

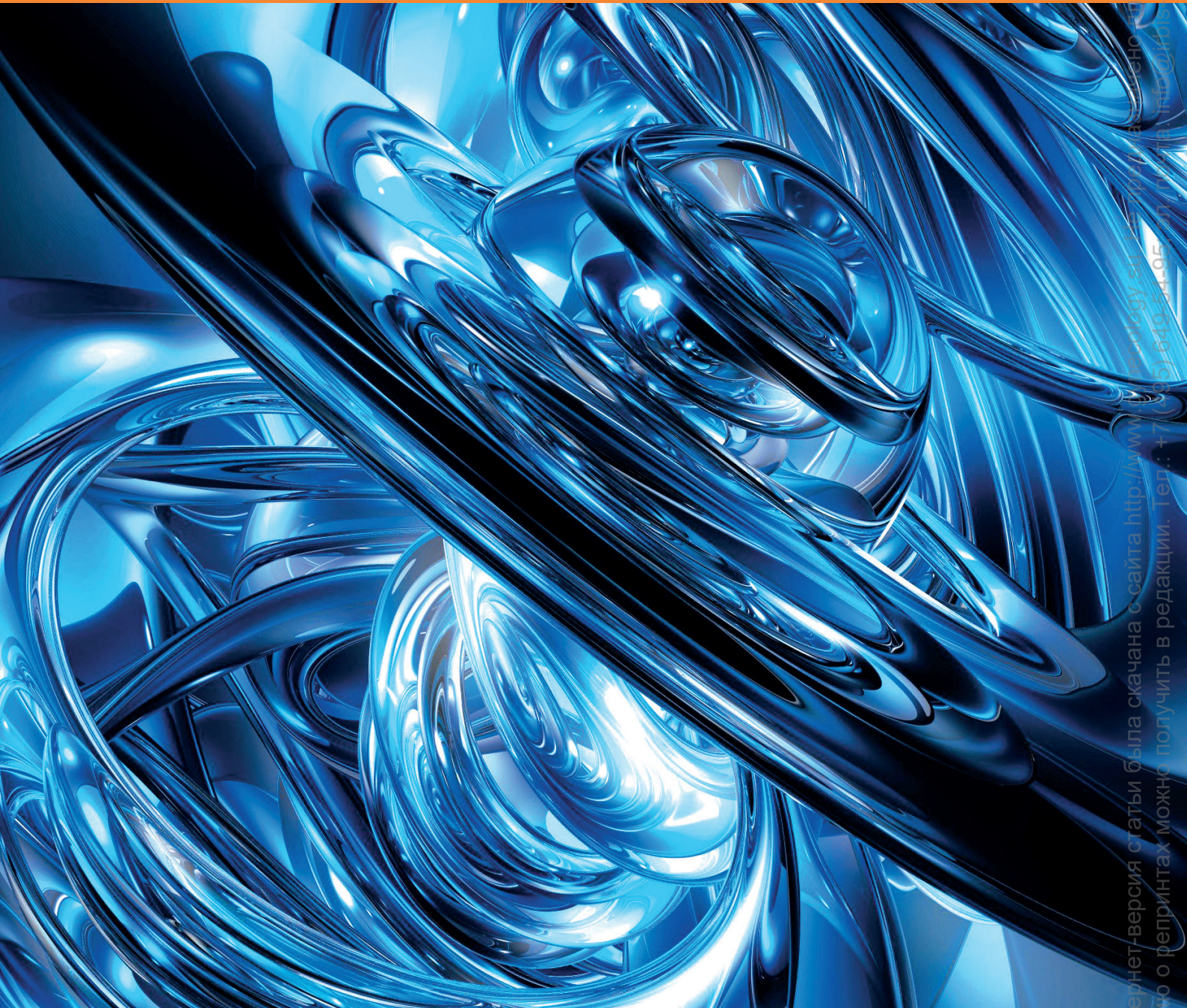
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 6



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 6

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (835) 649-54-95 или по факсу: +7 (835) 649-54-96.



Структурные изменения в плаценте женщин, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (обзор литературы)

А.В. Якимова¹, С.Ю. Боровая², В.Р. Мухамедшина¹, Н.С. Даценко¹,
С.Г. Кучеренко¹, И.М. Поздняков¹, Е.В. Никитенко²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, д. 52;

²ГБУЗ НСО «Новосибирский государственный клинический перинатальный центр»; Россия, 630089 Новосибирск, ул. Адриена Лежена, д. 32

Для контактов: Василия Рашитовна Мухамедшина, e-mail: Vilfahmuh@yandex.ru

Резюме

Введение. Во время пандемии COVID-19 возник вопрос о влиянии данной инфекции на организм беременных и фетоплацентарный комплекс, и многие аспекты этой проблемы еще неизвестны. В настоящий момент является доказанным, что течение COVID-19 в ряде случаев может сопровождаться тяжелой системной воспалительной реакцией и приводить к состоянию гиперкоагуляции.

Цель: поиск доказательств непосредственного и/или опосредованного влияния инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на структуру плаценты человека.

Материалы и методы. Данный обзор был составлен по типу традиционного обзора публикаций по интересующей теме с учетом поставленной цели. Проведен поиск англоязычных публикаций с 01.12.2019 по 01.12.2021 в базах PubMed/MEDLINE, Cochrane, Web of Science. Поисковые запросы включали следующие ключевые слова: сочетания «coronavirus» и «infection during pregnancy», «placental structure», «2019-nCoV», «COVID-19 and pregnancy», «SARS-CoV-2 and pregnancy». В процессе написания статьи для улучшения понимания читателем сути обсуждаемой проблемы возникала необходимость обсуждения некоторых результатов из литературных источников, опубликованных ранее 2019 г., напрямую не связанных с темой новой коронавирусной инфекции (таких источников 6). Анализировали полнотекстовые публикации, как отчеты об оригинальных исследованиях, так и метаанализы по соответствующей тематике. Всего критериям запроса соответствовала 351 полнотекстовая публикация, из которых были отобраны 54 как отвечающие цели проводимого исследования. Отобранные отчеты были обсуждены соавторами, исключены дубликаты, и в настоящий обзор были включены 34 из них. В исключенных из обзора публикациях преобладала информация о клиническом течении беременности и ее исходе на фоне новой коронавирусной инфекции или обсуждались единичные случаи изучения структурных изменений плаценты, которые не имели статистической значимости. Исследования с малым числом наблюдений были отобраны только в случае уникальности опубликованных данных, отсутствия научных работ, где были бы проведены аналогичные исследования на большем материале.

Результаты. Беременность, осложненная COVID-19, может сопровождаться структурными изменениями плаценты, которые являются как проявлением компенсаторно-приспособительных реакций, так и следствием повреждающего воздействия инфекционного процесса на плаценту. При позднем (в III триместре) заболевании беременной COVID-19 в легкой форме плацентарные нарушения носят преимущественно компенсаторно-приспособительный характер, нехарактерны специфические цитологические признаки вирусного поражения клеток. При новой коронавирусной инфекции более часто, чем в среднем в популяции, возникает хронический гистиоцитарный интервиллузит и некроз синцитиотрофобласта, а неблагоприятные исходы для плода характеризуются дополнительно значительным увеличением отложения межворсинчатого фибриноида. До пандемии COVID-19 хронический гистиоцитарный интервиллузит описывали примерно в 6 из 10 тыс. плацент (0,6 %) во II и III триместрах.

Заключение. Высокая частота хронического гистиоцитарного интервиллузита как в плаценте от живорожденных младенцев, заразившихся пренатально в результате передачи вируса от матери к плоду, так и в плацентах мертворожденных инфицированных младенцев позволяет с осторожностью предполагать, что такие структурные изменения плаценты характерны в большей степени для ее поражения SARS-CoV-2, а не другими инфекционными агентами. Необходимо

изучение взаимосвязи структурных изменений плаценты, возникших в разные строки гестации, с клиническим течением и исходом беременности при COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус, инфекция во время беременности, структура плаценты, 2019-nCoV, COVID-19 и беременность, SARS-CoV-2 и беременность

Для цитирования: Якимова А.В., Боровая С.Ю., Мухамедшина В.Р., Даченко Н.С., Кучеренко С.Г., Поздняков И.М., Никитенко Е.В. Структурные изменения в плаценте женщин, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (обзор литературы). *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(6):732–743. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.337>.

Structural placental changes in women with intra-pregnancy novel coronavirus infection COVID-19 (review)

Anna V. Yakimova¹, Svetlana Yu. Borovaya², Vasilya R. Mukhamedshina¹, Natalya S. Datsenko¹,
Svetlana G. Kucherenko¹, Ivan M. Pozdnyakov¹, Eugenij V. Nikitenko²

¹Novosibirsk State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 52 Krasny Avenue, Novosibirsk 630091, Russia;

²Novosibirsk State Clinical Perinatal Center; 32 Adriana Lezhena Str., Novosibirsk 630089, Russia

Corresponding author: Vasilya R. Mukhamedshina, e-mail: Vilfahmuh@yandex.ru

Abstract

Introduction. During the COVID-19 pandemic, the question regarding an effect of related infection on the body of pregnant women and the fetoplacental complex has emerged, with many aspects of this issue still being unknown. At the moment, it has been proven that in some cases the course of COVID-19 can be accompanied by severe systemic inflammatory reaction leading to hypercoagulable state.

Aim: to search for evidence of a direct and/or indirect effect of SARS-CoV-2 infection on human placenta structure.

Materials and Methods. Taking into account the goal, this review was compiled according to the type of a narrative review of publications on a topic of interest. A search for English-language publications dated of 01.12.2019 till 01.12.2021 in PubMed/MEDLINE, Cochrane, Web of Science databases was made. The search queries included the following keywords: combinations of "coronavirus" and "infection during pregnancy", "placental structure" and "2019-nCoV", "COVID-19 and pregnancy", "SARS-CoV-2 and pregnancy". In the process of writing the article, in order to improve the reader's understanding of the essence of debated issue, there was a need to discuss some of the results with literary sources published earlier 2019 that were not directly related to the topic of the new coronavirus infection (there are 6 such sources). We analyzed full-text publications, both reports on original research and meta-analyses on relevant topics. In total, 351 full-text publications met the query criteria, of which 54 were selected as meeting the objectives of the study. The select reports were discussed by the co-authors, duplicates were excluded and 34 of them were included in this review. In those that were excluded from the review, information about the clinical course of pregnancy and its outcome during novel coronavirus infection prevailed, or isolated cases of studying insignificant placental structural changes were discussed. Studies with a small number of observations were selected only in the case of the uniqueness of the published data, the absence of scientific papers where similar studies would have been conducted in larger sample.

Results. Pregnancy complicated by COVID-19 may be accompanied by placental structural changes, which represent both a manifestation of compensatory-adaptive reactions and a consequence of the damaging effect to the placenta due to infectious process. In case of late (in the III trimester) disease in pregnant woman with mild COVID-19, placental disorders are predominantly of compensatory-adaptive nature, specific cytological signs of viral cell damage are uncharacteristic. During COVID-19 infection, chronic histiocytic intervillitis and syncytiotrophoblast necrosis occur more often than in average population, and adverse fetal outcomes are characterized by additional marked increase in intervillous fibrinoid deposition. Before COVID-19 pandemic, chronic histiocytic intervillitis was described in about 6 out of 10,000 placentas (0.6 %) in II and III trimesters.

Conclusion. The high frequency of chronic histiocytic intervillitis, both in the placenta of paired women with live-born infants infected prenatally due to maternal virus transmission, and in the placentas of stillborn infected infants, allows us to cautiously assume that such placental structural changes are more characteristic for damage by SARS-CoV-2 rather than other infectious agents. It is necessary to study a relationship between placental structural changes occurred at different gestation ages, as well as clinical course and outcome of pregnancy during COVID-19.

Keywords: coronavirus, infection during pregnancy, placental structure, 2019-nCoV, COVID-19 and pregnancy, SARS-CoV-2 and pregnancy

For citation: Yakimova A.V., Borovaya S.Yu., Mukhamedshina V.R., Datsenko N.S., Kucherenko S.G., Pozdnyakov I.M., Nikitenko E.V. Structural placental changes in women with intra-pregnancy novel coronavirus infection COVID-19 (review). *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(6):732–743. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.337>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Во время пандемии COVID-19 возник вопрос о ее влиянии на организм беременной и фетоплацентарный комплекс, и многие аспекты этой проблемы еще неизвестны. Течение COVID-19 в ряде случаев может сопровождаться тяжелой системной воспалительной реакцией и приводить к состоянию гиперкоагуляции, что может способствовать нарушению структуры плаценты.
- ▶ Клинический опыт наблюдения беременностей, осложненных инфекцией другими коронавирусами, говорит о том, что беременная считается потенциально уязвимой и к тяжелой инфекции, вызываемой SARS-CoV-2. Точно неизвестно, существует ли специфическое воздействие COVID-19 на структуру плаценты.
- ▶ Экспрессия SARS-CoV-2 была обнаружена в образцах плаценты, но остается неясным, было ли присутствие вируса связано с первичной инфекцией, или ему способствовало повреждение плаценты в результате наличия другой патологии.

Что нового дает статья?

- ▶ Плаценты пациенток с COVID-19 с большей частотой и выраженностью ($p < 0,0001$) имели признаки нарушения перфузии сосудов плода, включая бессосудистые ворсинки и/или отложения фибриноида.
- ▶ Увеличение площади синцитиотрофобласта наряду с увеличением количества синцитиальных узлов в концевых ворсинках плацент у рожениц с COVID-19 указывает на наличие предплацентарной гипоксии.
- ▶ Высокая частота хронического гистиоцитарного интервиллиту как в плаценте от живорожденных младенцев, заразившихся пренатально в результате передачи вируса от матери к плоду, так и в плацентах мертворожденных инфицированных младенцев позволяет с осторожностью предполагать, что такие структурные изменения плаценты характерны в большей степени для ее повреждения вирусом SARS-CoV-2, а не другими инфекционными агентами.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Беременность, осложненная COVID-19, может сопровождаться структурными изменениями плаценты, которые являются как проявлением компенсаторно-приспособительных реакций, так и следствием повреждающего воздействия инфекционного процесса на плаценту.
- ▶ Необходимо изучение взаимосвязи структурных изменений плаценты, возникших в разные сроки гестации, с клиническим течением и исходом беременности при новой коронавирусной инфекции. Получение новых данных позволит правильно прогнозировать течение беременности и выбирать оптимальную тактику ведения беременности.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ During COVID-19 pandemic, the question about an effect of this infection on pregnant women and fetoplacental complex emerged, with many related aspects being still unknown. The course of COVID-19 in some cases may be accompanied by severe systemic inflammatory reaction leading to a hypercoagulable state, which may contribute to the disruption of placental structure.
- ▶ Clinical experience of surveying pregnancy complicated by infection with other coronaviruses suggest, that a pregnant woman may be also considered as potentially susceptible to severe SARS-CoV-2 infection. It is unknown clearly whether a specific COVID-19 effect on placental structure exists.
- ▶ Expression of SARS-CoV-2 has been detected in placental specimens, but it remains unclear whether the presence of the virus was associated with the primary infection or other pathologies might contribute to placental lesion.

What are the new findings?

- ▶ A greater frequency and severity ($p < 0.0001$) of placental damage was observed in patients with COVID-19 revealing signs of fetal vascular perfusion disorders, including a vascular villi and/or fibrinoid deposits.
- ▶ An increased syncytiotrophoblast area along with increased number of syncytial nodes in the terminal villi of the placenta in parturient women with COVID-19 points at developed pre-placental hypoxia.
- ▶ The high frequency of chronic histiocytic intervillitis, both the placenta of paired women with live-born infants infected prenatally due to maternal virus transmission, and in the placenta of paired women with stillborn infected infants, suggests with caution that such placental structural changes are more characteristic to damage by SARS-CoV-2 rather than due to other infectious agents.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Pregnancy complicated by COVID-19 may be accompanied by placental structural changes, which are both a manifestation of compensatory-adaptive reactions and a consequence of the damaging effect of the infectious process to the placenta.
- ▶ It is necessary to study an relationship between placental structural changes that occurred at different gestation ages, the clinical course and outcome of pregnancy with a novel coronavirus infection. Obtaining new data will make it possible to correctly predict the course of pregnancy and choose optimal tactics for managing pregnancy.

Введение / Introduction

Во время пандемии коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, возник вопрос о влиянии данной инфекции на организм беременных и фетоплацентарный комплекс, и многие аспекты этой проблемы еще неизвестны. Физиологические изменения во время беременности оказывают значительное влияние на иммунную, дыхательную, сердечно-сосудистую систему и коагуляцию. Они,

безусловно, модифицируют реакции организма беременной на вирусную инфекцию и предположительно могут иметь положительное либо отрицательное влияние на течение беременности, организм женщины и плода, а также прогрессирование самого заболевания COVID-19. Есть много примеров вирусных заболеваний, которые стали причиной заболеваемости и смертности беременных. Некоторые инфекционные заболевания, в том числе грипп, вирус Эбола, вирус Зика, гепатит Е и ветряная оспа имеют более тяжелое

клиническое течение, повышенную частоту осложнений и более высокую смертность среди беременных, чем у небеременных [1–3].

Клинический опыт наблюдения беременностей, осложненных инфекцией другими коронавирусами [4, 5], например, тяжелого острого респираторного синдрома – респираторное вирусное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV, первый случай которого зарегистрирован в ноябре 2002 г. в южном Китае, и ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV (воспалительное заболевание органов дыхания, вызываемое вирусом рода *Betacoronavirus* подсемейства *Coronavirinae*) свидетельствует о том, что беременная считается потенциально уязвимой и к тяжелой инфекции, вызываемой SARS-CoV-2. Вышеперечисленные предполагаемые аспекты влияния коронавирусной инфекции в условиях затяжной глобальной пандемии COVID-19 приобрели высокую клиническую и социальную значимость.

Хотя патогенез коронавирусного заболевания 2019 г. еще далек от полного понимания, в настоящий момент является доказанным, что течение COVID-19 в ряде случаев может сопровождаться тяжелой системной воспалительной реакцией [6–9] и приводить к состоянию гиперкоагуляции с широко распространенными микротромбами. Публикации, посвященные этому аспекту патогенеза болезни, продолжают, представляя клинические, лабораторные и структурные проявления на примере разных органов и систем [10, 11].

Цель: поиск доказательств непосредственного и/или опосредованного влияния инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на структуру плаценты человека.

Материалы и методы / Materials and Methods

Данный обзор был составлен по типу традиционного обзора публикаций по интересующей теме с учетом поставленной цели. Проведен поиск англоязычных публикаций с 01.12.2019 по 01.12.2021 в базах PubMed/MEDLINE, Cochrane, Web of Science. Поисковые запросы включали следующие ключевые слова: сочетания «coronavirus» и «infection during pregnancy», «placental structure», «2019-nCoV», «COVID-19 and pregnancy», «SARS-CoV-2 and pregnancy». В процессе написания статьи для улучшения понимания читателем сути обсуждаемой проблемы возникала необходимость обсуждения некоторых результатов с литературными источниками, опубликованными ранее 2019 г., напрямую не связанных с темой новой коронавирусной инфекции (таких источников 6). Анализировали полнотекстовые публикации, как отчеты об оригинальных исследованиях, так и метаанализы по соответствующей тематике. Всего критериям запроса соответствовала 351 полнотекстовая публикация, из которых были отобраны 54 как отве-

чавшие цели проводимого исследования. Отобранные отчеты были обсуждены соавторами, исключены дубликаты, и в настоящий обзор были включены 34 из них. В исключенных из обзора публикациях преобладала информация о клиническом течении беременности и ее исходе на фоне новой коронавирусной инфекции или обсуждались единичные случаи изучения структурных изменений плаценты, которые не имели статистической значимости. Исследования с малым числом наблюдений были отобраны только в случае уникальности опубликованных данных, отсутствия научных работ, где были бы проведены аналогичные исследования на большем материале. При отборе публикаций учитывалось мнение 2 соавторов, проводивших отбор независимо друг от друга. Отобранные отчеты были обсуждены соавторами, при затруднениях в оценке ценности той или иной научной работы для достижения цели данного исследования (экспертной оценки) привлекали третьего соавтора.

Результаты / Results

Вирусное поражение плаценты при COVID-19 и его возможная взаимосвязь с повреждением плода / Virus-induced placental damage in COVID-19 and its potential relation with fetal injury

В недавно опубликованном исследовании с применением электронной микроскопии были выявлены вирионы SARS-CoV-2 в ворсинах плаценты [12], а в более позднем отчете документально подтверждено, что вирус может передаваться плоду трансплацентарно, при этом вирусная нагрузка на плаценту более чем в 2 раза превышает показатели в материнской крови или носоглотке [13]. Такая высокая вирусная нагрузка в плаценте свидетельствует о тропности этого типа коронавируса к плаценте и повышает вероятность того, что он может вызвать воспалительную реакцию в плаценте и привести к повреждению фетоплацентарного барьера, а вирусное воздействие на плод может иметь отдаленные последствия: данные крупного шведского когортного исследования показали, что контакт матери с любой вирусной инфекцией во время беременности увеличивает у детей диагноз аутизма (коэффициент риска (англ. hazard ratio, HR) = 1,79; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 1,34–2,40) и депрессии (HR = 1,24; 95 % ДИ = 1,08–1,42) [14].

Аналогичную гипотезу о влиянии именно вирусной инфекции COVID-19 на плод высказывают и другие исследователи: высокий уровень воспаления у матери в ответ на вирусную инфекцию во время беременности может повлиять на несколько аспектов развития мозга плода, что позднее приведет к широким неврологическим последствиям [15]. С другой стороны, опыт наблюдения вирусных инфекций во время беременности в сопоставлении с инфекцией COVID-19 привел к трем другим ключевым выводам,

касающимся врожденной инфекции в целом. Во-первых, присутствие вируса на поверхности плаценты не обязательно указывает на плацентарную инфекцию – вертикальная передача вирусов может зависеть от какого-либо иного нарушения плацентарного барьера. Во-вторых, вирусная инфекция плацентарных клеток не обязательно означает передачу плоду. В-третьих, даже при инфицировании плода реакции неоднородны; таким образом, инфицирование плода не всегда означает повреждение плода [16]. Однако есть исследование, показавшее, что возможно проникновение SARS-CoV-2 через плацентарный барьер и инфицирование плода [17]. В плаценте живорожденных новорожденных, инфицированных SARS-CoV-2 посредством трансплацентарной передачи, в синцитиотрофобласте была положительная реакция на коронавирус SARS-CoV-2. Плаценту оценивали с помощью технологии RNAscope (PHK-определение) – новый метод гибридизации *in situ* (ISH) для обнаружения PHK-мишени в интактных клетках с высокой чувствительностью и специфичностью (Advanced Cell Diagnostics, Newark, California), используя зонд V-nCoV-2019-S (Advanced Cell Diagnostics) для матричной PHK (мPHK) белка шипа SARS-CoV-2. Это обнаружило сильную положительную реакцию на нуклеиновую кислоту SARS-CoV-2 в синцитиотрофобласте ворсинок. Иммуногистохимия с использованием мышиных моноклональных первичных антител против вирусного нуклеокапсидного антигена SARS-CoV-2 также продемонстрировала сильное положительное окрашивание синцитиотрофобласта. Установленное инфицирование плаценты не всегда коррелирует с инфицированием плода, и возможно, что между этими двумя процессами может возникнуть временной интервал. Таким образом, мы можем ожидать, что не все случаи, демонстрирующие инфицирование синцитиотрофобласта SARS-CoV-2, приведут к инфицированию плода. Наиболее важные «находки» цитируемой работы – хронический гистиоцитарный интервиллузит и некроз ворсинчатого трофобласта в связи с инфицированием синцитиотрофобласта SARS-CoV-2 – присутствовали как в плаценте от живорожденных младенцев, заразившихся пренатально в результате передачи вируса от матери к плоду, так и в плацентах мертворожденных инфицированных младенцев. Эта однородность резко контрастирует с результатами исследования плацент новорожденных, которые не были пренатально инфицированы при подтвержденной новой коронавирусной инфекции COVID-19 у матерей: выявлен широкий спектр патологических изменений плацент, включая поражения, представляющие недостаточность перфузии сосудов матери, недостаточность сосудов плода и воспалительные поражения, включая хориоамнионит и виллузит; а в некоторых случаях они могут не иметь каких-либо конкретных патологических изменений [18].

Хронический гистиоцитарный интервиллузит характеризуется скоплением гистиоцитов в межворсинчатых пространствах. Это воспалительное поражение плаценты, впервые описанное в 1987 г. С. Labarrere и E. Mullen [19]. Хронический гистиоцитарный интервиллузит остается состоянием неизвестной этиологии, которое имеет высокую частоту рецидивов и связано с плохими акушерскими исходами, включая выкидыш, гибель плода, задержку внутриутробного развития и преждевременные роды. Особенности патологии заключаются в скоплении мононуклеарных воспалительных клеток в межворсинчатом пространстве плаценты, которые являются преимущественно гистиоцитами и окрашиваются с помощью иммуногистохимии анти-CD68 и другими маркерами гистиоцитов и макрофагов. Точная распространенность хронического гистиоцитарного интервиллузита неизвестна, до пандемии COVID-19 ее описывали примерно в 6 из 10 тыс. плацент (0,6 %) во II и III триместрах [20]; тем более интересен факт наличия этой патологии во всех 11 плацентах инфицированных младенцев, родившихся живыми и мертвыми. При этом при мертворождении структурные изменения плацент характеризовались значительным увеличением отложения перивиллезного фибрина в дополнение к хроническому гистиоцитарному интервиллузиту и некрозу синцитиотрофобластов [17].

Системная воспалительная реакция как фактор повреждения плаценты при COVID-19 / Systemic inflammatory response contributing to placental damage in COVID-19

Хотя патогенез COVID-19 полностью не изучен, появляются новые доказательства того, что он может вызывать тяжелую системную воспалительную реакцию и привести к состоянию гиперкоагуляции с широко распространенными микротромбами [10]. Доказательства венозной тромбоэмболии и микроангиопатии почти во всех системах органов, включая легкие, почки, сердце и мозг, были обнаружены как клинически, так и при аутопсии [10, 21]. В исследовании, в котором участвовали 184 пациента в критическом состоянии (24 % женщин), сообщалось, что у 31 % были тромбозы различной локализации [22]. Это связано с активацией путей коагуляции и потенциальным прогрессированием вплоть до диссеминированной сосудистой коагулопатии (ДВС-синдром) и фибринолиза с последующей динамической гиперкоагуляцией, происходящей наряду с тромбоцитопенией [23].

Учитывая, что у здоровых беременных есть доказательства повышенного образования тромбина, состояния гиперкоагуляции, которое усиливается при системной воспалительной реакции, такие пациенты могут подвергаться повышенному риску тромбоза при поражении COVID-19 [23, 24], а также и повышенному риску тромбоэмболий с сопутствующей смерт-

ностью [25, 26]. Следовательно, можно предполагать, что явления микроангиопатии и тромбообразования характерны для структурных изменений плацент женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Патоморфологические и иммуногистохимические исследования плаценты / Placental pathomorphology and immunohistochemical studies

Когда молекулярные методы исследования используются в дополнение к гистологическому исследованию, может быть получена дополнительная важная информация, включая конкретную идентификацию вируса, оценку вирусной нагрузки, тропизма клеток плаценты и распределения вируса в тканях плаценты. Эти методы могут включать в себя такие, как иммуногистохимический или иммунофлуоресцентный анализ с использованием антител к вирусным антигенам, а также гибридизацию *in situ*, которые идентифицируют молекулы РНК или ДНК-мишени в интактных клетках. Комплексное исследование плаценты является потенциально ценным методом определения внутриутробной трансплацентарной передачи вируса от инфицированной матери к ее плоду.

Интересное исследование было опубликовано Е.Т. Patberg с соавт. (2021). Это было ретроспективное когортное исследование с участием 77 женщин, родивших в срок, с диагнозом COVID-19, подтвержденным полимеразно-цепной реакцией (ПЦР) материала, взятого из носоглотки. Контрольная группа была составлена из COVID-19-отрицательных пациенток. У большинства пациенток (67/77; 87 %) не было симптомов; у 10 пациенток наблюдалась легкая симптоматика COVID-19, включая лихорадку, кашель, симптомы инфекции верхних дыхательных путей и одышку. Все пациентки основной и контрольной группы имели ожирение: индекс массы тела в группе с коронавирусной инфекцией и в группе контроля составил $32,5 \pm 5,5$ и $32,1 \pm 6,0$ соответственно, без статистически значимых различий ($p = 0,65$). Плаценты всех пациенток с положительным результатом на COVID-19 были отправлены на макроскопическое и гистологическое исследование [27].

Из 77 пациенток с диагнозом COVID-19 на момент родоразрешения было зарегистрировано 25 случаев гистологических признаков плацентарной недостаточности с морфологическими изменениями сосудов: у большинства (18/25; 72 %) наблюдали признаки распространенной недостаточности перфузии сосудов низкой степени; у одной из них был тромбоз сосудов хориальной пластинки. Два случая имели мальперфузию сосудов плода высокой степени: один сегментарный и один глобальный по распределению. В одном из этих случаев были обнаружены 2 свежих фибриновых тромба в артериях хориона. Остальные 5 случаев имели интрамуральное отложение фибрина в изолированной стволовой ворсинке, или сосуда

хориональной пластинки, или в отдельных небольших базальных скоплениях бессосудистых ворсинок, и были классифицированы как сосудистая недостаточность плода неопределенного значения. Шестнадцать плацент с COVID-19 имели признаки виллизита неизвестной этиологии, что значимо чаще ($p = 0,030$), чем в контрольной группе – 20,8 % (16/77) против 7,1 % (4/56). Ни в одном из случаев хронического хориоамнионита не было выявлено [27].

Таким образом, плаценты пациенток с COVID-19 с большей частотой и выраженностью ($p < 0,0001$) имели признаки нарушения перфузии сосудов плода, включая бессосудистые ворсинки и/или отложения фибриноида – 32,5 % (25/77) против 3,6 % (2/56). Всего было проведено 2 отдельных многомерных анализа логистической регрессии для исходов сосудистой мальперфузии плода и виллизита неизвестной этиологии: Модель 1 с поправкой на все значимые переменные ($p < 0,05$) в однофакторном анализе и Модель 2, которая исключила факторы, такие как преэклампсия, ограничение роста плода и маловодие (насколько это возможно на основе размера выборки). При этом в многопараметрической модели с поправкой на возраст матери, расу и этническую принадлежность, способ родов, ограничение роста плода, преэклампсию и маловодие это различие оставалось статистически значимым (отношение шансов (ОШ) = 12,63; 95 % ДИ = 2,40–66,40). Даже когда корректировка не включала ограничение роста плода, преэклампсию и маловодие (Модель 2), это различие также оставалось статистически значимым (ОШ = 12,26; 95 % ДИ = 2,44–61,77).

Случаи COVID-19 с большей вероятностью ($p = 0,030$) имели признаки наличия частиц мекония при оценке плаценты, чем контрольные – 20,8 % (16/77) против 7,1 % (4/56). При сравнении бессимптомных пациенток с COVID-19 ($n = 67$) с контрольной группой снова наблюдалась значительная разница в частоте сосудистой мальперфузии плода ($p < 0,0001$) и виллизита неизвестной этиологии ($p = 0,020$) – 31,3 % (21/67) против 3,6 % (2/56) и 22,4 % (15/67) против 7,1 % (4/56) соответственно.

Полученные авторами результаты подтверждают данные, описанные в обзоре, включающем 20 исследований, о гистологических исследованиях плаценты в III триместре после перенесенного SARS-CoV-2 у матери: признаки сосудистой мальперфузии плода были зарегистрированы в 35,3 % случаев, нарушения кровообращения в материнском отделе плаценты – в 46 % случаев, признаки воспаления – в 8,7 % случаев [28]. В исследовании плацент 20 женщин, у которых был обнаружен положительный результат на SARS-CoV-2 при тестировании во время родов (от 32 до 40 нед беременности), у 10 плацент были обнаружены признаки возможной недостаточности перфузии сосудов плода или тромбоза сосудов плода.

Однако контрольной группы для сравнения не было, что затрудняло интерпретацию результатов [29].

Определенный интерес представляет исследование российских ученых, хотя и проведенное на небольшом клиническом материале: оно было основано на морфологическом анализе 26 плацент, полученных при срочных родах, которые были разделены на 3 группы. Первую группу составили 11 плацент родильниц в возрасте 24–42 года (в среднем $29,8 \pm 1,6$ лет), у которых во время родов была легкая форма COVID-19; во вторую группу вошли 7 плацент родильниц в возрасте 24–42 года (в среднем $29,8 \pm 6,1$ лет) с умеренной формой COVID-19. Контрольную группу составили всего 8 плацент родильниц в возрасте 24–42 года (средний возраст $34,2 \pm 2,2$ года) при нормальном течении беременности и отсутствии экстрагенитальной и генитальной патологии. Как видно из описания, были учтены 2 переменных: возраст беременных и степень тяжести основного заболевания. Исследование было основано на количественной оценке размера функционирующих сосудов в ворсинках, обеспечивающих кровоснабжение плода. Измеряли поперечные сечения ворсинок: определяли площадь и периметр концевых ворсинок, их капилляров и синцитиотрофобласта. После получения морфометрических параметров авторы рассчитали процентное содержание синцитиотрофобласта, а также показатели сосудистого компонента плода в ворсинках плаценты: степень васкуляризации ворсинок как отношение суммы площади капилляров в ворсинке к площади ее поперечного сечения, отношение периметра ворсинки к площади его поперечного сечения, отношение суммы периметров капилляров к сумме площадей этих капилляров в ворсинке, отношение периметра ворсинки к сумме периметров ее капилляров, отношение периметра ворсинки к сумме площадей области его капилляров. Морфометрический анализ препаратов плацент родильниц, страдавших COVID-19, позволил выявить, что медианы площади поперечного сечения ворсинок у пациенток с легкой и средней степенью COVID-19 были выше, чем в контрольной группе, на 24,2 % ($p < 0,05$) и 8,2 % соответственно; периметр ворсинок был выше на 13,8 % ($p < 0,05$) и 7,3 % соответственно. Площадь синцитиотрофобласта в ворсинках пациенток с COVID-19 превышала значения контрольной группы на 18,4–18,5 % что отражает состояние материнского компартмента плацентарного кровообращения; удельная площадь синцитиотрофобласта у женщин с легким течением COVID-19 была ниже на 4,6 %, а у пациенток со средним течением – выше на 9,2 % ($p > 0,05$), чем в контрольной группе. По мнению авторов, увеличение площади синцитиотрофобласта наряду с увеличением количества синцитиальных узлов в концевых ворсинках плацент у родильниц с COVID-19 указывает на наличие предплацентарной гипоксии. Также заслу-

живали внимания изменения морфометрических параметров капилляров ворсинок, отражающих состояние фетального компонента кровообращения в плаценте: количество капилляров в ворсинках плацент, полученных от рожениц с легкой и средней степенью COVID-19, превышало значения контрольной группы на 25,0 и 37,5 % ($p < 0,05$). В то же время медианы площади и периметра одного капилляра в ворсинках плацент родильниц с легким течением COVID-19 были ниже, чем в контрольной группе, на 15,4 и 4,9 % соответственно; у пациенток со средним течением COVID-19 эти показатели были выше на 29,4 и 15,3 %, соответственно ($p < 0,05$). По мнению авторов исследования, предплацентарная гипоксия является основной причиной увеличения количества капилляров в ворсинках плаценты, которое было выявлено у пациенток с более тяжелым течением COVID-19 [30].

В отличие от некоторых иных наблюдений, приведенных в данном обзоре, где указано, что повреждение в основном затрагивает плодовую часть плаценты, в исследовании E.D. Shanes с соавт. (2020) были выявлены признаки материнской сосудистой мальперфузии [31]; они присутствовали в 12 из 15 случаях, включали центральные и периферические инфаркты ворсинок, агглютинацию ворсинок. Периферические инфаркты, децидуальная артериопатия, атероз и фибриноидный некроз, а также гипертрофия стенок чаще встречались в случаях COVID-19, чем в плацентах женщин контрольной группы ($p = 0,01$).

Интересные результаты иммуногистохимического исследования плацент пациенток с COVID-19 были опубликованы в 2021 г. А.И. Щеголевым с соавт. Исследователи провели количественную оценку экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) в терминальных (в синцитиотрофобластах и эндотелии капилляров) и стволовых (эндотелий артерий и вен) ворсинках плаценты в зависимости от тяжести заболевания. Иммуногистохимический анализ показал, что самая высокая экспрессия VEGF наблюдалась в цитоплазме синцитиотрофобласта, а также в эндотелиоцитах сосудов у рожениц с умеренной степенью тяжести COVID-19 [32]. Авторы исследования высказывают гипотезу, что изменение уровней экспрессии VEGF и его рецепторов в структурах плаценты вследствие предплацентарной гипоксии (видимо, как результат нарушения функции внешнего дыхания при поражении легких у беременных) может быть механизмом повышения артериального давления, так как ведущим механизмом компенсаторной реакции на гипоксию плаценты является активация пути VEGF. Авторы ссылаются на исследование M. Mendoza с соавт., где было выявлено наличие клинических признаков преэклампсии, которые исчезли до начала родов после устранения респираторных нарушений у ряда беременных с тяжелыми симптомами SARS-CoV-2 [33].

Скудное количество наблюдений посвящено исследованию плацент женщин, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию в I и II триместрах. Например, китайские исследователи изучали морфологию плаценты, экспрессию плацентарного ангиотензинпревращающего фермента 2 (англ. placental angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) и наличие SARS-CoV-2 у двух родильниц, которые перенесли коронавирусную инфекцию до 27 нед гестации и чья беременность закончилась родами: у одной, чья беременность была прервана в 18 нед, и у двух пациенток с бессимптомной коронавирусной инфекцией во время настоящей беременности. На момент родов ПЦР тесты на SARS-CoV-2 у всех были отрицательными [34]. В плацентах беременных с COVID-19 чаще, чем в контрольной группе, выявляли кальцификации, повышение количества синцитиальных узелков, отложение фибриноида, что перекликается с вышеприведенными данными, опубликованными другими исследователями [30, 32]. Иммуногистохимическое окрашивание ACE2 показало, что экспрессия локализована в мембране и цитоплазме синцитиотрофобластов и децидуальных клеток. Экспрессия ACE2 была сильнее на ранних сроках беременности. Попытка выявления нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 в плаценте во всех случаях имела отрицательный результат. ACE2 – это функциональный рецептор инфекции SARS-CoV-2 [35]. Теоретически ACE2 дает возможность заражения SARS-CoV-2. Вирус SARS-CoV-2 связывается с рецептором ACE2 через белок S, а затем проникает в клетки [36]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ACE2 широко экспрессируется в женской репродуктивной системе и на границе раздела матери и плода, который включает стромальные и периваскулярные клетки децидуальной оболочки, цитотрофобласты и синцитиотрофобласты, и в зрелой плаценте [34, 37]. В другом исследовании изучались человеческие эмбрионы для изучения возможных путей передачи в I триместре, и авторы обнаружили экспрессию ACE2 в трофобласте, бластоцисте и гипобласте [38]. Исходя из вышеупомянутых результатов, можно предполагать, что проникновение вируса SARS-CoV-2 в фетоплацентарный комплекс более вероятно в ранние сроки гестации; следовательно, возможность и степень выражения повреждения хориона также более высока при проникновении инфекционного агента в ранние сроки, но это предположение требует верификации.

В исследовании L. Resta с соавт. (2021), где результаты гистологического и иммуногистохимического исследования 71 плаценты от SARS-CoV-2-положительных матерей сравнивались с результатами исследования 142 плацент контрольной группы, было показано, что различия в частоте случаев материнской сосудистой мальперфузии по сравнению с контролем нехарактерны – 54,3 % против 43,7 % ($p = 0,19$), тогда как статистически значимыми были различия

в сосудистой мальперфузии плода – 21,1 % против 4,2 % ($p < 0,001$). Также в основной группе чаще выявляли децидуальную артериопатию – 40,9 % против 1,4 % ($p < 0,0001$), децидуит – 32,4 % против 0,7 % ($p < 0,0001$), отложение фибриноида в межворсинчатых пространствах – 36,6 % против 3,5 % ($p < 0,0001$) и тромбоз сосудов плода – 22,5 % против 0,7 % ($p < 0,0001$). Результаты иммуногистохимического исследования показали присутствие вирусного антигена во многих материнских клетках, особенно в децидуальных стромальных и эндотелиальных клетках. Положительные результаты определения антител к гликопротеину шипа S1 против SARS-CoV-2 распределились следующим образом: 33/51 (65 %) случаев диффузной позитивности на всем исследуемом участке и 18/51 (35 %) случаев локализованной позитивности, при этом экспрессия была более выраженной в цитоплазме ворсин плаценты. Авторы также наблюдали положительный результат в 13/51 (25 %) случаях в эндотелии капилляров ворсинок в местах тромбоза; в 14/51 (28 %) случаях обнаружены положительные результаты в материнских децидуальных клетках и в межворсинчатых гистиоцитах. Возможно, наличие антител к гликопротеину шипа S1, наблюдаемое в синцитиотрофобластах, может быть интерпретировано как барьерный эффект этих клеток между материнским и плодным компартментами [39]. Согласно наблюдениям M.C. Smithgall с соавт. (2020), вирусные цитопатические изменения плаценты при новой коронавирусной инфекции, перенесенной в III триместре беременности, нехарактерны [40].

Заключение / Conclusion

Как следует из проанализированной литературы, беременность, осложненная COVID-19, может сопровождаться структурными изменениями плаценты, которые являются как проявлением компенсаторно-приспособительных реакций, так и следствием повреждающего воздействия инфекционного процесса на плаценту. При позднем (в III триместре) заболевании беременной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в легкой форме плацентарные нарушения носят преимущественно компенсаторно-приспособительный характер, нехарактерны специфические цитологические признаки вирусного поражения клеток.

Прослеживается определенная взаимосвязь между структурными изменениями плаценты и тяжестью COVID-19, а также определенными осложнениями беременности. При более тяжелом течении заболевания могут возникать изменения плаценты, являющиеся предпосылкой для гестационной артериальной гипертензии, плацентарной недостаточности и смерти плода. При новой коронавирусной инфекции более часто, чем в среднем в популяции, возникает хронический гистиоцитарный интервиллузит и некроз синцитио-

трофобласта, а неблагоприятные исходы для плода характеризуются дополнительно значительным увеличением отложения межворсинчатого фибриноида.

Возможно, что определенная иммунная реакция матери, а также гипоксическое повреждение трофобласта при нарушении функции внешнего дыхания могут быть основной причиной больших межворсинчатых отложений фибриноида в плацентах, инфицированных SARS-CoV-2. Результаты иммуногистохимического исследования показали присутствие вирусного антигена во многих материнских клетках, особенно в децидуальных стромальных и эндотелиальных клетках.

Остается невыясненным значение гестационного срока, в котором произошло заражение беременной новой коронавирусной инфекцией, для возникновения того или иного варианта структурных изменений плаценты; большинство исследований рассматривают плаценту пациенток, перенесших заболевание незадолго до родов.

Безусловно, проблема повреждения плаценты при COVID-19 требует продолжения исследований. Необходимо изучение взаимосвязи структурных изменений плаценты, возникших в разные строки гестации, с клиническим течением и исходом беременности при новой коронавирусной инфекции.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 27.06.2022. В доработанном виде: 20.10.2022.	Received: 27.06.2022. Revision received: 20.10.2022.
Принята к печати: 25.10.2022. Опубликовано: 30.12.2022.	Accepted: 25.10.2022. Published: 30.12.2022.
Вклад авторов	Author's contribution
Якимова А.В. – поиск и отбор публикаций, экспертная оценка данных, написание и редактирование текста рукописи; Боровая С.Г. – поиск и отбор публикаций, написание текста рукописи; Мухамедшина В.Р. – концепция и дизайн; Даценко Н.С. – систематизация данных; Кучеренко С.Г. – систематизация данных, написание и редактирование текста рукописи; Поздняков И.М. – редактирование финального варианта рукописи; Никитенко Е.В. – экспертная оценка данных, редактирование текста рукописи.	Yakimova A.V. – review of publications, expert data assessment, text writing and editing; Borovaya S.G. – searching and selecting publications, text writing; Mukhamedshina V.R. – concept and design; Datsenko N.S. – data systematization; Kucherenko S.G. – data systematization, text writing and editing; Pozdnyakov I.M. – editing of manuscript final version; Nikitenko E.V. – expert data assessment, text editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансирования.	The authors declare no funding.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Schwartz D.A. The effects of pregnancy on women with COVID-19: maternal and infant outcomes. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2042–4. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa559>.
- Schwartz D.A. Maternal and infant death and the rVSV-ZEBOV vaccine through three recent Ebola virus epidemics – West Africa, DRC Équateur and DRC Kivu: 4 years of excluding pregnant and lactating women and their infants from immunization. *Curr Trop Med Rep.* 2019;6:213–22. <https://doi.org/10.1007/s40475-019-00195-w>.
- Krauer F., Riesen M., Reveiz L. et al. Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barré syndrome: systematic review *PLoS Med.* 2017;14(1):e1002203. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002203>.
- Alserehi H., Wali G., Alshukairi A., Alraddadi B. Impact of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect Dis.* 2016;16:105. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1437-y>.
- Alfaraj S.H., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019;52(3):501–3. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.04.005>.
- Hammock B.D., Wang W., Gilligan M.M., Panigrahy D. The overlooked storm in coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Am J Pathol.* 2020;190(9):1782–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.06.01>.
- Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–2. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
- Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al., HLH Across Speciality Collaboration UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- Panigrahy D., Gilligan M.M., Huang S. et al. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19? *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39(2):337–40. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09889-4>.
- Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033–40. <https://doi.org/10.1182/blood.2020060000>.
- Gris J.C., Perez-Martin A., Quéré I., Sotto A. COVID-19 associated coagulopathy: The crowning glory of thrombo-inflammation concept. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39(3):381–2. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.04.013>.
- Algarroba G.N., Rekawek P., Vahanian S.A. et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):275–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.023>.
- Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>.
- Al-Haddad B.J.S., Jacobsson B., Chabra S. et al. Long-term risk of neuropsychiatric disease after exposure to infection in utero.

JAMA Psychiatry. 2019;76(6):594–602. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0029>.

15. Liu H., Wang L.L., Zhao S.J. et al. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *Reprod Immunol*. 2020;139:103122. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>.
16. Wastnedge E., Reynolds R.M., van Boeckel S.R. et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021;101(1):303–18. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>.
17. Schwartz D.A., Baldewijns M., Benachi A. et al. Chronic histiocytic intervillitis with trophoblast necrosis is a risk factor associated with placental infection from coronavirus disease 2019 (COVID-19) and intrauterine maternal-fetal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) transmission in live-born and stillborn infants. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(5):517–28. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0771-SA>.
18. Schwartz D.A., Morotti D. Placental pathology of COVID-19 with and without fetal and neonatal infection: trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020;12(11):1308. <https://doi.org/10.3390/v12111308>.
19. Labarere C., Mullen E. Fibrinoid and trophoblastic necrosis with massive chronic intervillitis: an extreme variant of villitis of unknown etiology. *Am J Reprod Immunol Microbiol*. 1987;15(3):85–91. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1987.tb00162.x>.
20. Mattuizzi A., Sauvestre F., André G. et al. Adverse perinatal outcomes of chronic intervillitis of unknown etiology: an observational retrospective study of 122 cases. *Sci Rep*. 2020;10(1):12611. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69191-9>.
21. Rapkiewicz A.V., Mai X., Carsons S.E. et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: a case series. *EClinicalMedicine*. 2020;24:100434. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100434>.
22. Knight M., Bunch K., Vousden N. et al.; UK Obstetric Surveillance System SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy Collaborative Group. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020;369:m2107. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2107>.
23. Ji H.-L., Zhao R., Matalon S., Matthey M.A. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol Rev*. 2020;100(3):1065–75. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2020>.
24. Di Renzo G.C., Giardina I. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: consider thromboembolic disorders and thromboprophylaxis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):135. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.017>.
25. Creanga A.A., Syversen C., Seed K., Callaghan W.M. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011–2013. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):366–73. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002114>.
26. Saving Lives, Improving Mothers' Care Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2016–18. Maternal, Newborn and Infant Clinical Outcome Review Programme. *MBRRACE-UK*, 2020. 96 p. Режим доступа: https://www.npeu.ox.ac.uk/assets/downloads/mbrrace-uk/reports/maternal-report-2020/MBRRACE-UK_Maternal_Report_Dec_2020_v10_ONLINE_VERSION_1404.pdf. [Дата обращения: 25.06.2022].
27. Patberg E.T., Adams T., Rekawek P. et al. Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(4):382.e1–382.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.020>.
28. Sharps M.C., Hayes D.J.L., Lee S. et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 2020;101:13–29. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.018>.
29. Baergen R.N., Heller D.S. Placental pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings. *Pediatr Dev Pathol*. 2020;23(3):177–80. <https://doi.org/10.1177/1093526620925569>.
30. Щеголев А.И., Куликова Г.В., Туманова У.Н. и др. Морфометрическая характеристика ворсин плаценты рожениц с COVID-19. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021;172(7):102–7. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-172-7-102-107>.
31. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S. et al. Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 2020;154(1):23–32. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>.
32. Щеголев А.И., Куликова Г.В., Ляпин В.М. и др. Выраженность синцитиальных узелков и экспрессии VEGF в ворсинах плаценты рожениц с COVID-19 зависит от степени ее тяжести. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021;171(3):386–90. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-171-3-386-390>.
33. Mendoza M., Garcia-Ruiz I., Maiz N. et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG*. 2020;127(11):1374–80. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16339>.
34. Zhao Y., Huang B., Ma H. et al. Follow-up study on the outcomes of recovered pregnant women with a history of COVID-19 in the first and second trimesters: A case series from China. *Matern Fetal Med*. 2020;3(1):24–32. <https://doi.org/10.1097/FM9.0000000000000080>.
35. Ge X.Y., Li J.L., Yang X.L. et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013;503(7477):535–8. <https://doi.org/10.1038/nature12711>.
36. Kai H., Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res*. 2020;43(7):648–54. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0455-8>.
37. Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W et al. Review. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod*. 2020;26(6):367–73. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030>.
38. Weatherbee B.A.T., Glover D.M., Zernicka-Goetz M. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and the protease TMPRSS2 suggests susceptibility of the human embryo in the first trimester. *Open Biol*. 2020;10(8):200162. <https://doi.org/10.1098/rsob.200162>.
39. Resta L., Vimercati A., Cazzato G. et al. SARS-CoV-2 and placenta: new insights and perspectives. *Viruses*. 2021;13(5):723. <https://doi.org/10.3390/v13050723>.
40. Smithgall M.C., Liu-Jarin X., Hamele-Bena D. 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. *Histopathology*. 2020;77(6):994–9. <https://doi.org/10.1111/his.14215>.

References:

1. Schwartz D.A. The effects of pregnancy on women with COVID-19: maternal and infant outcomes. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2042–4. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa559>.
2. Schwartz D.A. Maternal and infant death and the rVSV-ZEBOV vaccine through three recent Ebola virus epidemics – West Africa, DRC Équateur and DRC Kivu: 4 years of excluding pregnant and lactating women and their infants from immunization. *Curr Trop Med Rep*. 2019;6:213–22. <https://doi.org/10.1007/s40475-019-00195-w>.
3. Krauer F., Riesen M., Reveiz L. et al. Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barré syndrome: systematic review *PLoS Med*. 2017;14(1):e1002203. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002203>.
4. Alserehi H., Wali G., Alshukairi A., Alraddadi B. Impact of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect Dis*. 2016;16:105. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1437-y>.
5. Alfara S.H., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(3):501–3. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.04.005>.
6. Hammock B.D., Wang W., Gilligan M.M., Panigrahy D. The overlooked storm in coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Am J Pathol*. 2020;190(9):1782–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.06.01>.
7. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–2. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
8. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al., HLH Across Speciality Collaboration UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
9. Panigrahy D., Gilligan M.M., Huang S. et al. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19?

- Cancer Metastasis Rev.* 2020;39(2):337–40. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09889-4>.
10. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033–40. <https://doi.org/10.1182/blood.2020060000>.
 11. Gris J.C., Perez-Martin A., Quéré I., Sotto A. COVID-19 associated coagulopathy: The crowning glory of thrombo-inflammation concept. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39(3):381–2. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.04.013>.
 12. Algarroba G.N., Rekawek P., Vahanian S.A. et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):275–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.023>.
 13. Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>.
 14. Al-Haddad B.J.S., Jacobsson B., Chabra S. et al. Long-term risk of neuropsychiatric disease after exposure to infection in utero. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(6):594–602. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0029>.
 15. Liu H., Wang L.L., Zhao S.J. et al. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *Reprod Immunol.* 2020;139:103122. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>.
 16. Wastnedge E., Reynolds R.M., van Boeckel S.R. et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021;101(1):303–18. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>.
 17. Schwartz D.A., Baldewijns M., Benachi A. et al. Chronic histiocytic intervillitis with trophoblast necrosis is a risk factor associated with placental infection from coronavirus disease 2019 (COVID-19) and intrauterine maternal-fetal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) transmission in live-born and stillborn infants. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(5):517–28. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0771-SA>.
 18. Schwartz D.A., Morotti D. Placental pathology of COVID-19 with and without fetal and neonatal infection: trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV-2. *Viruses.* 2020;12(11):1308. <https://doi.org/10.3390/v12111308>.
 19. Labarrere C., Mullen E. Fibrinoid and trophoblastic necrosis with massive chronic intervillitis: an extreme variant of villitis of unknown etiology. *Am J Reprod Immunol Microbiol.* 1987;15(3):85–91. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1987.tb00162.x>.
 20. Mattuizzi A., Sauvestre F., André G. et al. Adverse perinatal outcomes of chronic intervillitis of unknown etiology: an observational retrospective study of 122 cases. *Sci Rep.* 2020;10(1):12611. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69191-9>.
 21. Rapkiewicz A.V., Mai X., Carsons S.E. et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: a case series. *EclinicalMedicine.* 2020;24:100434. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100434>.
 22. Knight M., Bunch K., Vousden N. et al.; UK Obstetric Surveillance System SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy Collaborative Group. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ.* 2020;369:m2107. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2107>.
 23. Ji H.-L., Zhao R., Matalon S., Matthey M.A. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1065–75. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2020>.
 24. Di Renzo G.C., Giardina I. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: consider thromboembolic disorders and thromboprophylaxis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):135. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.017>.
 25. Creanga A.A., Syverson C., Seed K., Callaghan W.M. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011–2013. *Obstet Gynecol.* 2017;130(2):366–73. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002114>.
 26. Saving Lives, Improving Mothers' Care Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2016–18. Maternal, Newborn and Infant Clinical Outcome Review Programme. *MBRRACE-UK*, 2020. 96 p. Available at: https://www.npeu.ox.ac.uk/assets/downloads/mbrrace-uk/reports/maternal-report-2020/MBRRACE-UK_Maternal_Report_Dec_2020_v10_ONLINE_VERSION_1404.pdf. [Accessed: 25.06.2022].
 27. Patberg E.T., Adams T., Rekawek P. et al. Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(4):382.e1–382.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.020>.
 28. Sharps M.C., Hayes D.J.L., Lee S. et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta.* 2020;101:13–29. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.018>.
 29. Baergen R.N., Heller D.S. Placental pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings. *Pediatr Dev Pathol.* 2020;23(3):177–80. <https://doi.org/10.1177/1093526620925569>.
 30. Shchegolev A.I., Kulikova G.V., Tumanova U.N. et al. Morphometric parameters of placental villi in parturient women with COVID-19. [Morfometricheskaya harakteristika vorsin placenty rozhnic s COVID-19]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* 2021;172(7):102–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-172-7-102-107>.
 31. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S. et al. Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(1):23–32. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>.
 32. Shchegolev A.I., Kulikova G.V., Lyapin V.M. et al. The number of syncytial knots and VEGF expression in placental villi in parturient woman with COVID-19 depends on the disease severity. [Vyrazhennost' sintitsial'nyh uzelkov i ekspressii VEGF v vorsinah placenty rozhnic s COVID-19 zavisit ot stepeni ee tyazhesti]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* 2021;171(3):386–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-171-3-386-390>.
 33. Mendoza M., Garcia-Ruiz I., Maiz N. et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG.* 2020;127(11):1374–80. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16339>.
 34. Zhao Y., Huang B., Ma H. et al. Follow-up study on the outcomes of recovered pregnant women with a history of COVID-19 in the first and second trimesters: A case series from China. *Matern Fetal Med.* 2020;3(1):24–32. <https://doi.org/10.1097/FM9.000000000000080>.
 35. Ge X.Y., Li J.L., Yang X.L. et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature.* 2013;503(7477):535–8. <https://doi.org/10.1038/nature12711>.
 36. Kai H., Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res.* 2020;43(7):648–54. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0455-8>.
 37. Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W. et al. Review. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod.* 2020;26(6):367–73. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030>.
 38. Weatherbee B.A.T., Glover D.M., Zernicka-Goetz M. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and the protease TMPRSS2 suggests susceptibility of the human embryo in the first trimester. *Open Biol.* 2020;10(8):200162. <https://doi.org/10.1098/rsob.200162>.
 39. Resta L., Vimercati A., Cazzato G. et al. SARS-CoV-2 and placenta: new insights and perspectives. *Viruses.* 2021;13(5):723. <https://doi.org/10.3390/v13050723>.
 40. Smithgall M.C., Liu-Jarin X., Hamele-Bena D. 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. *Histopathology.* 2020;77(6):994–9. <https://doi.org/10.1111/his.14215>.

Сведения об авторах

Якимова Анна Валентиновна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6590-8149>. Scopus Author ID: 26027671100.

Боровая Светлана Юрьевна — врач акушер-гинеколог ГБУЗ НСО «Новосибирский государственный клинический перинатальный центр», Новосибирск, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3114-4384>.

Мухамедшина Василия Рашитовна — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия. E-mail: Viifahmuh@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1054-4821>.

Даценко Наталья Сергеевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5200-6808>.

Кучеренко Светлана Геннадиевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-8791>.

Поздняков Иван Михайлович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4201-3665>.

Никитенко Евгений Викторович – к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением ГБУЗ НСО «Новосибирский государственный клинический перинатальный центр» Новосибирск, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1356-5257>.

About the authors:

Anna V. Yakimova – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6590-8149>. Scopus Author ID: 26027671100.

Svetlana Yu. Borovaya – MD, Obstetrician-Gynecologist, Novosibirsk State Clinical Perinatal Center, Novosibirsk, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3114-4384>.

Vasilya R. Mukhamedshina – MD, PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: Vilfahmuh@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1054-4821>

Natalya S. Datsenko – MD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5200-6808>.

Svetlana G. Kucherenko – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-8791>.

Ivan M. Pozdnyakov – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4201-3665>.

Evgeij V. Nikitenko – MD, PhD, Head of the Pathology Department, Novosibirsk State Clinical Perinatal Center, Novosibirsk, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1356-5257>.