
Обзор литературы

УДК 618.56

DOI 10.52246/1606-8157_2021_26_1_44

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

А. В. Свиридова^{1*},**О. Д. Константинова¹, доктор медицинских наук**¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6

РЕЗЮМЕ Представлены результаты передовых научных исследований, посвященных оценке патоморфологических изменений в плацентах человека при коронавирусной инфекции Covid-19.

Ключевые слова: Covid-19, патоморфология плаценты.

* Ответственный за переписку (corresponding author): a.v.sviridova@orgma.ru

Влияние коронавирусного заболевания на беременных и новорожденных представляет особый интерес для акушеров, неонатологов и патоморфологов. Гистопатологическое исследование плацентарной ткани может дать важную информацию о возможности трансплацентарной передачи вируса SARS-CoV-2 и риске внутриутробного инфицирования плода. В литературе встречаются противоположные мнения: от полного отрицания морфологических изменений в плаценте при коронавирусной инфекции до признания чрезвычайно тяжелых нарушений, при которых повышается риск вертикальной передачи вируса плоду.

Первые попытки выявить морфологические особенности единичных плацент при коронавирусной инфекции матери проводились китайскими учеными [4]. Впервые они сообщили о патологии плацент у 7 женщин с инфекцией SARS-CoV-2 в Гонконге. Плаценты не только женщин, родивших в остром состоянии, но и выздоровевших от инфекции к моменту родов, демонстрировали значительные морфологические изменения. Затем в англоязычной литературе появилось два сообщения о самопроизвольном аборте во втором триместре у женщин с Covid-19, где также упоминались плацентарные находки [9, 10]. В первом случае в плаценте были выявлены признаки острого воспаления и отложение перивиллозного фибрина. Во втором был выявлен гистиоцитарный интервиллозит с вирусным спайковым белком в синцитиотрофобласте, что было продемонстрировано иммуногистохимией [9, 10]. Позднее были представлены результаты исследования плацент 50 женщин с инфекцией SARS-CoV-2

во время беременности. Это первая в англоязычной литературе крупная серия случаев плацентарной патологии при инфекции SARS-CoV-2 и Covid-19, о которой стало известно [18].

В настоящей работе выполнен структурированный поиск иностранных научных публикаций, посвященных морфологической оценке состояния плацент женщин, страдающих коронавирусной инфекцией. Анализировались публикации, имеющиеся в базах данных PubMed, EMBASE, MedLine в период с апреля по сентябрь 2020 года. Целью данного анализа явилось описание и структурирование гистопатологических изменений в плацентах пациенток при коронавирусной инфекции во время беременности.

Важной задачей является обнаружение вируса в ткани плаценты. Описаны два метода: выявление экспрессии нуклеокапсидного белка методом иммуногистохимии и экспрессии РНК с помощью гибридизации *in situ*. В крайне малом количестве случаев РНК SARS-CoV-2 присутствовала в плаценте в виде очагов в цитотрофобласте.

Первичный рецептор на пути SARS-CoV-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2). В плацентах первого и второго триместров беременности при иммуногистохимическом анализе клеток обнаружена экспрессия ACE2 и TMPRSS2 рецепторов. Существует ассоциация с морфогенезом ветвящейся структуры, взаимодействием внеклеточного матрикса, связыванием кислорода и антиоксидантной активностью в клетках ACE2+. Наличие клеток ACE2+ определяет повышенную способность к вирусной инвазии, пролифера-

ции эпителиальных клеток и клеточной адгезии [11]. Экспрессия ACE2 локализуется преимущественно в наружном слое синцитиотрофобласта плацентарных ворсинок, что говорит о потенциальной возможности трансплацентарной передачи вируса SARS-CoV-2 [6]. ACE2 регулирует высвобождение ангиотензинов I–VII, что приводит к вазодилатации в системе мать – плод, но в то же время способствует распространению SARSCoV-2 [19–21]. Экспрессия ACE2 не обнаружена в строме ворсин, клетках Хофбауэра или эндотелиальных клетках.

Иммуногистохимически показано, что в ворсинчатой ткани преобладают макрофаги и CD4-позитивные Т-клетки, хотя также присутствует повышенное количество CD8-позитивных клеток. Можно предположить, что они представляют материнский противовирусный иммунитет [16].

Следующим пунктом является обнаружение основных морфологических изменений в плацентах. Поскольку SARS-CoV-2 является вирусом, можно ожидать, что он вызовет неспецифическое воспаление, в частности виллит [1]. Хронический виллит диагностируется по наличию смешанной лимфоидной инфильтрации стромы промежуточных и терминальных ворсин. При острых виллитах присутствует преимущественно инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами.

В одном исследовании описан случай острого гистологического хориоамнионита и пупочного артериита при родоразрешении в разгар коронавирусной инфекции. Другие исследователи указывают на хроническую воспалительную патологию как с низкодифференцированным хроническим лимфоцитарным виллитом, так и с хроническим децидуитом с инфильтрацией плазматических клеток.

Хронический интервиллит (интервиллит) – очаговое поражение части ворсин с наличием клеток воспалительного ряда в межворсинчатом пространстве. Хронический гистиоцитарный интервиллит (массивный хронический интервиллит) – редкое воспалительное идиопатическое заболевание, характеризующееся мономорфными материнским гистиоцитарными инфильтратами в межворсинчатом пространстве с наличием CD68+ макрофагов, часто в сочетании с межворсинчатым отложением плодного фибриноида, кроме того, нередко имеют место инфаркты материнской части плаценты. Можно предположить, что гистиоцитарный интервиллозит может быть индуцирован выраженным системным воспалением (цитокиновым штормом), поскольку он крайне редко встречался у больных без симптомов

и с легким течением коронавирусной инфекции [7]. Хронический гистиоцитарный интервиллит может быть причиной потери беременности, преждевременных родов, внутриутробной задержки развития и антенатальной гибели плода. Существует отчет о случае гистиоцитарного интервиллозита, при котором был отмечен неблагоприятный исход (беременность во втором триместре завершилась выкидышем у Covid-19-положительной женщины) [3, 4].

Обращает на себя внимание частая встречаемость хорангиоза. Хорангиоз – это увеличение количества капилляров в терминальных ворсинах плаценты, связанное со снижением насыщения материнской крови кислородом [2, 6]. Случаи хорангиоза описаны у пациенток, не имеющих симптомов и выздоровевших к моменту родоразрешения, что говорит об устойчивых изменениях в плаценте.

Отмечено, что у женщин с Covid-19 обнаружены признаки патологии плаценты, свидетельствующие о нарушении как материнского, так и плодового кровотока (материнская и плодная мальперфузия). Сосудистая мальперфузия представлена децидуальной артериопатией, атерозом и фибриноидным некрозом, муральной гипертрофией мембранных артериол [10, 15]. Основными факторами риска развития подобных изменений являются материнские гипертензивные расстройства [11–14]. Также встречаются периферические инфаркты, агглютинация и ускоренное созревание ворсин. В других исследованиях отмечено замедленное созревание ворсинок.

У пациенток с Covid-19 наблюдается значительное увеличение количества межворсинчатых тромбов. Предполагается, что 85 % тромбов имеют эмбриональное происхождение [9]. Учитывая склонность к гиперкоагуляции при коронавирусной инфекции, вероятно, отложение тромбов происходит в ответ на вирусную инвазию [17, 18].

Случай 16-недельной внутриутробной гибели плода показал тяжелые изменения в плаценте: отек ворсинок и ретроплацентарную гематому. В плаценте наблюдалось умеренное повышение содержания перивиллозного фибрина и острый субхорионит. Бактериальная культура не была выявлена, это привело авторов к предположению, что острая воспалительная реакция связана с SARS-CoV-2. При этом у плода результат теста был отрицательным. Это подтверждает существующие данные о том, что вертикальная передача вируса встречается редко, а изменения плаценты, вызванные Covid-19, связаны с материнской инфекцией и воспалением, а не с инфекцией плода.

Некоторые исследователи отрицают патоморфологические находки в плацентах [12]. Утверждается, что в их выборке децидуальная васкулопатия не визуализировалась ни в одной из плацент пациентов с диагнозом коронавирусной инфекции. Статистически значимых различий в гистопатологических характеристиках плацент у пациенток исследуемой группы и группы сравнения выявлено не было. Результаты теста на наличие коронавируса у всех новорожденных были отрицательными. Подобное исследование [5], в котором сравнивали 20 плацент третьего триместра у женщин с коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией, и 20 плацент пациенток с атипичной пневмонией и отрицательным тестом на наличие Covid-19 также не показало существенных различий. В группе лиц с SARS-CoV-2+ не было различий между пациентками, имеющими симптомы, и без таковых. Таким образом, Covid-19, осложняющий течение беременности в третьем триместре, не оказывает заметного влияния на структуру и патологию плаценты.

Невозможно категорично принять мнение одной или другой стороны. Многие изменения в плаценте могут быть вызваны другими распространен-

ными факторами риска: гипертензивными расстройствами, сахарным диабетом, гипотиреозом, особенностями питания женщины. В связи с этим патоморфологию плаценты следует изучать без отрыва от соматического статуса женщины, особенностей клинического течения коронавирусной инфекции и срока заражения SARS-Cov-2.

Итак, можно констатировать, что ни в одном из исследований не выявлено патогномичных признаков вирусного поражения плаценты, однако отмечаются повышенные показатели материнской сосудистой мальперфузии и межворсинчатого тромбообразования. Плацентарные васкулопатии потенциально приводят к задержке роста плода, особенно у женщин, которые подверглись воздействию Covid-19 на ранних сроках беременности. Эти результаты подтверждают связь между коронавирусной инфекцией во время беременности и неблагоприятными перинатальными исходами. Следовательно, необходимы более строгие меры защиты беременных, усиление дородового наблюдения и, возможно, неоднократное тестирование на протяжении всей беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Placental morphology in cytomegalovirus infection / A. G. Garcia, E. F. Fonseca, R. L. Marques [et al.] // *Placenta*. – 1989. – Vol. 10. – P. 1–18.
2. Sickle-cell erythrocytes in the placentas of dengue-infected women / C. F. Ribeiro, V. G. Silami, P. Brasil [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 16. – P. 72.
3. MERS-CoV infection in a pregnant woman in Korea / S. Y. Jeong, S. I. Sung, J. H. Sung [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. – 2017. – Vol. 32. – P. 1717–1720.
4. Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases [in Chinese] / S. Chen, B. Huang, D. J. Luo [et al.] // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. – 2020. – Vol. 49. – P. E005.
5. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection / D. Baud, G. Greub, G. Favre [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Jun 2, № 323(21). – P. 2198–2200.
6. SARS-CoV-2 infection of the placenta / H. Hosier, S. Farhadian, R. Morotti [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2020. – Sep 1, № 130(9). – P. 4947–4953.
7. Schwartz, D. A. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes / D. A. Schwartz // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2020. – Jul 1, № 144(7). – P. 799–805.
8. Placental pathologic associations with morbidly adherent placenta: potential insights into pathogenesis / L. M. Ernst, R. L. Linn, L. Minturn [et al.] // *Pediatr Dev Pathol*. – 2017. – Vol. 20. – P. 387–393.
9. Predictors of high-grade and other clinically significant placental findings by indication for submission in singleton placentas from term births / Y. Y. Zhou, S. Ravishankar, G. Luo [et al.] // *Pediatr Dev Pathol*. – 2020. – Aug. – Vol. 23(4). – P. 274–284.
10. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement / T. Y. Khong, E. E. Mooney, I. Ariel [et al.] // *Arch Pathol Lab Med*. – 2016. – Vol. 140. – P. 698–713.
11. Redline R. W. Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment / R. W. Redline // *Am J Obstet Gynecol*. – 2005. – № 192. – P. 452–457.
12. Chen, A. Placental pathologic lesions with a significant recurrence risk – what not to miss! / A. Chen, D. J. Roberts // *APMIS*. – 2018. – № 126. – P. 589–601.
13. Maternal vascular malperfusion of the placental bed associated with hypertensive disorders in the Boston Birth Cohort / B. Bustamante Helfrich, N. Chilukuri, H. He [et al.] // *Placenta*. – 2017. – № 52. – P. 106–113.
14. Seasonal variation of chronic villitis of unknown etiology / A. A. Freedman, J. A. Goldstein, G. E. Miller [et al.] // *Pediatr Dev Pathol*. – 2020. – Aug. – Vol. 23(4). – P. 253–259.
15. Schwartz, D. A. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) coronavirus 2019-nCoV infect-

- ing pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections / D. A. Schwartz, A. L. Graham // *Viruses*. – 2020. – Vol. 12(2).
16. Relationship between placental morphology and histological findings in an unselected population near term / S. Pathak, N. J. Sebire, L. Hook [et al.] // *Virchows Arch*. – 2011. – № 459. – P. 11–20.
 17. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent / J. S. Moldenhauer, J. Stanek, C. Warshak [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2003. – Vol. 189. – P. 1173–1177.
 18. Becroft, D. M. Placental infarcts, intervillous fibrin plaques, and intervillous thrombi: incidences, cooccurrences, and epidemiological associations / D. M. Becroft, J. M. Thompson, E. A. Mitchell // *Pediatr Dev Pathol*. – 2004. – Vol. 7. – P. 26–34.
 19. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health / R. Li, T. Yin, F. Fang [et al.] // *Reproductive Bio Medicine*. – 2020. – № 41(1).
 20. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1–19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis / D. di Mascio, A. Khalil, G. Saccone [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. MFM. – 2020. – May, № 2(2). – P. 100107.
 21. Schwartz, D. A. Potential maternal and infant outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARSCoV-2) infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections / D. A. Schwartz, A. L. Graham // *Viruses*. – 2020. – Vol. 12(2). – P. 194.

PLACENTA PATHOMORPHOLOGICAL PECULIARITIES IN CORONAVIRUS INFECTION

A. V. Sviridova, O. D. Konstantinova

ABSTRACT The results of the advanced research which were devoted to the evaluation of pathomorphological changes in human placenta in coronavirus infection Covid-19 are presented.

Key words: Covid-19, placenta pathomorphology.