%) проти підгрупи I.1 – 91,8% (95%ДІ: 82,4%-97,9%) та II.1 – 62,5%

(95%ДІ: 22,5%-94,3%). Порушення мікроциркуляції пов'язано з активацією ендотелію вірусом SARS-CoV-2 [20], що пояснює виникнення тромбозів судин саме в гострому періоді хвороби. При збільшенні тривалості постковідного інтервалу відмічалися: облітерація міжворсинчастого простору фібриноїдом, який оточував ворсини хоріона; формування інфарктів у підгрупах I.1. та II.1: 98% (95%ДІ: 2%-100%) та 100% (95%ДІ: 78,6%-100%) відповідно, проти 35,3% (95%ДІ: 19,8%-52,5%) в I.2 та в 42,1% (95%ДІ: 20,1%-65,9%) підгрупи II.2. Утворення фібриноїду пов'язують з підвищенням проникності клітинних мембран [20]. Збільшення кількості фібриноїду призводить до зменшення міжворсинчастого простору. Міжворсинчастий простір (рис. 3) у нормі являє собою звивисті канали між ворсинками хоріона, при зменшенні просвіту яких порушується перфузія (рис. 3.Б), що є однією з причин внутрішньоутробної гіпоксії плода [3, 8].

За свідченнями науковців, компенсаторний механізм збільшення просвіту міжворсинчастих каналів полягав у збільшенні кількості синцитіальних вузликів, які виконують механічну, підтримувальну функції в місцях близько розташованих термінальних ворсин [3, 4, 21]. За даними інших авторів, однією з ознак

материнської мальперфузії є збільшення кількості синцитіальних вузликів [22]. У наших спостереженнях: найбільшу кількість синцитіальних вузликів, що утворювали численні містки між термінальними ворсинами, виявили в підгрупі І.2 – 12,7 [11; 14] проти 5,8 [5; 7] у контрольній групі, $p < 0,0001$ (рис. 3.Б; рис. 4.А.1). Підгрупи ІІ.1 та ІІ.2 характеризувалися зменшенням

кількості синцитіальних вузликів: 1,77 [1; 3]; 3,5 [2; 5] відповідно. Подібні зміни пояснювалися збільшенням відсотка міжворсинчатого простору в підгрупі ІІ.1 – 49,3 [44,4; 55,2], спричиненого зменшенням кількості термінальних ворсин хоріона (рис. 3.В; рис. 4.Г.1), чим зумовлювалося зниження перфузії в цьому випадку.

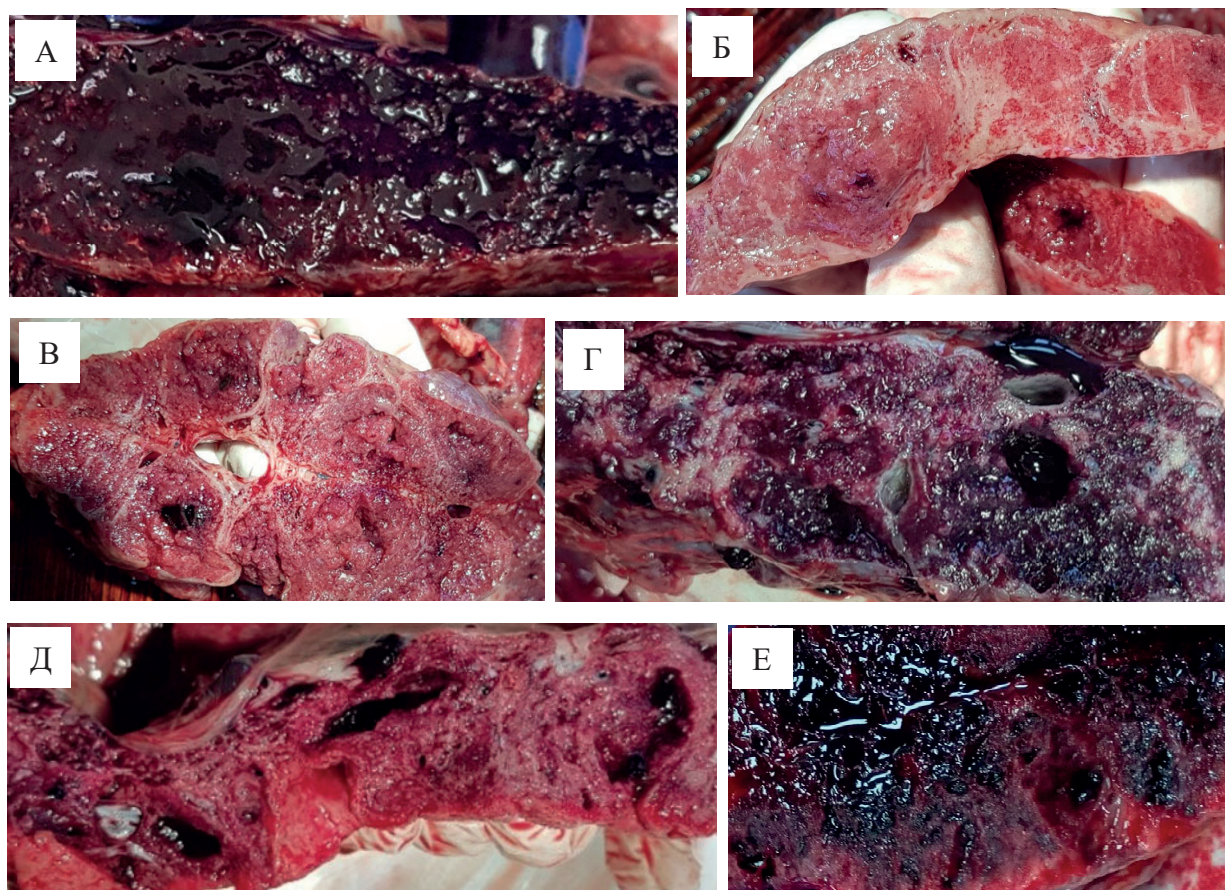


Рис. 2. Патоморфологічні зміни плаценти при COVID-19 у вагітних.

Вигляд на розрізі. А, Б, В, Г – плаценти живих плодів 39-40 тижня гестації.

А – повнокров'я (з анамнезу: дистрес плода, 6-7 б. за Апгар; COVID-19 у пологах у матері, тяжкий перебіг з пневмонією). Б, В – білі та червоні інфаркти (з анамнезу: новонароджений 7-8 б. за Апгар на 41 тижні гестації; легкий перебіг хвороби у вагітної на 31-32 тижні; без температури, болі в суглобах, втрата нюху, смаку). Г – інфаркти, повнокров'я (дані анамнезу: дитина 7-8 б. за Апгар; COVID-19 на 34-35 тижні у матері, перебіг середньотяжкий).

Д – пологи на 35-36 тижні гестації. COVID-19 у вагітної на 31-32 тижні, середньотяжкий перебіг.

Е – геморагічний інфаркт; пологи на 30-31 тижні гестації. COVID-19 у вагітної, на 29-30 тижні, легкий перебіг

Коронавірус SARS-CoV-2 при COVID-19 у другому триместрі вагітності спричиняв ураження стовбурових та зрілих проміжних ворсин, що є основою хоріона в цьому періоді гестації та слугують джерелом росту для термінальних ворсин [2, 21]. Саме з цим пов'язано зменшення кількості термінальних ворсин у підгрупах І.1 та у ІІ.1 – 16,3 [10; 25]; 10,3 [8; 12] відповідно; $p < 0,0001$, проти

25,4 [20; 30] у групі порівняння (рис. 3 А, Б). Таким чином, COVID-19 у цих випадках був причиною гіпоплазії термінальних ворсин хоріона. Зменшена кількість термінальних ворсин у підгрупі ІІ.2 – 5,1 [3; 8] пояснювалася більш раннім терміном вагітності – 31,7 [27; 38]. Для незрілої плаценти зменшена кількість термінальних ворсин є нормою, коли відбувається лише формування останніх.

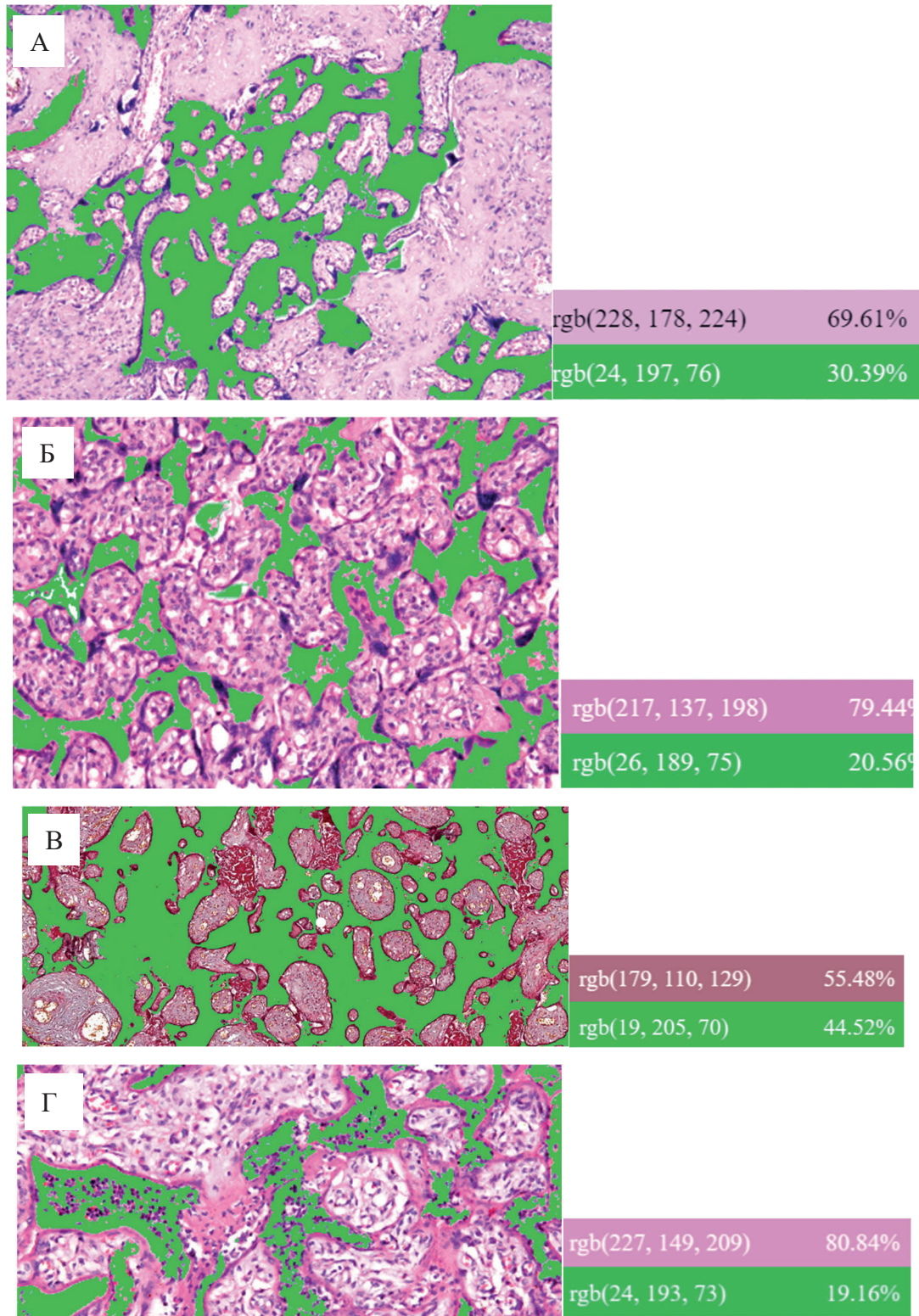


Рис. 3. Кількісне визначення структурних змін плаценти (міжворсинчастого простору) при COVID-19 у вагітних у різних групах: зафарбований у Microsoft Paint міжворсинчастий простір у колір, який відрізняється від кольору гістологічного забарвлення структур на фото (зелений) та визначення відсотків ворсин хоріона та міжворсинчастого простору в програмі ONLINE JPG TOOLS. А – підгрупа І.1. Б – підгрупа І.2. В – підгрупа ІІ.1. Г – підгрупа ІІ.2. А, Г, ×100. В, Д, ×200

Прояв фази ексудації запального процесу в основних групах – наявність плацентиту. Інтен-

сивність та поширеність запальних змін переважала в гострому періоді хвороби: в підгрупі І.2 –

хоріоамніоніт – 97,1% (95%ДІ: 88,4%-100%); інтервілузит – 23,5% (95%ДІ: 10,6%-39,6%), базальний децидуїт – 100% (95%ДІ: 94,5%-100%) та в П.2 – 100% (95%ДІ: 90,5%-100%). Зі збільшенням постковідного інтервалу ступінь запальних проявів зменшувалася при незначному зменшенні їх кількості – у підгрупі І.1: хоріоамніоніт – 98% (95%ДІ: 2%-100%), базальний децидуїт – 98% (95%ДІ: 2%-100%) та інтервілузит – 23,5% (95%ДІ: 10,6%-39,6%). У підгрупі П.1 кількість проявів базального децидуїту та хоріоамніоніту зменшувалася та становила 33,3% (95%ДІ: 12,9%-57,8%) та 25% (95%ДІ: 1,1%-65,4%) відповідно. Наші результати збігаються з даними інших дослідників, які спостерігали прояви плацентиту лише у чверті випадків при COVID-19 на пізній стадії гестації в матері [22]. Превалювання проявів базального децидуїту та субхоріального інтервілузиту над запаленням амніотичних оболонок свідчило про вертикальний шлях інфікування. Дифузний інтервілузит, що виявлявся в гострому періоді COVID-19 у випадку антенатальної асфіксії, та локальність подібних змін у підгрупі І.2 підтверджували свідчення авторів про структурну неспроможність незрілої плаценти локалізувати запалення [20]. Дифузний інтервілузит у підгрупі П.2 та інфаркти в І.1 спричиняли зменшення відсотка міжворсинчастого простору: 21,3 [16,4; 26,4], $p=0,0005$; та 38,5 [23; 62,3] проти групи порівняння – 44,7 [40,5; 49,6] (рис. 3.Г; рис. 4.В.1). Крім того, при інтервілузиті термінальні ворсини були оконтуровані фібриноїдом, такі ворсини виключалися з плацентарного кровообігу. Морфологічно це проявлялося численними інфарктами, а клінічно – проявами плацентарної недостатності (рис. 3.Г). При народженні живого плода відмічався наявний компенсаторний механізм для збільшення простору між ворсинами для відновлення току материнської крові – формування великої кількості синцитіальних вузликів між ворсинами, оконтурованими фібриноїдом. Зменшення відсотка міжворсинчастого простору було пов'язано з набряком строми сформованих (кількість не відрізнялася від групи порівняння та становила 25,7 [21; 29]) термінальних ворсин хоріона в підгрупі І.2 – 26,2 [20,7; 33,8] (рис. 3.Б; рис. 4.А.1). Усі спостереження при COVID-19 у матері супроводжувалися набряком строми термінальних ворсин хоріона (рис. 4.1).

Відсоток строми в підгрупі І.2 становив 72,6 [65,8; 78,7]; у П.1 – 83,47 [75,62; 89,65] та у П.2 – 85,24 [80,5; 89,87] проти – 32,3 [26,2; 39,6] у групі порівняння; $p<0,0001$. Набряк строми призводив

до зменшення відсотка судин у термінальних ворсинах, який був у підгрупі І.2 – 29,4 [25,6; 34,2]; П.1 – 16,5 [10,34; 24,37] та П.2 – 14,71 [10,1; 19,4] проти – 67,6 [58,78; 73,7] у групі порівняння; $p<0,0001$ (рис. 4.2-4.4). Відмічалось, що зі збільшенням постковідного інтервалу у випадку народження живого доношеного плода набряк ворсин поступово зменшувався, відсоток строми ворсини становив 51,5 [47,3; 58,9], що призводило до відновлення просвіту судин, відсоток останніх – 45,2 [40,9; 48,3] (рис. 4.Б).

Цікавим є факт, що при наявності плацентиту в підгрупі І.2. та ознаках мальперфузії (збільшення кількості синцитіальних вузликів, зменшення відсотка міжворсинчастого простору, набряк строми ворсин, зменшення відсотка судин) новонароджені мали негативний ПЛР-тест. Отримані результати можуть свідчити проти вертикальної передачі SARS-CoV-2 при COVID-19 у матері на пізній стадії гестації, що пов'язано з бар'єрною функцією зрілої плаценти та збігаються з даними інших авторів [23].

Ураження ендотелію артеріол у відповідь викликало проліферативні зміни в стінці артеріол стовбурових та напівстовбурових ворсин хоріона зі звуженням їхнього просвіту (підгрупа І.2 – 82,4% (95%ДІ: 67,4%-93,4% та 42,1% (95%ДІ: 20,1%-65,9%) у П.2) з подальшим артеріолосклерозом, що проявлявся виключно в підгрупах І.1 та П.1. – 28,6% (95%ДІ: 16,6%-42,3%) та 100% (95%ДІ: 78,6%-100%) відповідно. За свідченнями дослідників, речовини, що продукуються активованими ендотеліоцитами, надходять субендотеліально та впливають на гладком'язові клітини та фібробласти [20]. Це підтверджується свідченнями науковців про проліферативні зміни в м'язовому шарі артеріол стовбурових та напівстовбурових ворсин хоріона з подальшим фіброзом [18]. Зі збільшенням тривалості постковідного інтервалу зменшувалися прояви проліферативних змін, що підтверджувалося змінами в підгрупах І.1 – 67,3% (95%ДІ: 53,3%-79,9%) та П.1 – 33,3% (95%ДІ: 12,9%-57,8%), відмічалось компенсаторне розширення просвіту судин. Ремодування судинної стінки при COVID-19 також відмічали й інші дослідники [18]. Артеріолосклероз у підгрупі П.1 був причиною хронічної плацентарної недостатності та антенатальної загибелі плода. Таким чином, у цій групі виявлялося превалювання процесів фіброзування над ексудативними змінами, що пояснювалося зміною фаз запалення.

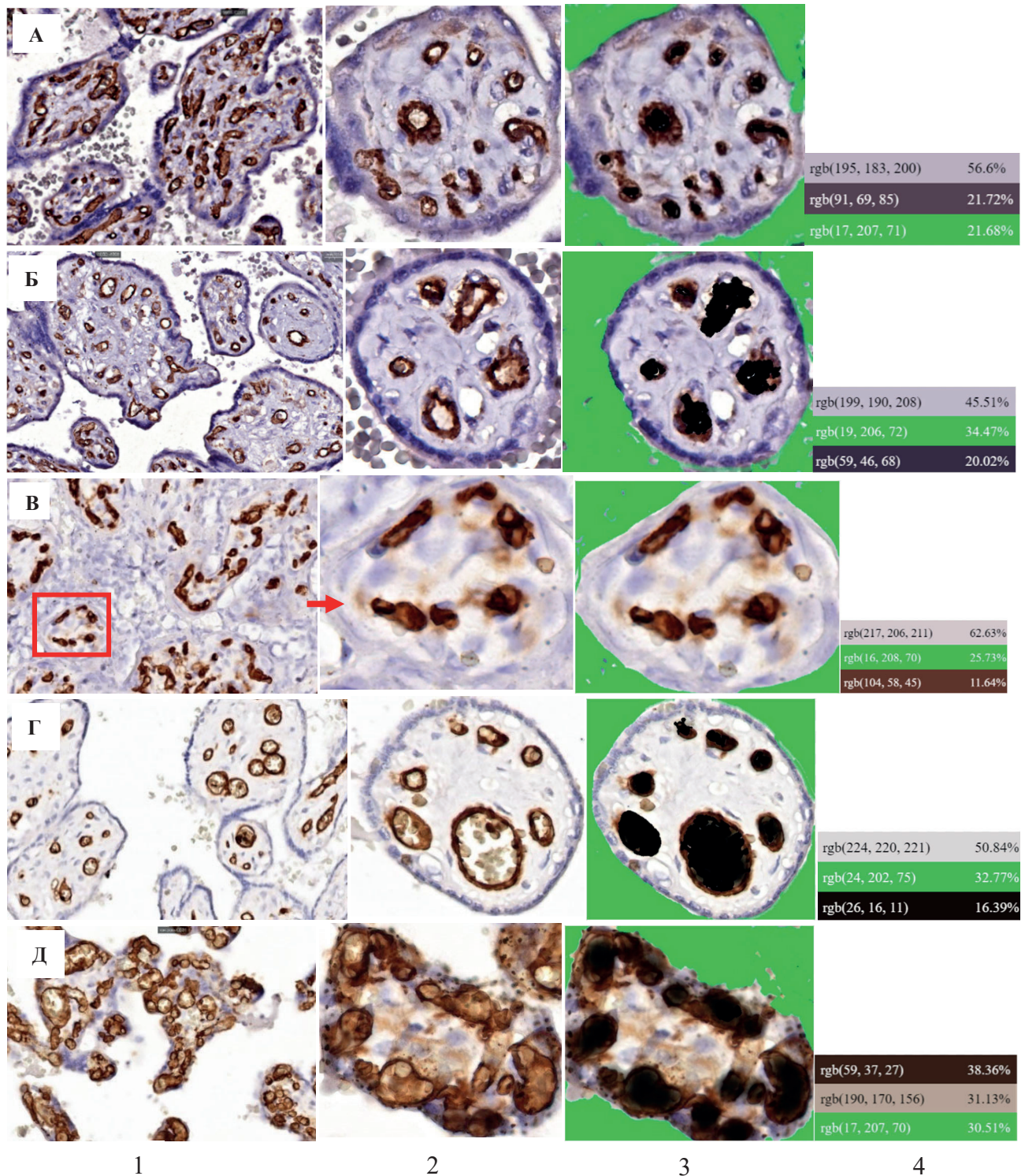


Рис. 4. Мікроскопічні зміни плацент при COVID-19 – 1 (А, Б, В, Г) та в групі порівняння – Д.1,×400.

Кількісне визначення відсотків судин та строми в гістологічному зрізі термінальної ворсини при COVID-19 у вагітної та в нормі: 2 (А-Д) – термінальні ворсини, експресія моноклональних антитіл проти CD34 в ендотелії артеріол ворсин хоріона,×600. 2 (А-Г) при COVID-19; Д. 2 – у групі порівняння.

3 (А-Д) – у графічному редакторі Microsoft Paint зафарбований просвіт судин та фон оточення ворсини в кольори, що відрізнялися від кольорів гістологічного забарвлення структур (строми ворсин) на фото (чорний та зелений). 4 (А-Д) – визначення відсотків судин (чорний колір) та строми (сірий колір), фон (зелений колір) у програмі ONLINE JPG TOOLS

ВИСНОВКИ

1. Патоморфологічні зміни плаценти при COVID-19 у вагітних зумовлені терміном інфікування та зміною фаз запального процесу зі збільшенням тривалості постковідного інтервалу – ексудації (плацентит, набряк ворсин хоріона), проліферації з подальшим фіброзом.

2. Фактори порушення перфузії в плаценті в гострому періоді COVID-19 – набряк строми ворсин, зменшення просвіту капілярів термінальних ворсин хоріона та міжворсинчастого простору. Компенсаторні механізми зрілої плаценти: поява великої кількості синцитіальних містків для збільшення міжворсинчастого простору та вогнище-вість запальних проявів.

3. Артеріолосклероз, облітерація міжворсинчастого простору, гіпоплазія термінальних вор-

син, спричинена ураженням коронавірусом SARS-CoV-2, стовбурових та напівстовбурових ворсин при COVID-19 у другому триместрі вагітності є механізмом розвитку хронічної плацентарної недостатності та фактором ризику внутрішньоутробної гіпоксії плода.

Перспективи подальших досліджень.

Вивчення патоморфологічних змін у плацентах при COVID-19 у вагітних у першому триместрі вагітності.

Подяка. Завідувачу відділення патологічної анатомії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України Жежері В.М., лікарям, лаборантам.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

- Bonnet MP, Chantry AA. Placenta and utero-placental perfusion [Internet]. Oxford University Press eBooks. Oxford University Press; 2016 [cited 2024 Apr 30]. doi: <https://doi.org/10.1093/med/9780198713333.003.0003>
- Turowski G, Vogel M. Re-view and view on maturation disorders in the placenta. APMIS. 2018 Jul;126(7):602-12. doi: <https://doi.org/10.1111/apm.12858>
- Burton GJ. The Fine Structure of the Human Placental Villus as Revealed by Scanning Electron Microscopy. Scanning Microscopy. 1987;1(4):29.
- Savchuk T. Pathomorphological changes of the placenta in the acute period of COVID-19 in pregnant women. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024 [cited 2024 Jun 30];12(2):323-34. doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(2\):323-334](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(2):323-334)
- Sara S, Peter L, Ajlana L, Matts O, Francisco ON, Jan W, et al. OP003. Placental perfusion in normal pregnancy and in early and late preeclampsia: A magnetic resonance imaging study. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2013 Apr;3(2):63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2013.04.019>
- Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? Diagnostics. 2021 Jan 8;11(1):94. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010094>
- Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. Placenta. 2020 Sep;99:45-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.07.022>
- Foroozanfar E, Forouzanfar M, Farkhondeh T, Samarghandian S, Forouzanfar F. ACE2 as a Potential Target for Management of Novel Coronavirus (nCoV-2019). Curr Drug Discov Technol. 2021;18(6):e130921189567. doi: <https://doi.org/10.2174/1570163817999201228215911>
- Stenton S, McPartland J, Shukla R, Turner K, Marton T, Hargitai B, et al. SARS-COV2 placentitis and pregnancy outcome: A multicentre experience during the Alpha and early Delta waves of coronavirus pandemic in England. eClinicalMedicine. 2022 May;47:101389. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101389>
- Savchuk TV. Pathomorphological changes of the placenta in antenatal asphyxia of the fetus associated with the coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women. Reproductive health of woman. 2023 May 31;3(3):44-51. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2023.283322>
- Jackson-Gibson M, Modiegi Diseko, Caniglia EC, Mayondi G, Mabuta J, Luckett R, et al. Association of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection With Maternal Mortality and Neonatal Birth Outcomes in Botswana by Human Immunodeficiency Virus Status. Obstetrics & Gynecology. 2022 Nov 30;141(1):135-43. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005020>
- Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. Pediatric and Developmental Pathology. 2020 May 12;23(3):177-80. doi: <https://doi.org/10.1177/1093526620925569>
- Popescu DE, Roșca I, Jura AMC, Cioca A, Pop O, Lungu N, et al. Prompt Placental Histopathological and Immunohistochemical Assessment after SARS-CoV-2 Infection during Pregnancy – Our Perspective of a Small Group. International Journal of Molecular Sciences. 2024 Feb 2;25(3):1836. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25031836>
- Hsu AL, Guan M, Johannesen E, Stephens AJ, Khaleel N, Kagan N, et al. Placental SARS-CoV-2 in a pregnant woman with mild COVID-19 disease. Journal of Medical Virology. 2020 Nov 10;93(2):1038-44. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26386>
- Di Girolamo R, Khalil A, Alameddine S, D'Angelo E, Galliani C, Matarrelli B, et al. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM. 2021 Nov 1;3(6):100468. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100468>

16. Pulinx B, Kieffer D, Michiels I, Petermans S, Strybol D, Delvaux S, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020 Dec;39(12):2441-5.

doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03964-y>

17. Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EL, Nikulina AA. Pathogenesis of COVID-19. *Child's health*. 2020 Mar 1;15(2):133-44.

doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598>

18. Gychka SG, Brelidze TI, Kuchyn IL, Savchuk TV, Nikolaienko SI, Zhezhera VM, et al. Placental vascular remodeling in pregnant women with COVID-19. *PLOS ONE*. 2022 Jul 29;17(7):e0268591.

doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268591>

19. Kruskal WH, Wallis WA. Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *Journal of the American Statistical Association*. 1952;47(260):583-621.

doi: <https://doi.org/10.1080/01621459.1952.10483441>

20. Deanfield J, Halcox J, Rabelink T. Endothelial Function and Dysfunction. *Circulation*. 2007;115(10):1285-95. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859>

21. Savchuk T. Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women at 19-32 weeks of gestation. *Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences [Internet]*. 2024 Jun 28 [cited 2024 Jun 30];73(1).

doi: <https://doi.org/10.25040/ntsh2024.01.16>

22. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 2020 Nov;101:13-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.018>

23. Giordano G, Petrolini C, Corradini E, Campanini N, Esposito S, Perrone S. COVID-19 in pregnancy: placental pathological patterns and effect on perinatal outcome in five cases. *Diagnostic Pathology*. 2021 Oct 3;16(1):88.

doi: <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01148-6>

Стаття надійшла до редакції 12.07.2024;
затверджена до публікації 31.10.2024

