

Патоморфологічні зміни плаценти при антенатальній асфіксії плода, асоційовані з коронавірусною хворобою (COVID-19) у вагітних

Т. В. Савчук

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Мета дослідження: визначення патоморфологічних змін плаценти при антенатальній асфіксії плода, асоційованих з коронавірусною хворобою (COVID-19) у вагітних.

Матеріали та методи. Досліджена 21 плацента при антенатальній асфіксії плода у різні терміни вагітності жінок, які перехворіли на COVID-19, підтверджений позитивним ПЛР-тестом – виявлення РНК SARS-CoV-2. Групи дослідження були визначені залежно від тривалості постковідного інтервалу (проміжок часу від діагностування COVID-19 до пологів). До I групи (n=12) увійшли плаценти жінок з антенатальною асфіксією плода, у яких постковідний інтервал становив 1–4 тиж; до II групи (n=9) – плаценти жінок із загибеллю плода, у яких постковідний інтервал становив 5–14 тиж.

У I групі антенатальна асфіксія плода сталася у терміни від 13 до 36 тиж гестації, у II групі – у період з 29-го до 41-го тижня. Було застосовано макроскопічний, органометричний, мікроскопічний методи дослідження плацент і статистичний метод. Обраховано плодово-плацентарний індекс (ППІ).

Результати. У досліджуваних випадках антенатальна загибель плодів сталася у різні періоди вагітності, а саме – з 14-го до 41-го тижня гестації (медіана 32). Вагітні хворіли на COVID-19 у терміни з 13-го до 35-го тижня гестації (медіана 25); при діагностуванні COVID-19 у жінки після 35-го тижня не було жодного випадку антенатальної загибелі плода. Тяжкість перебігу коронавірусної хвороби була оцінена у 7 вагітних як легка, у 12 – середньої тяжкості, тяжкий стан з пневмонією діагностовано у 2 жінок. Вираженість морфологічних змін у плаценті не залежала від тяжкості перебігу COVID-19 у вагітної (хоріоамніоніт, $p=1,0$; інтервілузит, $p=0,63$; облітерація артеріол, $p=0,32$).

У I групі відзначали незначне підвищення ППІ до 0,19 [0,12; 0,34], у II групі – аналогічний показник становив 0,16 [0,13; 0,24]. Проте абсолютні показники маси плода та плаценти в обох групах були нижчими за аналогічні для даного віку гестації.

Плаценти I групи характеризувалися вираженими запальними змінами – плацентитом: хоріоамніоніт – 100% (95%ДІ: 85,4–100) та базальний децидуїт – 91,7% (95%ДІ: 67,1–100). У II групі запальні зміни хоріоамніотичних оболонок та базальної пластинки були вогнишевеними та виявлені у 6 плацентах – 66,7% (95%ДІ: 29,2–94,8). Інтервілузит виявляли в 11 плацентах – 91,7% (95%ДІ: 67,1–100) у I групі проти 2 – 22,2% (95%ДІ: 1,1–58,9; $p=0,006$) – у II групі. Вілузит у I групі фіксували у 8 випадках – 66,7% (95%ДІ: 35,4–91,4) і лише в одній плаценті у II групі – 11,1% (95%ДІ: 0,0–43,91; $p=0,034$). У плацентах обох груп виявляли фібриноїдні некрози стінки артеріол, проліферативні зміни у стінці судин та некроз ендотелію – 100% (95%ДІ: 85,4–100), дисциркуляторні розлади (стази, тромбози, крововиливи) встановлено у 75% (95%ДІ: 44,4–95,8) випадків у I групі та у 66,7% (95%ДІ: 29,2–94,8) – у II групі. Спостерігалось збільшення кількості синцитіальних вузликів як прояв компенсаторних механізмів: у I групі – 83,3% (95%ДІ: 54,7–98,9), у II групі – 88,9% (95%ДІ: 56,1–100).

Усі досліджувані випадки у II групі супроводжувались облітерацією просвіту артеріол стовбурових та напівстовбурових ворсин – 100% (95%ДІ: 80,9–100; $p=0,0006$), на відміну від I групи – 16,7% (95%ДІ: 1,1–45,3). При цьому у 6 випадках у II групі виявляли морфологічні прояви відновлення просвіту (реваскуляризації) – формування внутрішньосудинних септ – 66,7% (95%ДІ: 29,2–94,8), які не було зафіксовано у I групі ($p=0,0093$). У 100% (95%ДІ: 80,9–100) плацент II групи та у 66,7% (95%ДІ: 35,4–91,4) – I групи виявляли фіброзування строми стовбурових та напівстовбурових ворсин, облітерацію міжворсинчастого простору, гіпоплазію термінальних ворсин.

Висновки. Статистично значущі відмінності плацент при антенатальній асфіксії плода залежали від тривалості постковідного інтервалу: при постковідному інтервалі в 1–4 тиж (I група) переважали запальні зміни – плацентит: хоріоамніоніт – 100% (95%ДІ: 85,4–100), інтервілузит – 91,7% (95%ДІ: 67,1–100), $p=0,006$; вілузит – 66,7% (95%ДІ: 35,4–91,4), $p=0,034$. При збільшенні тривалості постковідного інтервалу до 5–14 тиж (II група) переважав артеріосклероз – 100% (95%ДІ: 80,9–100); $p=0,0006$.

Причиною антенатальної загибелі плодів при COVID-19 у жінок у I групі є гостра плацентарна недостатність, що пов'язана з ексудативною фазою запалення (хоріоамніоніт, вілузит, інтервілузит). У II групі причиною антенатальної асфіксії плода є формування хронічної плацентарної дисфункції, зумовленої фазою проліферації, що проявлялося проліферативними змінами у м'язовому шарі артеріол та подальшим їх фіброзом з облітерацією просвіту артеріол (артеріосклероз).

Ключові слова: плацента, коронавірусна хвороба (COVID-19), плацентарна недостатність, постковідний інтервал, антенатальна асфіксія.

Pathomorphological changes of the placenta in antenatal asphyxia of the fetus associated with the coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women

T. V. Savchuk

The objective: to determine the pathomorphological changes in the placenta by antenatal asphyxia of the fetus associated with the coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women.

Materials and methods. 21 placentas by fetal antenatal asphyxia which occurred at different terms of pregnancy in women with COVID-19 were examined. COVID-19 was diagnosed by a positive PCR test – detection of SARS-CoV-2 RNA. The study groups were defined depending on the duration of the post-covid interval (time from the diagnosis of COVID-19 to delivery). I group (n=12) included placentas of women with antenatal fetal asphyxia, in whom the postpartum interval was 1–4 weeks; II group (n=9) – placentas of women with fetal death, in whom the postpartum interval was 5–14 weeks.

In the I group, antenatal asphyxia of the fetus occurred in the term from the 13th to 36th weeks of gestation, in the II group – in period from the 29th to the 41st week. Macroscopic, organometric, microscopic methods of placenta research and a statistical method were applied. Fetal-placental index (FPI) was calculated

Results. In the studied cases, antenatal fetal death occurred in different terms of pregnancy, namely, from the 14th to the 41st week of gestation (median is 32 weeks). Pregnant women had COVID-19 from the 13th to the 35th week of gestation (median is 25 weeks); when the mother was diagnosed with COVID-19 after the 35th week, there was no case of antenatal fetal death. The severity of the course of the coronavirus disease was mild in 7 pregnant women, moderate – 12 persons, and a severe course with pneumonia was diagnosed in 2 women. The severity of morphological changes in the placenta did not depend on the severity of the course of COVID-19 in the pregnant woman (chorioamnionitis, $p=1.0$; intervillitis, $p=0.63$; obliteration of arterioles, $p=0.32$).

In the I group, a slight increase in FPI was found up to 0.19 [0.12; 0.34], in the II group – a similar indicator was 0.16 [0.13; 0.24]. However, the absolute values of the weight of the fetus and placenta in both groups were lower than those for the given gestational age. The I group of placentas there were the pronounced inflammatory changes – placentitis: chorioamnionitis – 100% (95%CI: 85.4–100) and basal deciduitis – 91.7% (95%CI: 67.1–100). In the II group the inflammatory changes of the chorioamniotic membranes and basal plate were focal and were found in 6 placentas – 66.7% (95% CI: 29.2–94.8). Intervillitis was detected in 11 placentas – 91.7% (95%CI: 67.1–100) in the I group versus 2 placentas – 22.2% (95%CI: 1.1–58.9; $p=0.006$) in the II group.

Villositis in the I group was determined in 8 cases – 66.7% (95%CI: 35.4–91.4) and in only one placenta in the II group – 11.1% (95%CI: 0.0–43.91; $p=0.034$). In the placentas of both groups the fibrinoid necrosis of the arteriole wall, proliferative changes in the vessel wall and necrosis of the endothelium were detected – 100% (95%CI: 85.4–100), dyscirculatory disorders (stasis, thrombosis, hemorrhages) were found in 75% (95% CI: 44.4–95.8) of cases in the I group and in 66.7% (95% CI: 29.2–94.8) – in the II group. An increased number of syncytial nodules was observed as a manifestation of compensatory mechanisms: in the I group – 83.3% (95%CI: 54.7–98.9), in the II group – 88.9% (95%CI: 56.1–100).

All studied cases in the II group were accompanied by obliteration of the lumen of the arterioles of trunk and semi-trunk villi – 100% (95%CI: 80.9–100; $p=0.0006$), versus the I group – 16.7% (95%CI: 1.1–45.3). At the same time, in 6 cases in the II group the morphological manifestations of restoration of the lumen (revascularization) were detected – the formation of intravascular septa – 66.7% (95% CI: 29.2–94.8), which were not found in the I group ($p=0.0093$). In 100% (95%CI: 80.9–100) of placentas of the II group and in 66.7% (95%CI: 35.4–91.4) of the I group the stroma fibrosis of stem and semi-stem villi, obliteration intervillous space, and hypoplasia of terminal villi were determined.

Conclusions. Statistically significant differences of placentas in antenatal asphyxia of the fetus depended on the length of the postcovid interval: in the postcovid interval of 1–4 weeks (I group) the inflammatory changes prevailed – placentitis: chorioamnionitis – 100% (95%CI: 85.4–100), intervillitis – 91.7% (95% CI: 67.1–100), $p=0.006$; villitis – 66.7% (95%CI: 35.4–91.4), $p=0.034$. When the duration of the postcovid interval increased to 5–14 weeks (II group), arteriosclerosis prevailed – 100% (95% CI: 80.9–100); $p=0.0006$.

The cause of antenatal fetal death in the women with COVID-19 in the I group is acute placental insufficiency associated with the exudative phase of inflammation (chorioamnionitis, villitis, intervillitis). In the II group, the cause of antenatal fetal asphyxia is the formation of chronic placental dysfunction caused by the proliferation phase, which was manifested by proliferative changes in the muscular layer of arterioles and their subsequent fibrosis with obliteration of the lumen of arterioles (arteriosclerosis).

Keywords: placenta, coronavirus disease (COVID-19), placental insufficiency, postpartum interval, antenatal asphyxia.

Коронавірус (SARS-CoV-2) є збудником нової вірусної хвороби – COVID-19 з переважним аспіраційним механізмом поширення [22, 24]. Рецептором клітин, з яким зв'язується S-білок (Spike Protein) оболонки SARS-CoV-2, є ангіотензинперетворювальний фермент 2-го типу (angiotensin-converting enzyme-2, ACE2), виявлений на клітинах різних органів (легені, серце, нирки, тонка кишка, ендотелій артеріальних та венозних судин) [22]. Альвеолоцити та епітеліальні клітини тонкого кишечника відрізняються високим рівнем експресії ACE2, що є причиною вибіркового пошкодження саме нижніх дихальних шляхів та диспепсичних проявів [1].

У літературі описано перебіг коронавірусної пневмонії з послідовною зміною клініко-морфологічних фаз: ексудативна стадія з розвитком фульмінантної

фази COVID-19 інтерстиціальної пневмонії, проліферативної стадії з розвитком персистувальної фази та фібротичної. Особливістю останньої є розвиток загального внутрішньоальвеолярного та інтерстиціального фіброзу, що призводить до дихальної недостатності [25].

У відповідь на некроз клітин (піроптоз) [1], спричинений дією вірусу, активуються макрофаги та нейтрофільні гранулоцити, пошкоджуючи ендотелій судин із погіршенням реологічних властивостей крові, активацією тромбоцитів з подальшим порушенням мікроциркуляції та, як наслідок, активацією фіброblastів, продукуванням колагену та розвитком фіброзу. Клінічно та морфологічно це проявляється генералізованим мікротромбозом та поліорганною недостатністю [2, 10, 16, 25, 26].

Плацента є тимчасовим органом зі зниженим рівнем активності (коекспресії) та концентрації протеїну ACE2 та трансмембранної сериної протеази типу 2 (TMPRSS2), що активує S-білок [1, 6, 12]. Саме з цим пов'язана бар'єрна функція плаценти, що підтверджується народженням ПЛР-негативних дітей від ПЛР-позитивних жінок [5, 7, 14, 15, 17]. Проте, незважаючи на це, відзначали вірогідність мальперфузії материнських судин у плаценті [8, 12]. Також описані випадки внутрішньоутробного інфікування та внутрішньоутробної загибелі плода, передчасного відшарування плаценти та передчасних пологів, зумовлених COVID-19 [2, 9, 13, 18, 20, 21, 23, 24].

Мета дослідження: визначення патоморфологічних змін плаценти при антенатальній асфіксії плода, асоційованих з коронавірусною хворобою (COVID-19) у вагітних.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було виконано відповідно до стандартів належної клінічної практики та принципів Гельсінської декларації. Матеріал був набраний у відділенні патологічної анатомії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України у період з вересня 2020 р. до лютого 2022 р. Матеріалом дослідження була 21 плацента, отримана після поінформованої згоди на дослідження, жінок з проявами коронавірусної хвороби (COVID-19) та позитивним ПЛР-тестом (визначення РНК SARS-CoV-2) за даної вагітності. Плаценти жінок з гестозами вагітних у дослідження не включали.

Матеріал було розділено на групи залежно від тривалості постковідного інтервалу (проміжок часу від діагностування COVID-19 до пологів) [18].

I група (n=12) – плаценти жінок із антенатальною асфіксією плода, у яких постковідний інтервал був 1–4 тиж;

II група (n=9) – плаценти жінок із загибеллю плода, у яких постковідний інтервал становив 5–14 тиж.

Термін гестації на час антенатальної асфіксії плода у I групі становив від 13 до 36 тиж; у II групі – 29–41 тиж. У зв'язку з різним терміном гестації для можливості порівняння мас плода та плаценти використали плодово-плацентарний індекс (ППІ): відношення маси плаценти до маси плода (у нормі – 0,14–0,16); останній корелював із несприятливими наслідками вагітності, а також дозволяє виявити затримку розвитку плода [3].

Застосовували макроскопічний, органометричний, мікроскопічний та статистичний методи дослідження. Після огляду та вимірювання маси плаценти брали 10–15 шматочків для проведення мікроскопічного дослідження. Матеріал фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, проводили по спиртах наростаючої концентрації за загальноприйнятою методикою та виготовляли парафінові блоки. З парафінових блоків на мікромомі Leica SM 2000 R робили серійні зрізи товщиною 5 мкм. Зрізи фарбували гістологічними барвниками: гематоксиліном та еозином (ГЕ), MSB у модифікації Д. Д. Зербіно, Л. Л. Лукасевич (ПЧБ) для виявлення фібрину і колагенових волокон та імуногістохімічно – з використанням моноклональних антитіл

до CD34 для визначення стану ендотелію артеріол.

Статистичний аналіз результатів та графічне представлення результатів виконували з використанням пакета програм STATISTICA 8.0 (StatSoft, USA), серійний номер STA862D175437Q, та MedStat, серійний номер 85684586. Для статистичного оброблення даних застосовували методи варіаційної статистики.

Нормальність розподілу даних перевіряли за критерієм Шапіро–Уїлка. Для множинного порівняння між групами середніх значень використовували непараметричний ранговий аналіз Краскела–Волліса з подальшим застосуванням парних порівнянь груп у діалозі тесту Краскела–Волліса. Для оцінювання різниці між порівнюваними середніми значеннями двох незалежних сукупностей при малих вибірках застосовували непараметричний U-критерій Манна–Уїтні (Mann–Whitney U-test).

Кількісні дані наведені у форматі середнє арифметичне \pm помилка середнього арифметичного ($M \pm m$), а рангові – у форматі медіана з нижнім та верхнім квантилями ($Me [Q1; Q3]$). Відмінності вважали статистично значущими, якщо значення ймовірності було більше або рівне 95% ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Досліджували плаценти при антенатальній загибелі плода жінок, що перехворіли на COVID-19 у термінах гестації з 13-го до 36-й тиждень. При цьому внутрішньоутробна загибель плода сталася у термінах з 14-го по 41-й тиждень. Перебіг коронавірусної хвороби у 7 вагітних визначали як легкий, у 12 випадках стан оцінювали як середньотяжкий, у 2 жінок було діагностовано пневмонію (табл. 1).

У досліджуваних випадках (рис. 1) антенатальна загибель плодів сталася у різні періоди вагітності, а саме – з 14-го по 41-й тиждень гестації (медіана 32). Вагітні хворіли на COVID-19 у терміні з 13-го по 35-й тиждень гестації (медіана 25).

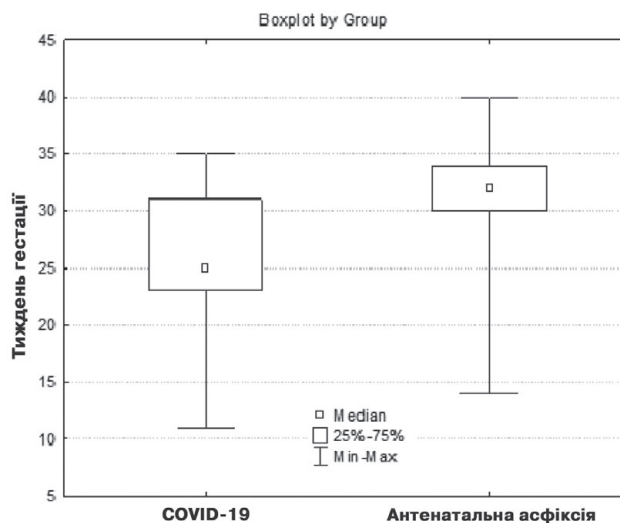


Рис. 1. Співставлення термінів діагностування COVID-19 у вагітних і термінів антенатальної асфіксії плода

Дані щодо досліджуваних груп

Випадок	Вік жінок	Діагностований COVID-19 у вагітних (термін гестації, тиж)	Термін пологів, тиж	Тривалість постковідного інтервалу, тиж	Перебіг COVID-19 у вагітних	Маса плаценти, г	Маса плода, г	ППІ
1	34	32–33	36–37	3,5	ГРВІ*, середньотяжкий	500	3400	0,147
2	34	20–21	34–35	13,5	ГРВІ, легкий	300	1840	0,163
3	32	13–14	14–15	1	ГРВІ, середньотяжкий	10	50	0,200
4	30	25–26	26–27	2	ГРВІ, середньотяжкий	240	800	0,300
5	31	27–28	39–40	12,5	ГРВІ, тяжкий, пневмонія	490	3600	0,136
6	34	18–19	22–23	3	ГРВІ, легкий	160	460	0,347
7	28	27–28	40–41	13,5	ГРВІ, середньотяжкий	580	3060	0,189
8	22	29–30	30–31	1	ГРВІ, легкий	250	1130	0,221
9	29	33–34	34–35	1,5	ГРВІ, середньотяжкий	380	2660	0,142
10	38	31–32	33–34	2	ГРВІ, легкий	290	1140	0,254
11	35	25–26	30–31	5	ГРВІ, легкий	280	1130	0,247
12	22	11–12	34–35	23	ГРВІ, легкий	380	2300	0,165
13	31	29–30	23–25	4	ГРВІ, середньотяжкий	250	1380	0,181
14	29	35–36	37–38	2	ГРВІ, середньотяжкий	360	2850	0,126
15	35	35–36	37–38	2	ГРВІ, середньотяжкий	370	2800	0,132
16	28	31–32	32–33	1	ГРВІ, тяжкий, пневмонія	260	1540	0,168
17	37	31–32	32–33	1,5	ГРВІ, середньотяжкий	290	1170	0,247
18	22	23–24	30–31	6	ГРВІ, середньотяжкий	220	1050	0,209
19	30	25–26	32–33	7	ГРВІ, середньотяжкий	360	1900	0,189
20	24	24–25	33–34	9	ГРВІ, легкий	380	2800	0,135
21	28	22–23	29–30	7	ГРВІ, середньотяжкий	310	2200	0,140

Примітка. ГРВІ* – клінічні прояви гострої респіраторної вірусної інфекції.

У I групі спостерігалось незначне підвищення ППІ до 0,19 [0,12; 0,34]. Проте між групами не було виявлено достовірної різниці ($p=0,38$); у II групі аналогічний показник становив 0,16 [0,13; 0,24].

Під час макроскопічного дослідження плацент I групи відзначали їхню в'ялу консистенцію, блідість (рис. 2 А, Б, В); плаценти II групи характеризувалися щільною консистенцією, строкатістю (блідорозеві та темночервоні вогнища), численними кістами, що виповнені темними згустками крові; інфарктами (рис. 2 Г, Д, Е).

Під час мікроскопічного дослідження плацент I групи (табл. 2; рис. 3) у всіх випадках спостерігався хоріоамніоніт, фібриноїдні некрози стінки артеріол, проліферативні зміни у стінці судин та некроз ендотелію – 100% (95%ДІ: 85,4–100). Про останній свідчило зниження експресії CD34 в ендотелії судин (рис. 3Д) порівняно з експресією CD34 в ендотелії плацент при фізіологічних пологах – випадок, зафіксований до 2019 р. (рис. 3Е).

У II групі запальні зміни хоріоамніотичних оболонок та базальної пластинки виявлено у 6 плацентах, вогнищевими були 66,7% (95%ДІ: 29,2–94,8), за цими показниками достовірної різниці виявлено не було.

Інтервілузит (рис. 3Г) виявили в 11 плацентах – 91,7% (95%ДІ: 67,1–100) I групи проти 2 – 22,2% (95%ДІ: 1,1–58,9) у II групі; $p_{1,2}=0,006$. Вілузит у I групі фіксували у 8 випадках – 66,7% (95%ДІ: 35,4–91,4) і лише в одній плаценті II групи – 11,1% (95%ДІ: 0,0–43,91); $p_{1,2}=0,034$.

Також плаценти обох груп характеризувалися дисциркуляторними розладами: стази, тромбози, крововиливи були виявлені у 75% (95%ДІ: 44,4–95,8) I групи та у 66,7% (95%ДІ: 29,2–94,8) II групи; $p_{1,2}=0,21$. Спостерігалось збільшення кількості синцитіальних вузликів – 83,3% у I (95%ДІ: 54,7–98,9) групі та 88,9% (95%ДІ: 56,1–100) у II групі; $p_{1,2}=0,86$.

Усі випадки у II групі супроводжувалися облітерацією просвіту артеріол стовбурових та напівстовбурових ворсин – 100% (95%ДІ: 80,9–100), $p_{1,2}=0,0006$, на відміну від I групи – 16,7% (95%ДІ: 1,1–45,3). При цьому у 6 випадках у II групі виявляли морфологічні прояви відновлення просвіту – формування внутрішньосудинних септ (рис. 3А, Б) – 66,7% (95%ДІ: 29,2–94,8), які не були виявлені у I групі ($p_{1,2}=0,0093$).

Також у 100% плацент (95%ДІ: 80,9–100) у II групі та у 66,7% (95%ДІ: 35,4–91,4) у I групі виявляли фіброзування стroma стовбурових та напівстовбурових ворсин, облітерацію міжворсинчастого простору (рис. 3В), гіпоплазію термінальних ворсин. Вираженість морфологічних змін у плаценті не залежала від тяжкості перебігу COVID-19 у вагітної (хоріоамніоніт, $p=1,0$; інтервілузит, $p=0,63$; облітерація артеріол, $p=0,32$).

Плаценти I групи (постковідний інтервал становив 1–4 тиж) характеризували виражені запальні ексудативні зміни – плацентит: хоріоамніоніт та інтервілузит – 12 (100%) випадків, базальний децидуїт – 11 (91,7%) плацент, вілузит – 8 (66,7%) спостережень. Також відзначали морфологічні зміни в артеріолах стовбурових

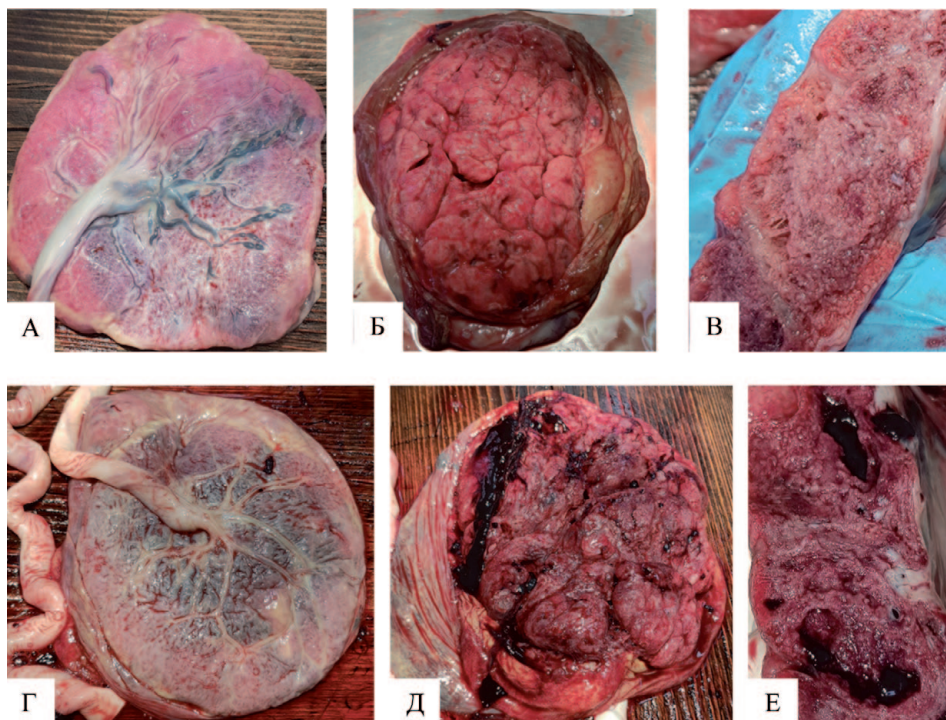


Рис. 2. Плаценти при антенатальній загибелі плодів через 1 тиждень після захворювання на COVID-19 – А, Б, В та через 6 тиж – Г, Д, Е (А, Г – плодова поверхня; Б, Д – материнська поверхня; В, Е – вигляд на розрізі)

Таблиця 2

Патоморфологічні зміни у плацентах досліджуваних груп при COVID-19, n (%)

Показник	I група, n=12	II група, n=9	p (Mann-Whitney U-test)
Хоріоамніоніт	12 (100) (95%ДІ: 85,4–100)	6 (66,7) (95%ДІ: 29,2–94,8)	$p_{1-2}=0,21$
Інтервілузит	11 (91,7) (95%ДІ: 67,1–100)	2 (22,2) (95%ДІ: 1,1–58,9)	$p_{1-2}=0,006^{**}$
Вілузит	8 (66,7) (95%ДІ: 35,4–91,4)	1 (11,1) (95%ДІ: 0,0–43,91)	$p_{1-2}=0,034^*$
Базальний децидуїт	11 (91,7) (95%ДІ: 67,1–100)	6 (66,7) (95%ДІ: 29,2–94,8)	$p_{1-2}=0,34$
Облітерація просвіту артеріол	2 (16,7) (95%ДІ: 1,1–45,3)	9 (100) (95%ДІ: 80,9–100)	$p_{1-2}=0,0006^{**}$
Проліферативні зміни у стінці артеріол	12 (100) (95%ДІ: 85,4–100,0)	9 (100) (95%ДІ: 80,9–100)	
Фібриноїдні некрози стінки артеріол	12 (100) (95%ДІ: 85,4–100,0)	7 (77,8) (95%ДІ: 41,1–98,9)	$p_{1-2}=0,42$
Стази, тромбози, крововиливи	9 (75) (95%ДІ: 44,4–95,8)	6 (66,7) (95%ДІ: 29,2–94,8)	$p_{1-2}=0,21$
Збільшення кількості синцитіальних вузликів	10 (83,3) (95%ДІ: 54,7–98,9)	8 (88,9) (95%ДІ: 56,1–100)	$p_{1-2}=0,86$
Некроз ендотелію судин	12 (100) (95%ДІ: 85,4–100,0)	7 (77,8) (95%ДІ: 41,1–98,9)	$p_{1-2}=0,86$
Ангіоматоз термінальних ворсин	4 (33,3) (95%ДІ: 8,6–64,6)	3 (33,3) (95%ДІ: 5,2–70,8)	$p_{1-2}=1,0$
Інфаркти, облітерація міжворсинчастого простору, гіоплазія термінальних ворсин	8 (66,7) (95%ДІ: 35,4–91,4)	9 (100) (95%ДІ: 80,9–100)	$p_{1-2}=0,21$
Внутрішньосудинні септи	0 (0,0) (95%ДІ: 0,0–14,6)	6 (66,7) (95%ДІ: 29,2–94,8)	$P_{1-2}=0,0093^{**}$

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (Mann-Whitney U-test) – статистична значущість відмінностей між групами: $p_{1-2}=0,006$ (інтервілузит); $p_{1-2}=0,0006$ (облітерація просвіту артеріол), $p_{1-2}=0,0093$ (внутрішньосудинні септи).

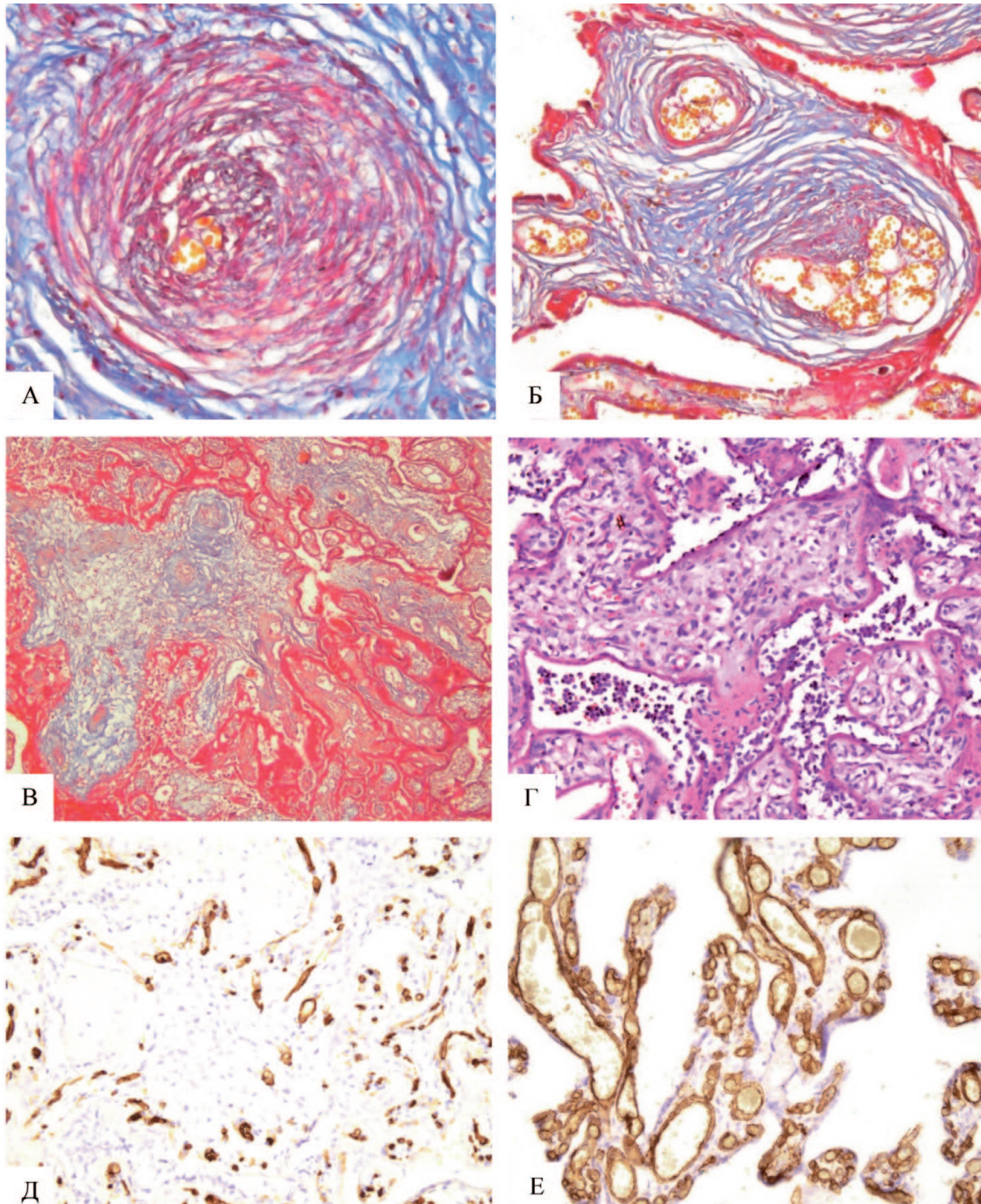


Рис. 3. Структурні зміни плацент при антенатальній асфіксії плода під час COVID-19 у вагітних.

А, Б – ревазуляризація облітерованого просвіту артеріоли, $\times 200$; В – фібриноід у міжворсинчастому просторі (фібрин, що є складовою фібриноїду, зафарбований у червоний колір), $\times 100$; Г – лейкоцитарна інфільтрація у міжворсинчастому просторі, ворсини облямовані фібриноїдом, $\times 200$; Д – експресія моноклональних антитіл до CD34 в епітелії артеріол ворсин хоріона при COVID-19, $\times 200$; Е – експресія моноклональних антитіл до CD34 в епітелії артеріол ворсин хоріона у ендотелії плацент при фізіологічних пологах, $\times 200$ (А, Б, В – фарбування MSB у модифікації Д. Д. Зербіно, Л. Л. Лукасевич (ПЧБ); Г – фарбування гематоксином та еозином; Д, Е – CD34).

та напівстовбурових ворсин: некроз ендотелію, фібриноїдний некроз стінки, проліферація гладком'язових клітин – 12 (100%) випадків зі звуженням просвіту – 2 (16,7%) плаценти.

У плацент II групи (постковідний інтервал – 5–14 тиж), на відміну від плацент I групи, переважали фіброзні зміни: облітерація просвіту артеріол, інфарк-

ти ворсин, облітерація міжворсинчастого простору – 9 (100%) випадків. Ймовірно, фіброзні зміни стромы стовбурових та напівстовбурових ворсин, облітерація міжворсинчастого простору перешкождали просторовому росту хоріона, що проявлялося морфологічно гіпоплазією термінальних ворсин (затримкою дозрівання плаценти).

Також у 100% відзначали проліферативні зміни у гладком'язовому шарі артеріол, але лише у II групі формувалися внутрішньосудинні септи (6 плацент – 66,7%) у формі новостворених судин як механізм компенсації для відновлення просвіту облітерованої, фіброзно зміненої артеріоли. Подібні зміни спостерігали у плаценті лише у випадках внутрішньоутробної асфіксії або асфіксії новонароджених. Вірогідно, така реваскуляризація не забезпечує адекватного плацентарно-плодового кровообігу, особливо у поєднанні з гіпоплазією термінальних ворсин, як наслідок фіброзних змін, описаних вище.

Інший прояв компенсаторних механізмів – збільшення кількості синцитіальних вузликів [4]. Виявлена ознака спостерігалася у 10 (83,3%) випадках у I групі та у 8 (88,9%) плацентах у II групі. Запальні зміни у II групі мали менший ступінь вираженості та характеризувалися вогнищевим хоріоамніонітом та базальним децидуїтом (6 випадків – 66,7%).

У плацентах ПЛР-негативних дітей, що народилися живими від ПЛР-позитивних матерів, автори спостерігали морфологічні прояви, що відповідали послідовній зміні фаз запалення: альтерації, ексудації та проліферації. Морфологічна картина плаценти при антенатальній асфіксії плода залежала від тривалості постковідного інтервалу [18].

Переважаючи у I групі явища плацентиту свідчило про наявність фази ексудації при постковідному інтервалі 1–4 тиж. Саме запальні зміни у плаценті є причиною порушення кровообігу у ній та загибелі плода. При збільшенні постковідного інтервалу проліферативна фаза змінювала ексудативну, прогресували проліферативні зміни у стінках судин з наступним фіброзуванням [11] – облітерація просвіту артеріол (артеріосклероз) та міжворсинчастого простору.

Отже, саме фіброзні зміни є причиною внутрішньоутробної загибелі плода при збільшенні тривалості постковідного інтервалу (II група). Цікавим є факт, що не було жодного випадку антенатальної загибелі плода при діагностуванні COVID-19 у вагітної після 35-го тиж гестації (див. рис. 1). Це пояснюється сформованою структурою зрілого хоріона з наявними термінальними ворсинами, що у змозі компенсувати порушення кровообігу.

Причиною двох випадків внутрішньоутробної асфіксії плода на 37–38-у тижнях, коли коронавірусну хворобу діагностовано у вагітних на 35–36-у тижнях гестації, став плацентит на фоні вже сформованих термінальних ворсин (I група). Випадку антенатальної загибелі плода на 40–41-у тижнях передував COVID-19

на 27–28-у тижнях гестації (II група); причиною порушення кровообігу у плаценті став артеріосклероз стовбурових та напівстовбурових ворсин. Фіброзні зміни в артеріолах у стовбурових та напівстовбурових ворсинах у поєднанні з облітерацією міжворсинчастого простору перешкоджають дозріванню плаценти, що і стає причиною формування хронічної плацентарної недостатності зі збільшенням постковідного проміжку.

Отже, захворюваність на COVID-19 у вагітної до 35 тиж гестації є фактором ризику антенатальної асфіксії плода. Жінки, які хворіли після цього терміну, народжували живих немовлят з негативним ПЛР-тестом [18], що пояснюється бар'єрною функцією плаценти та компенсаторними реакціями у відповідь на пошкодження [5, 7, 14, 15, 17].

При визначенні ППІ – показника, що корелює з несприятливими наслідками вагітності, – не було виявлено достовірної різниці ($p=0,38$) між групами дослідження та нормою [3]. У I групі ППІ становив $0,19\pm 0,07$ та $0,16\pm 0,037$ – у II групі. Проте абсолютні показники маси плода та плаценти були нижчими за аналогічні для даного віку гестації. У II групі це пов'язано з фіброзними змінами та затримкою дозрівання хоріона. У I групі (антенатальна загибель відбулася на стадії ексудативних змін) абсолютні показники маси плода були не достовірно, але нижчі, ніж у II групі. Це може свідчити про дисфункцію плаценти ще до захворювання на COVID-19 і потребує подальшого вивчення [19].

ВИСНОВКИ

1. Статистично значущі відмінності плацент при антенатальній асфіксії плода залежали від тривалості постковідного інтервалу: при постковідному інтервалі 1–4 тиж (I група) переважали запальні зміни – плацентит: інтервілузит – 91,7% (95%ДІ: 67,1–100), $p_{1-2}=0,006$; вілузит – 66,7% (95%ДІ: 35,4–91,4), $p_{1-2}=0,034$. При збільшенні тривалості постковідного інтервалу до 5–14 тиж (II група) переважав артеріосклероз – 100% (95%ДІ: 80,9–100); $p_{1-2}=0,0006$.

2. Причиною антенатальної загибелі плодів при COVID-19 у I групі є гостра плацентарна недостатність, що пов'язана з ексудативною фазою запалення (хоріоамніоніт, вілузит, інтервілузит). У II групі причиною антенатальної асфіксії плода є формування хронічної плацентарної дисфункції, зумовленої фазою проліферації, що проявлялося проліферативними змінами у м'язовому шарі артеріол та подальшим їхнім фіброзом з облітерацією просвіту (артеріосклероз).

Відомості про автора

Савчук Тетяна Василівна – канд. мед. наук, доц., кафедра патологічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 236-99-98; (099) 429-24-55. E-mail: t.savchuk@nmu.ua; aritagloriosa@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7218-0253

Information about author

Savchuck Tetiana V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 236-99-98; (099) 429-24-55. E-mail: t.savchuk@nmu.ua; aritagloriosa@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7218-0253

ПОСИЛАННЯ

1. Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EL, Nikulina AA. Pathogenesis of COVID-19. *Child Health*. 2020;15(2):133-44. doi: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598.
2. Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatr Dev Pathol*. 2020;23(3):177-80. doi: 10.1177/1093526620925569.
3. Begum T, Ahmed S, Khatun S, Arman R, Nahar L, Zisa RS, et al. Measurement of Placental Index in Different Gestational Age Groups in Bangladeshi Women. *Myensingh Med J*. 2021;30(1):143-7.
4. Bondarenko YuM, Zadorozhna TD. Morphological features of stress markers in placenta. *Neonatology*. 2022;3(45):60-4. doi: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.9.
5. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, et al. Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. 2020;49(5):418-23. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138.
6. Edlow AG, Li JZ, Collier AY, Atyeo C, James KE, Boatman AA, 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. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30455.
7. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. *EBioMedicine*. 2020;59:102951. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102951.
8. 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: 10.2174/1570163817999201228215911.
9. Gao L, Ren J, Xu L, Ke X, Xiong L, Tian 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.
10. Galang RR, Chang K, Strid P, Snead MC, Woodworth KR, House LD, et al. Severe Coronavirus Infections in Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):262-72. doi: 10.1097/AOG.0000000000004011.
11. Gychka SG, Brelidze TI, Kuchyn IL, Savchuk TV, Nikolaienko SI, Zhezhera VM, Chermak II. Placental vascular remodeling in pregnant women with COVID-19. *PLOS One*. 2022;(7):e0268591. doi: 10.1371/journal.pone.0268591.
12. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol*. 2014;88(2):1293-307. doi: 10.1128/JVI.02202-13.
13. Jackson-Gibson M, Diseko M, Caniglia EC, Mayondi GK, 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. *Obstet Gynecol*. 2023;141(1):135-43. doi: 10.1097/AOG.0000000000005020.
14. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020;192:E647-50. doi: 10.1503/cmaj.200821.
15. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta*. 2020;99:45-9. doi: 10.1016/j.placenta.2020.07.022.
16. Menter T, Tzankov A, Bruder E. Impact of SARS-CoV-2/COVID-19 on the placenta. *Pathol*. 2021;42(6):591-7. doi: 10.1007/s00292-021-00952-7.
17. Pulinx B, Kieffer D, Michiels I, Petermans S, Strybol D, Delvaux S, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(12):2441-5. doi: 10.1007/s10096-020-03964-y.
18. Savchuk TV, Gychka SH, Leshchenko IV. Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID-19). *Pathol*. 2021;18(2):128-35. doi: 10.14739/2310-1237.2021.2.231461.
19. Savchuk T, Kurkevych A, Leshchenko I. Clinical and pathological analysis of the hypoplastic left heart syndrome in one of the twins in pregnancy which occurred using in vitro fertilization. Own observation. *Georg Med News*. 2020;(307):62-8.
20. 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;101:13-29. doi: 10.1016/j.placenta.2020.08.018.
21. Smithgall MC, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D, Cimic A, Mourad M, Debelenko L, et al. Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathol*. 2020;77(6):994-9. doi: 10.1111/his.14215.
22. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):382-5. doi: 10.1080/22221751.2020.1729069.
23. Turyanytsya SM, Korzhins'ka OO, Sabova AV, Baloga OA, Petrov VO. Influence of SARS-CoV-2 acute respiratory viral disease on pregnancy and childbirth. *Reprod Health Woman*. 2021;2(47):15-8. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232515.
24. Wu Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
25. Zabolzaev FG, Kravchenko EV, Galiamova AR, Letunovskiy NN. Pulmonary Pathology of the New Coronavirus Disease (COVID-19). The Preliminary Analysis of Post-Mortem Findings. *J Clin Pract*. 2020;11(2):21-37. doi: 10.17816/clinpract34849.
26. Zaigham M, Gisselsson D, Sand A, Wikström AK, von Wowern E, Schwartz DA, et al. Clinical-pathological features in placentas of pregnancies with SARS-CoV-2 infection and adverse outcome: case series with and without congenital transmission. *BJOG*. 2022;129(8):1361-74. doi: 10.1111/1471-0528.17132.

Стаття надійшла до редакції 02.03.2023. – Дата першого рішення 10.03.2023. – Стаття подана до друку 14.04.2023