

© 2024 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



How to cite / Як цитувати статтю: Savchuk T. Pathomorphological changes of the placenta in the acute period of COVID-19 in pregnant women. *East Ukr Med J.* 2024;12(2):323-334

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(2\):323-334](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(2):323-334)

ABSTRACT

Tetiana Savchuk

<https://orcid.org/0000-0002-7218-0253>

Department of Pathological Anatomy,
Bogomolets National Medical University,
Department of Pathological Anatomy,
Kyiv, Ukraine

PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF THE PLACENTA IN THE ACUTE PERIOD OF COVID-19 IN PREGNANT WOMEN

Introduction. The barrier function of the mature placenta ensures the birth of PCR-negative infants in women during the acute period of coronavirus disease (COVID-19). This was explained by a decrease in the level of activity and concentration of angiotensin-converting enzyme type II protein (ACE2), which is a receptor for the coronavirus SARS-CoV-2 in the placenta. We conducted this study in order to detect compensatory changes in the placenta during COVID-19 in a pregnant woman.

The aim of the study: To determine pathomorphological changes of the placenta in the acute period of COVID-19 in a pregnant woman.

Materials and methods. The placentas of women with full-term pregnancy who were having COVID-19 confirmed by a positive PCR test (determination of SARS-CoV-2 RNA) during childbirth (n=32) were studied. The duration of the post-COVID interval (time from the diagnosis of COVID-19 to delivery) equaled 1–4 weeks. Macroscopic, organometric, microscopic, statistical, and immunohistochemical (with determination of CD34 monoclonal antibody expression) research methods were used. To determine the percentage of the studied structures that differed in color after histological staining, archival photos (×400) were uploaded to ONLINE JPG TOOLS.

Results. Delivery dates: 37 to 42 weeks of gestation (median 40). COVID-19 occurred in the period 34 to 40 weeks of gestation (median 36). Course of coronavirus disease in pregnant women: 10 – mild, 18 – medium-severe, severe condition with bilateral polysegmental pneumonia – 4 women. Evaluation of newborns according to the Apgar score: 21 children (65.6%) – 8–9 points, 9 cases (28.1%) – 7–8 points, and one observation – 3–4 points and 6–7 points. No significant difference was found between the clinical manifestations of COVID-19 or the severity of the course of the disease in the pregnant

woman and the morphological changes of the placenta. Microscopic examination of the placenta revealed placentitis: chorioamnionitis – 93.8% (95%CI: 82.4%–99.5%), basal deciduitis – 100% (95%CI: 94.2%–100%), villitis and intervillitis – 28.1% (95%CI: 13.7%–45.4%). The degree of manifestations of chorioamnionitis: (+) and (++) was in 34.4% (95% CI: 18.6%–52.1%), basal deciduitis (+) – 15.6% (95% CI: 5 %–30.6%), $p_{1,2}=0.08$; and (++) in 28.1% (95% CI: 13.7%–45.4%). Manifestation of chorioamnionitis in (+++) and (+++++) in 11.8% (95% CI: 3.2%–26.6%), basal deciduitis (+++) in 28.1% (95% CI: 13.7%–45.4%) and (+++++) in 15.6% (95% CI: 5%–30.6%). The expression of manifestations of basal deciduitis (+++++) was found in 11.8% (95% CI: 3.2%–26.6%), $p_{1,2}=0.04$. The degree of severity of inflammatory changes of the maternal surface of the placenta from (+++) to (+++++) with minor similar changes in the amniotic membranes (+) and (++) confirmed the vertical route of infection. Edema of the stroma of the terminal villi was detected in 90.6% (95% CI: 77.7%–98.3%) and caused a narrowing of the lumen of the capillaries of the terminal villi of the chorion, and a decrease in the percentage of the intervillous space – 26.0 [20.7; 33.8] vs. 44.9 [40.5; 49.6] as a normal value; $p = 0.0005$. Percentages in a histological section of the terminal villus: stroma – 72.3 [65.8; 78.7], blood vessels – 29.0 [25.6; 34.2] vs. normal indicators: 32.1 [26.2; 39.6] and 67.8 [60.3; 73.7], respectively; $p = 0.0039$.

Conclusions. Maternal pathomorphological changes in full-term pregnancy in the acute period of COVID-19 were caused by the exudation phase of the inflammatory process, which explained the manifestations of placentitis, swelling of the stroma of terminal villi with narrowing of the lumen of capillaries, dyscirculatory disorders. Live birth with high scores on the Apgar scale was ensured by compensatory changes of the mature placenta: an increase in the number of syncytial nodules, the locality of villitis and intervillitis, as mechanisms of increasing the intervillous space to ensure adequate perfusion.

Keywords: placenta, COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, placenta, chorionic villi.

Corresponding author: Tetiana Savchuk, Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Department of Pathological Anatomy, Kyiv, Ukraine
e-mail: t.savchuk@nmu.ua

РЕЗЮМЕ

Тетяна Савчук
<https://orcid.org/0000-0002-7218-0253>
кафедра патологічної анатомії,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЛАЦЕНТИ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19 У ВАГІТНИХ

Вступ. Бар'єрна функція зрілої плаценти забезпечує народження ПЛР-негативних немовлят у жінок у гострому періоді коронавірусної хвороби (COVID-19). Це пояснювалося зниженням у плаценті рівня активності та концентрації протеїну ангіотензинперетворюючого ферменту II типу (ACE2), що є рецептором для коронавірусу SARS-CoV-2. Виявити компенсаторні зміни у плаценті при COVID-19 у вагітній спонукало нас провести дослідження.

Мета дослідження. Визначити патоморфологічні зміни плаценти в гострому періоді COVID-19 у вагітній.

Матеріали та методи дослідження. Досліджувалися плаценти жінок з COVID-19 під час пологів, підтвердженою позитивним ПЛР-тестом (визначення РНК SARS-CoV-2), при доношеній вагітності (n=32). Тривалість постковідного інтервалу (проміжок часу від діагностування COVID-19 до пологів) була 1–4 тижні. Застосовувалися макроскопічний, органометричний, мікроскопічний, імуногістохімічний з визначенням експресії моноклональних антитіл CD34 та статистичний методи дослідження. Для визначення відсотка досліджуваних структур, що відрізнялися за кольором забарвлення після гістологічного фарбування, архівні фото ($\times 400$) завантажували на ONLINE JPG TOOLS.

Результати. Терміни пологів: з 37 по 42 тижні гестації (медіана 40). COVID-19 у терміни з 34 по 40 тижнів гестації (медіана 36). Перебіг коронавірусної хвороби у вагітних: 10 – легкий, 18 – середньо-важкий, тяжкий стан з двобічною полісегментарною пневмонією – 4 жінки. Оцінка новонароджених за шкалою Апгар: 21 дитина (65,6%) – 8–9 балів, 9 випадків (28,1%) – 7–8 балів, та по одному спостереженню – 3–4 бали та 6–7 балів. Достовірної різниці між клінічними проявами COVID-19 або важкістю перебігу хвороби у вагітної та морфологічними змінами плаценти не було виявлено. При мікроскопічному дослідженні плацент виявлявся плацентит: хоріоамніоніт – 93,8% (95% ДІ: 82,4%–99,5%), базальний децидуїт – 100% (95% ДІ: 94,2%–100%), вілузит та інтервілузит – 28,1% (95% ДІ: 13,7%–45,4%). Ступінь проявів хоріоамніоніта: (+) та (++) була в 34,4% (95% ДІ: 18,6%–52,1%), базального децидуїту (+) – 15,6% (95% ДІ: 5%–30,6%), $p_{1-2} = 0,08$; та (++) у 28,1% (95% ДІ: 13,7%–45,4%). Прояв хоріоамніоніту в (+++) та (++++) по 11,8% (95% ДІ: 3,2%–26,6%), базального децидуїту (+++) у 28,1% (95% ДІ: 13,7%–45,4%) та (++++) у 15,6% (95% ДІ: 5%–30,6%). Вираженість проявів базального децидуїту (++++) виявлена у 11,8% (95% ДІ: 3,2%–26,6%), $p_{1-2} = 0,04$. Ступінь вираженості запальних змін материнської поверхні плаценти від (+++) до (++++) при незначних аналогічних змінах амніотичних оболонок (+) та (++) підтверджували вертикальний шлях інфікування. набряк строми термінальних ворсин виявлявся у 90,6% (95% ДІ: 77,7%–98,3%) та спричиняв звуження просвіту капілярів термінальних ворсин хоріона, та зменшення відсотку міжворсинчастого простору – 26,0 [20,7; 33,8] проти 44,9 [40,5; 49,6] у нормі; $p = 0,0005$. Відсотки у гістологічному зрізі термінальної ворсини: строми – 72,3 [65,8; 78,7], судин – 29,0 [25,6; 34,2] проти аналогічних показників у нормі – 32,1 [26,2; 39,6] та 67,8 [60,3; 73,7] відповідно; $p = 0,0039$.

Висновки. Патоморфологічні зміни при доношеній вагітності в гострому періоді COVID-19 у матері спричинені фазою ексудації запального процесу, чим пояснювалися прояви плацентиту, набряк строми термінальних ворсин зі звуженням просвіту капілярів, дисциркуляторні розлади. Живонародженість з високими балами за шкалою Апгар забезпечувалася компенсаторними змінами зрілої плаценти: збільшенням кількості синцитіальних вузликів, локальністю вілузиту та інтервілузиту, як механізмами збільшення міжворсинчастого простору для забезпечення адекватної перфузії.

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

Автор, відповідальний за листування: Тетяна Савчук, кафедра патологічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
e-mail: t.savchuk@nmu.ua

Скорочення:

ACE2 – ангіотензинперетворюючий фермент 2
TMPRSS2 – трансмембранна серинова протеаза типу 2
SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
COVID-19 – коронавірусна хвороба

INTRODUCTION / ВСТУП

Структура доношеної плаценти складається з котиледонів – структурних і функціональних одиниць плаценти, які вміщують розгалуження однієї стовбурової ворсини. Для зрілої плаценти притаманна достатня кількість термінальних ворсин, адекватна васкуляризація яких забезпечує задовільний стан плода [21].

Коронавірус (SARS-CoV-2) зв'язується з рецептором ACE2, що наявний у клітинах багатьох органів. [20]. У плаценті виявляється зниження рівня активності та концентрації протеїну ангіотензинперетворюючого ферменту II типу (ACE2), що є рецептором для SARS-CoV-2 та трансмембранної сериної протеази типу 2 (TMPRSS2), яка активує Spike Protein оболонки коронавірусу SARS-CoV-2 [5, 8] і є захистом проти вертикальної передачі вірусу. Незважаючи на це, спостерігалися випадки внутрішньоутробного інфікування плаценти та плода при COVID-19 у вагітної [2, 4, 6, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Дія коронавірусу SARS-CoV-2 викликає некроз клітин (піроптоз), та подальшу активацію макрофагів, нейтрофілів, тромбоцитів з порушенням мікроциркуляції [1]. Морфологічні прояви COVID-19 (стази, тромбози) обумовлені зміною реологічних властивостей крові [2, 8]. Також, останні підвищують вірогідність мальперфузії материнських судин у плаценті [3, 8]. Бар'єрна функція зрілої плаценти та компенсаторні механізми забезпечували народження ПЛІР-негативних немовлят у жінок у гострому періоді коронавірусної хвороби (COVID-19) [14]. Це спонукало нас провести дослідження.

Мета дослідження

Визначити патоморфологічні зміни плаценти в гострому періоді COVID-19 у вагітної.

Матеріали та методи дослідження

Досліджувалися плаценти жінок з клінічними проявами COVID-19 під час пологів, підтвердженої позитивним ПЛІР тестом (визначення РНК SARS-CoV-2), при доношеній вагітності (n=32). Матеріал був набраний у відділенні патологічної анатомії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України у період з

листопада 2020 року по лютий 2022 року. Плаценти жінок з гестозами вагітних не включалися до групи дослідження. Тривалість постковідного інтервалу (проміжок часу від діагностування COVID-19 до пологів) була 1-4 тижні.

Застосовувалися макроскопічний, органо-метричний, мікроскопічний та статистичний методи дослідження. Зрізи фарбувалися гематоксиліном та еозинном (ГЕ). Для визначення стану ендотелію артеріол ворсин хоріона використовували імуногістохімічне забарвлення з використанням моноклональних антитіл проти CD34 з наступним визначенням відсотку експресії за кольором забарвлення: архівні фото (×400) завантажували у форматі JPEG на ONLINE JPG TOOLS (onlinejpgtools.com/find-dominant-jpg-colors).

Зазначали кількість кольорів – 3–5, відсоток яких потрібно вирахувати. Відсоток кольору у фото є відсотком досліджуваної структури. Також для визначення кількісних відмінностей термінальних ворсин (stroma, капіляри) у Microsoft Paint додатково зафарбовували досліджувані гістологічні структури у колір, який відрізнявся від кольорів гістологічного забарвлення структур на фото (капіляри у чорний, фон у зелений колір), з подальшим визначенням відсотку кольору вище описаним способом. Кількість термінальних ворсин обчислювали через мікроскоп в одному полі зору при збільшенні 400.

Статистичний аналіз результатів виконували з використанням пакету програм STATISTICA 8.0 (StatSoft, USA), серійний номер STA862D175437Q та MedStat серійний номер 85684586. Для статистичної обробки даних застосовували методи варіаційної статистики. Для оцінки 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 ± 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 та обговорення

Нами було досліджено 32 плаценти в гострому періоді COVID-19 у вагітних, підтверджену позитивним ПЛР тестом – визначення РНК SARS-CoV-2. У досліджуваних нами спостереженнях пологи трапилися у терміни з 37 по 42 тижні гестації (медіана 40). Жінки хворіли на COVID-19 у терміни з 34 по 40 тиждень гестації (медіана 36). Перебіг коронавірусної хвороби визначався у 10 вагітних як

легкий, у 18 – середньо-важкий та тяжкий стан з двобічною полісегментарною пневмонією діагностовано у 4 жінок (табл. 1). Незважаючи на це, у 21 спостереженні діти народилися з високими балами за шкалою Апгар – 65,6%. У 9 випадках стан новонароджених був оцінений як 7–8 балів (28,1%); також по одному спостереженню – 3–4 бали та 6–7 балів. Достовірної різниці між клінічними проявами COVID-19, або важкістю перебігу хвороби у вагітної, та морфологічними змінами плаценти не було виявлено, що відмічалось іншими авторами [12].

Таблиця 1 – Досліджуваний матеріал

Випадок	COVID-19 у вагітної (термін гестації, тиждень)	Термін пологів (тиждень)	Тривалість постковідного інтервалу (тиждень)	Важкість перебігу COVID-19 у вагітної	Маса плаценти (г)	Апгар (бали)	Особливості
1	34-35	37-38	3	ГРВІ*, середньо-важкий	410	7-8	ЗВУР
2	36-37	37-38	1	ГРВІ, середньо-важкий	650	3-4	меконіальні води, кес. розтин
3	38-39	39-40	1	ГРВІ, легкий перебіг	400	8-9	-
4	37-38	39-40	2	ГРВІ, легкий перебіг	410	8-9	-
5	39-40	40-41	1	ГРВІ, важкий, пневмонія	780	7-8	-
6	36-37	39-40	2	ГРВІ, легкий перебіг	700	8-9	кесарський розтин
7	35-36	38-39	3	ГРВІ, середньо-важкий	460	8-9	-
8	39-40	40-41	1	ГРВІ, середньо-важкий	600	8-9	-
9	37-38	38-39	1	ГРВІ, важкий, пневмонія	700	7-8	-
10	36-37	39-40	3	ГРВІ, середньо-важкий	600	9-8	-
11	35-36	39-40	4	ГРВІ, середньо-важкий	520	8-9	багатоводдя
12	36-37	40-41	4	ГРВІ, середньо-важкий	750	8-9	-
13	36-37	40-41	4	ГРВІ, важкий, пневмонія	500	8-8	-
14	38-39	39-40	1	ГРВІ, середньо-важкий	390	8-9	-
15	37-38	40-41	3	ГРВІ, середньо-важкий	520	8-9	-
16	36-37	40-41	1	ГРВІ, легкий перебіг	480	8-9	кесарський розтин
17	37-38	41-42	4	ГРВІ, легкий перебіг	630	7-8	-
18	35-36	39-40	4	ГРВІ, легкий перебіг	600	8-9	-
19	38-39	40-41	2	ГРВІ, середньо-важкий	530	8-9	-
20	36-37	40-41	3	ГРВІ, легкий перебіг	420	8-9	-
21	38-39	40-41	2	ГРВІ, середньо-важкий	700	8-9	-
22	39-40	39-40	1	ГРВІ, середньо-важкий	670	8-8	-
23	38-39	39-40	1	ГРВІ, середньо-важкий	460	7-7	-
24	36-37	39-40	3	ГРВІ, середньо-важкий	530	7-8	-
25	36-37	40-41	4	ГРВІ, легкий перебіг	580	7-8	-
26	35-36	40-41	4,5	ГРВІ, середньо-важкий	410	6-7	відшарування плаценти, ЗВУР
27	38-39	39-40	1	ГРВІ, середньо-важкий	740	8-9	-
28	35-36	39-40	4	ГРВІ, середньо-важкий	390	7-8	-
29	35-36	39-40	4	ГРВІ, легкий перебіг	530	8-9	дефект тканини плаценти
30	35-36	36-37	1	ГРВІ, середньо-важкий	480	8-9	-
31	36-37	39-40	3	ГРВІ, важкий, пневмонія	560	8-8	-
32	38-39	40-41	2	ГРВІ, легкий перебіг	380	7-8	-

Примітка: ГРВІ* – клінічні прояви гострої респіраторної вірусної інфекції. ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку

У гострому періоді COVID-19 у вагітної при макроскопічному дослідженні в плаценті виявлялися виражені дисциркуляторні розлади (рис.1). Плаценти характеризувалися повнокров'ям, крововиливами у амніотичні оболонки, міжворсинчастий простір (рис.1.В, Г), базальну пластинку – 100% (95% ДІ: 88,8%–100%) (рис.1.Д), вартонові драгли (рис.1.Б) та в одному спостереженні – крайове відшарування плаценти, якому передувало базальний децидуїт. Консистенція органу була в'яла або щільна. На

розрізі тканина мала строкатий вигляд (рожево-бліді та темно-червоні вогнища). Крім того, амніотичні оболонки були потовщені, жовтуватого кольору. Під амніотичними оболонками виявлялися численні субхоріально розташовані інфаркти жовтуватого кольору плоскої форми (рис.1.А). При морфометричному дослідженні плацент не виявлено достовірних відмінностей у масі порівняно з нормою. Маса плацент при COVID-19 у вагітної складала 530 [380, 780].

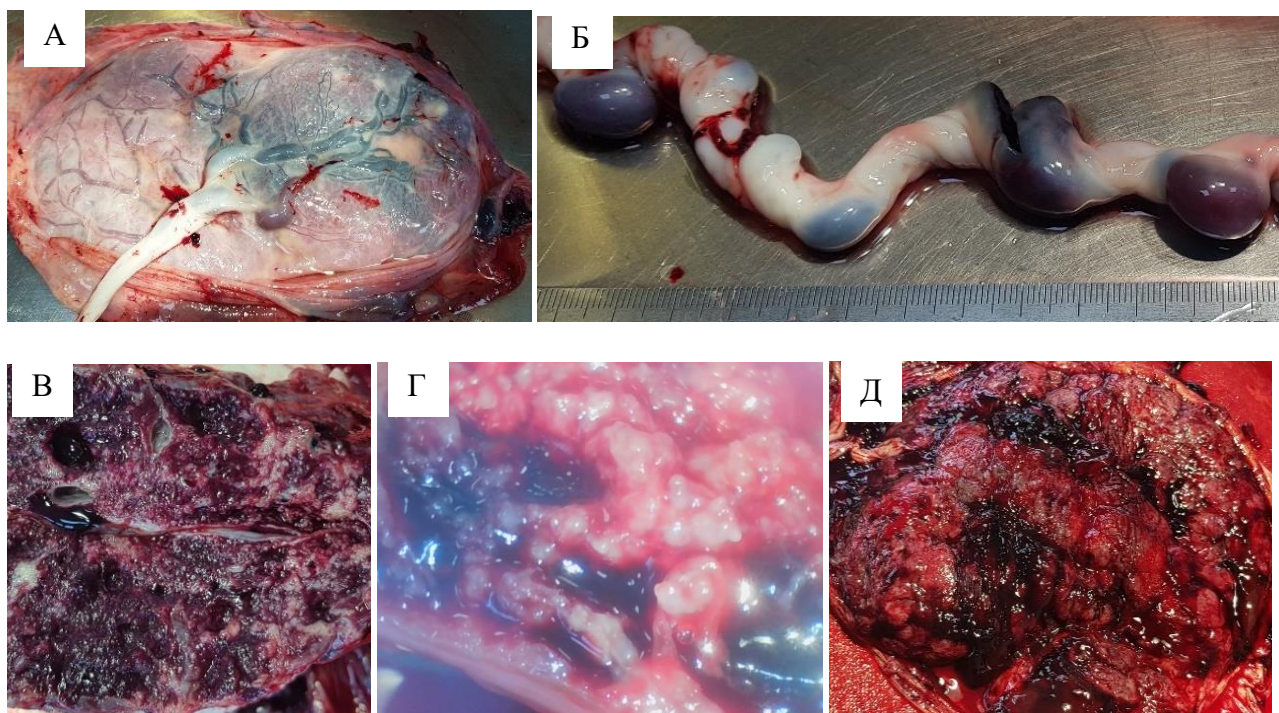


Рисунок 1– Патоморфологічні зміни при COVID-19 у гострому періоді хвороби у вагітної. А – плодова поверхня, материнська поверхня, сгортки крові; Б – тромбоз судин пуповини, крововиливи у вартонові драгли. В, Г – вигляд на розрізі. Г×5. Д – материнська поверхня

При мікроскопічному дослідженні плацент стази, тромбози (табл. 2; рис. 2) виявлялися у судинах ворсин хоріона у 68,8% (95%ДІ: 51,2%–83,9%), у 30 випадках спостерігався хоріоамніоніт – 93,8% (95% ДІ: 82,4%–99,5%), у всіх спостереженнях виявлений базальний децидуїт – 100% (95% ДІ: 94,2%–100%). Вілузит та інтервілузит виявили лише у 9 плацентах – 28,1% (95% ДІ: 13,7%–45,4%), запальні зміни у міжворсинчастому просторі були вогнищевими. В міжворсинчастому просторі при цьому виявлявся фібриноід (рис. 3).

Ступінь вираженості проявів хоріоамніоніту та базального децидуїту в плаценті оцінювали за п'ятибальною шкалою (табл. 3). Прояв хоріоамніоніту при (+) та (++) був у 34,4% (95% ДІ: 18,6%–52,1%), тоді як базального децидуїту (+) лише у 15,6% (95% ДІ: 5%–30,6%), $p_{1-2}=0,08$; та (++) у 28,1% (95% ДІ: 13,7%–45,4%) випадків. Прояви

хоріоамніоніту при (+++) та (++++) по 11,8% (95% ДІ: 3,2%–26,6%), та базального децидуїту (+++) у 28,1% (95% ДІ: 13,7%–45,4%) та (++++) у 15,6% (95% ДІ: 5%–30,6%). Вираженість проявів базального децидуїту (++++) виявлена у 11,8% (95% ДІ: 3,2%–26,6%), $p_{1-2} = 0,04$.

Набряк стромі ворсин при COVID-19 у гострому періоді у вагітної відмічався у 29 спостереженнях (рис. 3. А, Б; рис. 4. А; рис. 5. А) – 90,6% (95%ДІ: 77,7%–98,3%). Відсоток стромі термінальних ворсин у нормі склав 32,1 [26,2; 39,6] (рис. 4. Г, Д, Е). Набряк стромі ворсин при COVID-19 призводив до збільшення її відсотку у гістологічному зрізі – 72,3 [65,8; 78,7], що спричиняло звуження просвіту судин та зменшення відсотку останніх у зрізі ворсини – 29,0 [25,6; 34,2] (рис. 4. А, Б, В) проти аналогічного показнику у нормі – 67,8 [60,3; 73,7]; $p = 0,0039$. Крім того, виявлялося зменшення відсотку

міжворсинчастого простору – 26,0 [20,7; 33,8] проти 44,9 [40,5; 49,6] у нормі; $p = 0,0005$. Кількість термінальних ворсин склала в одному полі зору склала 25,4 [21; 29] та не відрізнялася від норми. Синцитіальні вузлики (щільно розташовані ядра

синцитіотрофобласта) були виявлені в збільшеній кількості у всіх спостереженнях (рис. 2). Проліферуючий синцитіотрофобласт формував численні містки між термінальними ворсинами (рис. 2, стрілка).

Таблиця 2 – Патоморфологічні зміни в плацентах у гострому періоді COVID-19 у матері

Морфологічні ознаки	Спостереження (n=32)
Хоріоамніоніт	n=30 93,8% (95%ДІ: 82,4%-99,5%)
Інтервілузит	n=9 28,1% (95%ДІ: 13,7%-45,4%)
Вілузит	n=9 28,1% (95%ДІ: 13,7%-45,4%)
Базальний децидуїт	n=32 100% (95%ДІ: 94,2%-100%)
Стази, тромбози	n=22 68,8% (95%ДІ: 51,2%-83,9%)
Крововиливи	n=32 100% (95%ДІ: 88,8%-100%)
Відшарування плаценти	n=1 3,1% (95%ДІ: 0,0%-12,3%)
Проліферація м'язового шару артеріол стовбурових ворсин	n=27 84,4% (95%ДІ: 69,4%-95%)
Звуження просвіту капілярів термінальних ворсин	n=29 90,6% (95%ДІ: 77,7%-98,3%)
Синцитіальні вузлики	n=32 18,8% (95%ДІ: 3,3%-42,9%)
Кількість термінальних ворсин ¹	25,4 [21, 29]

Примітка: ¹ -кількість термінальних ворсин в одному полі зору при збільшенні мікроскопа 400

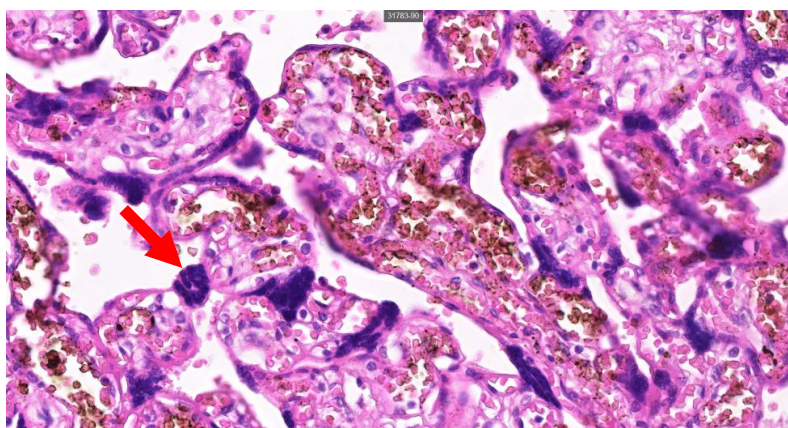


Рисунок 2 – Структурні зміни плаценти у гострому періоді COVID-19 у матері. Збільшення

Некроз ендотелію артеріол виявлявся у 100% (95% ДІ: 88,8%–100%) та проявлявся зниженням CD34-позитивного забарвлення у ендотелії артеріол ворсин хоріона (рис. 5. А) проти контрольної групи (рис. 5. Б). Відсоток експресії моноклональних антитіл проти CD34 в ендотелії артеріол ворсин

хоріона склав 20,3 [13; 28] проти 51 [42; 58] у нормі; $p = 0,00015$. У 27 спостереженнях – 84,4% (95%ДІ: 69,4%–95%) у відповідь на пошкодження ендотелію судин відмічалася проліферація м'язового шару артеріол стовбурових ворсин, що було зазначено й іншими науковцями [7].

Таблиця 3 – Вираженість проявів хоріоамніоніту (ХА) та базального децидуїту (БД) у плаценті при COVID-19 у матері у гострому періоді

Ознаки	Вираженість морфологічних проявів				
	+	++	+++	++++	+++++
ХА	n=11 34,4% (95% ДІ: 18,6%-52,1%)	n=11 34,4% (95% ДІ: 18,6%-52,1%)	n=4 11,8% (95% ДІ: 3,2%-26,6%)	n=4 11,8% (95% ДІ: 3,2%-26,6%)	n=0% (95% ДІ: 0,0%- 5,8%)
БД	n=5 15,6% (95% ДІ: 5%-30,6%)	n=9 28,1% (95% ДІ: 13,7%-45,4%)	n=9 28,1% (95% ДІ: 13,7%-45,4%)	n=5 15,6% (95% ДІ: 5%-30,6%)	n=4 11,8% (95% ДІ: 3,2%-26,6%)*
	p ₁₋₂ =0,08	p ₁₋₂ =0,42	p ₁₋₂ =0,12	p ₁₋₂ =0,72	p ₁₋₂ =0,04

Примітка: (Mann-Whitney U Test), статистична значущість відмінностей між групами; * – $p < 0,05$

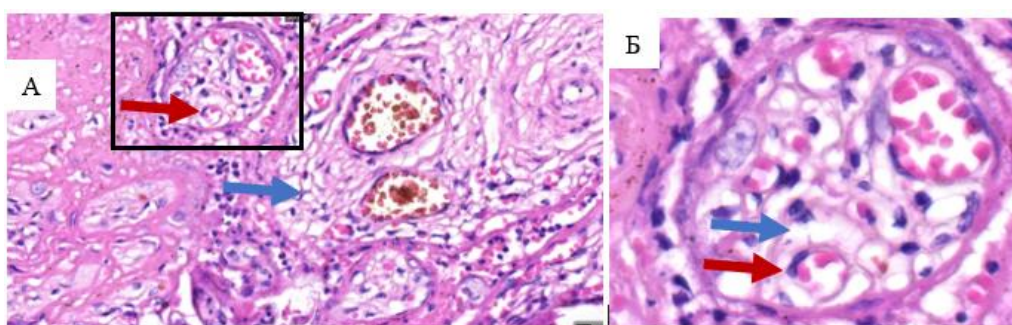


Рисунок 3 – Структурні зміни плаценти у гострому періоді COVID-19 у матері. Інтервілузит. Ворсини оконтуровані фібриною, лейкоцити та еритроцити у міжворсинчастому просторі. Термінальні ворсини безсудинні, набряк стромі ворсин (синя стрілка). Звуження просвіту капілярів термінальних ворсин (червона стрілка). Фарбування ГЕ, А×400. Б×600

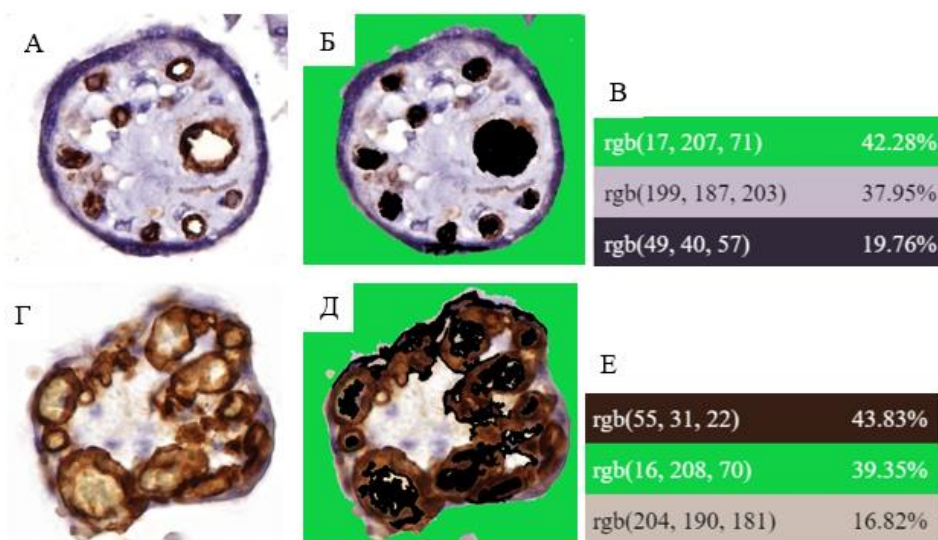


Рисунок 4 – Кількісне визначення відсотків судин та стромі у гістологічному зрізі термінальної ворсини в гострому періоді COVID-19 у вагітної та у нормі: А, Г – термінальні ворсини, імуногістохімічне забарвлення CD34, ×400. А – при COVID-19; Г – у групі порівняння, Б, Д – у Microsoft Paint зафарбований просвіт судин та фон оточення ворсини у кольори, що відрізнялися від кольорів гістологічного забарвлення структур (стромі ворсин) на фото (чорний та зелений). В, Е – визначення відсотків судин (чорний колір), стромі (сірий колір), фону (зелений колір) у програмі ONLINE JPG TOOLS

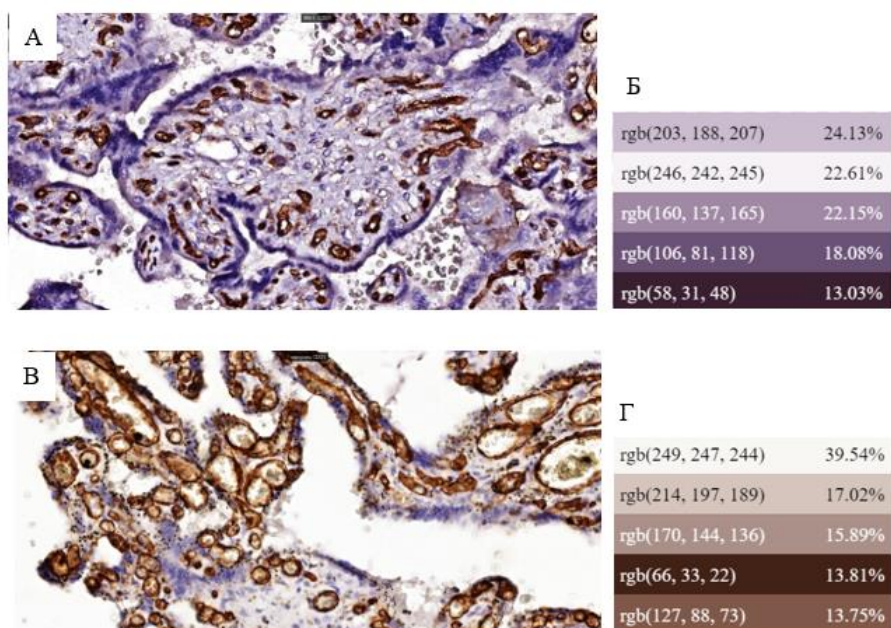


Рисунок 5 – Експресія моноклональних антитіл до CD34 в ендотелії артеріол ворсин хоріона у гострому періоді COVID-19 у вагітної, $\times 200$; Б – імуногістохімічне забарвлення CD34 у групі порівняння, $\times 200$. Б, Г – визначення відсотку експресії моноклональних антитіл проти CD34 в ендотелії артеріол ворсин хоріона (відтінки коричневих кольорів) у програмі ONLINE JPG TOOLS

Обговорення

У досліджуваних нами спостереженнях ($n=32$), в гострому періоді коронавірусної хвороби у вагітної, порушення реології крові, спричинене збудником SARS-CoV-2, призводило до виражених дисциркуляторних розладів у плаценті у вигляді стазів, тромбозів судин, дифузних та вогнищевих крововиливів у амніотичні оболонки, міжворсинчастий простір, базальну пластинку, та відшарування плаценти, якому передував базальний децидуїт (фаза ексудації). Відмічалася закономірність – виражені запальні зміни материнської поверхні плаценти від (+++) до (+++++) при менш вираженій запальній інфільтрації амніотичних оболонок (+) та (++), що підтверджувало вертикальний (гематогенний) шлях інфікування.

Набряк строми ворсин був провідною ознакою плацент при COVID-19 у гострому періоді захворювання у вагітної та спричиняв звуження просвіту капілярів термінальних ворсин, і проявлявся зменшенням відсотку останніх у гістологічному зрізі ворсини, що відмічалось у 90,6% спостережень. Відсотки у гістологічному зрізі термінальної ворсини: строма – 72,3 [65,8; 78,7], судини – 29,0 [25,6; 34,2] проти аналогічних показників у нормі – 32,1 [26,2; 39,6] та 67,8 [60,3; 73,7] відповідно; $p = 0,0039$. Виявлене нами зниження відсотку CD34 – позитивного забарвлення – 20,3 [13; 28] проти 51 [42; 58] ($p = 0,00015$), може

бути пов'язано не лише з некрозом ендотелію артеріол ворсин хоріона, але і з набряком їх строми. Також, саме набряк строми ворсин був причиною зменшення відсотку міжворсинчастого простору порівняно з нормою. За свідченнями авторів міжворсинчастий простір не має прямого відношення до структури плаценти, але зміна його конфігурації впливала на характер материнського кровотоку, що відмічалось при прееклампсії, у зв'язку формуванням збільшеної кількості термінальних ворсин [3, 19]. Саме від стану міжворсинчастого простору (розміру звивистих каналів між ворсинами хоріона) буде залежати перфузія, тому зменшення простору між ворсинами є однією з причин затримки внутрішньоутробного розвитку плода [3, 8]. У наших спостереженнях при COVID-19 у матері зменшення відсотку міжворсинчастого простору пов'язано з набряком строми вже сформованих термінальних ворсин. Відсоток міжворсинчастого простору при COVID-19 у матері в гострому періоді при доношеній вагітності склав 26,0 [20,7; 33,8] проти 44,9 [40,5; 49,6] у нормі; $p=0,0005$. Зменшення відсотку міжворсинчастого простору не було пов'язано з кількістю термінальних ворсин, яка не відрізнялася від норми та склала в одному полі зору 25,4 [21; 29]. Слід зауважити, що при гіпоплазії термінальних ворсин хоріона, наприклад, при COVID-19 у матері у другому триместрі вагітності, пов'язаної з ураженням коронавірусом SARS-CoV-2

стовбурових та зрілих проміжних ворсин, що є джерелом росту для термінальних ворсин, відмічалось збільшення відсотку міжворсинчастого простору [17, 18]. Крім того, при інтервілузиті та вілузиті навколо ворсин спостерігаються відкладення фібрину (рис. 3), ці змінені ворсини виключалися з плацентарного кровообігу та призводили до формування плацентарної недостатності. Живонародженість дітей при COVID-19 у матері у гострому періоді при доношеній вагітності забезпечувалася сформованими котиледонами зрілої плаценти, структура яких сприяла локальності запальних змін, в межах структурної одиниці зрілої плаценти, про що свідчить вогнищевість проявів вілузиту та

інтервілузиту. Формування синцитіальних вузликів, які утворюють численні містки між термінальними ворсинами, за свідченнями деяких авторів відбувалося для виконання механічної, підтримуючої функції. Також науковці вважали, що містки утворювалися в місцях двох ворсин, що близько розташовані одна до одної [3]. Це є механізмом, збільшення простору між набряклими термінальними ворсинами та пояснює появу великої кількості вузликів при COVID-19. Підтвердженням цього є формування великої кількості синцитіальних вузликів між ворсинами, «оконтурованими» фібриною, як останній компенсаторний механізм збільшити простір між ворсинами та відновити потік материнської крові.

CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ

Патоморфологічні зміни при доношеній вагітності в гострому періоді COVID-19 у матері спричинені фазою ексудації запального процесу, чим пояснювалися прояви плацентиту, набряк строми термінальних ворсин зі звуженням просвіту капілярів, дисциркуляторні розлади. Живонародженість з

високими балами за шкалою Апгар забезпечувалася компенсаторними змінами зрілої плаценти: збільшенням кількості синцитіальних вузликів, локальністю вілузиту та інтервілузиту, як механізмами збільшення міжворсинчастого простору для забезпечення адекватної перфузії.

PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH / ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вивчення патоморфологічних змін у плацентах при COVID-19 у вагітних у першому та другому триместрах вагітності при живонародженні та антенатальній асфіксії плода.

AUTHOR CONTRIBUTIONS / ВКЛАД АВТОРІВ

Автор підтверджує виключну відповідальність за наступне: концепцію та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретацію результатів, а також підготовку рукопису.

FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Автори заявили, що це дослідження не отримало фінансової підтримки.

CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори декларують відсутність явних і потенційних конфліктів інтересів, про які необхідно повідомити в зв'язку з публікацією даної статті.

ACKNOWLEDGEMENTS / ПОДЯКА

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

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EL, Nikulina AA. Pathogenesis of COVID-19. CHILD'S HEALTH. 2020 Mar 1;15(2):133–44. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598>. <https://www.mendeley.com/catalogue/253ba4e3-2b15-3b52-918d-3e9a81e860e7/>
- Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. Pediatric and Developmental Pathology. 2020 May 12;23(3):177–80. <https://doi.org/10.1177/1093526620925569>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32397896/>
- Burton, G. J. (1987) "The Fine Structure of the Human Placental Villus as Revealed by Scanning Electron Microscopy," Scanning Microscopy: Vol. 1: No. 4, Article 29. <https://digitalcommons.usu.edu/microscopy/vol1/iss4/29>

4. Daniela Eugenia Popescu, Ioana Roșca, Maria A, Andreea Cioca, 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):1836–6. <https://doi.org/10.3390/ijms25031836>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10855253/>
5. 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 Network Open*. 2020 Dec 22;3(12):e2030455. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30455>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33351086/>
6. Galang RR, Chang K, Strid P, Snead MC, Woodworth KR, House LD, et al. Severe Coronavirus Infections in Pregnancy: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2020 Aug 1;136(2):262–72. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004011>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544146/>
7. Gychka SG, Brelidze TI, Kuchyn IL, Savchuk TV, Nikolaienko SI, Zhezhera VM, et al. Placental vascular remodeling in pregnant women with COVID-19. Ito E, editor. *PLOS ONE*. 2022 Jul 29;17(7):e0268591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268591>
8. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pohlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 Cleave ACE2 Differentially and Only Proteolysis by TMPRSS2 Augments Entry Driven by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein. *Journal of Virology*. 2013 Nov 13;88(2):1293–307. <https://doi.org/10.1128/JVI.02202-13>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24227843/>
9. 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. <https://doi.org/10.1002/jmv.26386>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32749712/>
10. 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. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005020>
11. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta*. 2020 Sep;99:45–9. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.07.022>. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32755724. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32755724/>
12. Manggala Pasca Wardhana, Kuntaman Kuntaman, Budi Utomo, Rozi Aditya Aryananda, Salsabila Nabilah Rifdah, Ifan Ali Wafa, et al. Evidence of Placental Villous Inflammation and Apoptosis in Third-Trimester Symptomatic SARS-CoV-2 Maternal Infection. *Yonsei Medical Journal*. 2024 Jan 1;65. <https://doi.org/10.3349/ymj.2023.0309>
13. Menter T, Tzankov A, Bruder E. SARS-CoV-2/COVID-19-Auswirkungen auf die Plazenta. *Der Pathologe*. 2021 Jun 11;42(6):591–7. <https://doi.org/10.1007/s00292-021-00952-7>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115179/>
14. 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 Jul 13; <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03964-y> PMID: 32661809. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32661809/>
15. Raffaella Di Girolamo, Khalil A, Alameddine S, Emanuela D'Angelo, 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):100468–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100468>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34425296/>
16. Reagan-Steiner S, Bhatnagar J, Martinez RB, Milligan NS, Gisondo C, Williams FB, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Neonatal Autopsy Tissues and Placenta - Volume 28, Number 3—March 2022 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC. www.cdc.gov/eid/article/28/3/21-1735_article. <https://doi.org/10.3201/eid2803.211735>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35138244/>
17. Savchuk TV, Gychka SG, Leshchenko IV. Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID 19). *Patologija*. 2021 Aug 20;18(2):128–35. <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/231461>. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.231461>
18. 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):44–51. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2023.283322>
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]. *Georgian Med News*. 2020 Oct;(307):62–68. Russian. PMID: 33270579. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33270579/>
20. 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. *Emerging Microbes & Infections*. 2020 Jan 1;9(1):382–5.

<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069>.
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1729069>

21. Turowski G, Vogel M. Re-view and view on maturation disorders in the placenta. APMIS. 2018 Jul;126(7):602–12. <https://doi.org/10.1111/apm.12858>

Received 31.03.2024

Accepted 11.05.2024

Одержано 31.03.2024

Затверджено до друку 11.05.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Савчук Тетяна Василівна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри патологічної анатомії НМУ імені О.О. Богомольця; вул. Мечнікова, 5; Київ, Україна, 01133;

лікар дитячий патологоанатом відділення патологічної анатомії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, вул. В. Чорновола, 28/1, м. Київ, Україна, 01135; роб. 0442369998; моб. 0994292455

t.savchuk@nmu.ua; aritagloriosa@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7218-0253