

УДК 618.36-06«COVID-19»[(577.218:612.112.3)+611.018]:(618.3+616-053.1)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-91-99

ХАРАКТЕР ЭКСПРЕССИИ МАКРОФАГАМИ CD68 И ГИСТОПАТОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ COVID-19, СВЯЗЬ С АКУШЕРСКИМИ И НЕОНАТАЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

И.А.Андриевская, К.С.Лязгиян

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина 22

РЕЗЮМЕ. Введение. COVID-19 вызывает прямое и опосредованное через воспалительные моноциты/макрофаги повреждение плаценты, что увеличивает риск развития осложнений беременности. **Цель.** Провести анализ экспрессии CD68 макрофагами и структурных изменений в плаценте, оценить риски акушерских и неонатальных осложнений при среднетяжелом течении COVID-19 в третьем триместре беременности. **Материалы и методы.** Проведено гистологическое исследование 33 плацент от женщин со среднетяжелым течением COVID-19 в третьем триместре беременности и 30 плацент от женщин, не инфицированных SARS-CoV-2. Анализ тканевых срезов плаценты выполняли с помощью системы автоматической микроскопии для гистологических исследований. Экспрессию CD68 на макрофагах плаценты исследовали методом проточной цитофлуорометрии. Выявление РНК SARS-CoV-2 в образцах тканей плаценты, а также в мазках носоглотки новорожденных проводили методом обратной транскрипции полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. **Результаты.** В плаценте от женщин с перенесенным COVID-19 выявлено увеличение количества CD68-позитивных макрофагов (80,8 (78,2; 83,5)%; $p < 0,0001$) относительно образцов тканей от не инфицированных SARS-CoV-2 (19,6 (17,2; 21,8)%). Все образцы плаценты и мазки носоглотки новорожденных от матерей с COVID-19 были отрицательными на SARS-CoV-2, что свидетельствовало о низком риске вертикальной инфекции. При гистологическом исследовании отмечались признаки инфекционного поражения материнской и плодовой частей плаценты, которые проявлялись в виде фокального децидуита, виллита и гистиоцитарного интервиллита. Циркуляторные нарушения характеризовались развитием децидуальной васкулопатии и ускоренного созревания ворсин, наличием периворсинкового фибрина, тромбов и некроза ворсин, увеличением количества синцитиальных узелков. Была установлена связь структурных нарушений плаценты с развитием хронической плацентарной недостаточности (относительный риск (ОР)=2,33), преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек (ОР=4,26), с задержкой роста плода. Состояние новорожденных от матерей с COVID-19 осложнялось развитием церебральной ишемии головного мозга и синдрома дыхательных расстройств. **Заключение.** Среднетяжелое течение COVID-19 в третьем триместре беременности может вызывать структурные изменения в плаценте, которые являются как проявлением компенсаторно-приспособительных реакций, так и следствием воспалительного процесса, поддерживаемого, по нашему мнению, макрофагами, экспрессирующими CD68. Неблагоприятным последствием таких нарушений является высокий риск акушерских и неонатальных осложнений.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, плацента, макрофаги, CD68, акушерские и неонатальные осложнения.

EXPRESSION OF CD68 BY MACROPHAGES AND HISTOPATHOLOGY OF THE PLACENTA IN COVID-19: ASSOCIATION WITH OBSTETRIC AND NEONATAL COMPLICATIONS

Контактная информация

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Для цитирования:

Андриевская И.А., Лязгиян К.С. Характер экспрессии макрофагами CD68 и гистопатология плаценты при COVID-19, связь с акушерскими и неонатальными осложнениями // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.91–99. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-91-99

For citation:

Andrievskaya I.A., Lyazgyan K.S. Expression of CD68 by macrophages and histopathology of the placenta in COVID-19: association with obstetric and neonatal complications. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):91–99 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-91-99

I.A.Andrievskaya, K.S.Lyazgyan

Far Eastern Research Center for Physiology and Pathology of Respiration, 22, Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000,
Russian federation

SUMMARY. Introduction. COVID-19 causes direct and indirect placental damage through inflammatory monocytes/macrophages, increasing the risk of infectious and inflammatory diseases in newborns. **Aim.** To analyze the expression of CD68 by macrophages and structural changes in the placenta, and to assess the risks of obstetric and neonatal complications in cases of moderate COVID-19 during the third trimester of pregnancy. **Materials and methods.** A histological examination was conducted on 33 placentas from women with moderate COVID-19 in the third trimester of pregnancy and 30 placentas from women not infected with SARS-CoV-2. Tissue sections were analyzed using an automated microscopy system for histological studies. CD68 expression on placental macrophages was studied using flow cytometry. Detection of SARS-CoV-2 RNA in placental tissue samples, as well as in nasopharyngeal swabs from newborns, was carried out by real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results.** An increase in the number of CD68-positive macrophages was observed in the placentas from women with COVID-19 (80.8 (78.2; 83.5) %; $p < 0.0001$) compared to samples from women not infected with SARS-CoV-2 (19.6 (17.2; 21.8) %). All placental samples and nasopharyngeal swabs from newborns of mothers with COVID-19 tested negative for SARS-CoV-2, indicating a low risk of vertical transmission. Histological analysis revealed signs of infectious involvement of both maternal and fetal placental parts, including focal deciduitis, villitis, and histiocytic intervillitis. Circulatory disorders were characterized by decidual vasculopathy, accelerated villous maturation, perivillous fibrin deposition, thrombosis, villous necrosis, and an increase in syncytial knots. A link was established between structural placental abnormalities and the development of chronic placental insufficiency (relative risk (RR)=2.33), preterm birth and premature rupture of membranes (RR=4.26), and fetal growth restriction. Newborns from mothers with COVID-19 exhibited complications such as cerebral ischemia and respiratory distress syndrome. **Conclusion.** Moderate COVID-19 in the third trimester of pregnancy can induce structural changes in the placenta, reflecting both compensatory-adaptive responses and inflammation driven by CD68-expressing macrophages. These alterations are associated with a high risk of obstetric and neonatal complications.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, placenta, macrophages, CD68, obstetric and neonatal complications.

Пандемия COVID-19 оставляет ряд нерешенных вопросов, связанных с беременностью, в частности с влиянием срока инфицирования на развитие акушерских и неонатальных осложнений. Наиболее значимым в этом отношении является третий триместр, что объясняют большей подверженностью беременных заражению SARS-CoV-2 и развитием тяжелого течения заболевания из-за физиологических изменений, сопутствующих беременности [1]. Также в этот период повышена вероятность внутриутробного инфицирования [2]. Его причинами могут быть преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) и преждевременные роды (ПР), риск развития которых значительно выше у женщин, переболевших COVID-19 в третьем триместре беременности [3].

В настоящее время опубликованы результаты исследований о выявленных нарушениях в плаценте после перенесенного COVID-19 вне зависимости от срока инфицирования беременных [4, 5]. К ним относят васкулопатию, наличие аваскулярных ворсин, отложения периворсинкового фибрина, межворсинковые тромбы и инфаркты ворсин, villitis и интервиллит, которые приводят к уменьшению перфузии крови в ворсинах плаценты, развитию перинатальной гипоксии и могут быть причиной заболеваний у новорожденного. COVID-19 в третьем триместре беременности связан с развитием воспалительных реакций в плаценте, что увеличивает вероятность акушерских осложнений [4, 5].

Вопрос о трансплацентарной передаче SARS-CoV-

2 также остается открытым в связи с неоднозначностью имеющихся данных. По разным сведениям риск перинатальной инфекции составляет от 1% до 3,2% [6, 7]. Низкую вероятность передачи вируса плоду связывают с отсутствием экспрессии на наружной поверхности плаценты рецепторов ангиотензин-превращающего фермента (ACE)-2 и мембранно-связанной сериновой протеазы (TMPRSS)-2 [8]. На ее внутренней поверхности, как показывают исследования, обнаружена высокая плотность распределения этих рецепторов [9, 10]. Также показано, что CD68 позитивные клетки Кащенко-Гофбауэра и плацентарные макрофаги, восприимчивы к инфекции COVID-19 за счет повышенной экспрессии ACE-2 и TMPRSS-2. Возможно, что мононуклеарные клетки, экспрессирующие CD68 при их преобразовании в плацентарные макрофаги, способствуют распространению SARS-CoV-2 в плаценте, что приводит к воспалению, структурным и функциональным нарушениям. Считаем, что изучение влияния экспрессии CD68 на формирование патологических изменений в плаценте у женщин с перенесенным COVID-19 имеет важное научное и практическое значение. Понимание связи между материнской инфекцией SARS-CoV-2 и плацентарной дисфункцией расширит представление о механизмах внутриутробного инфицирования и нарушения состояния новорожденных.

Цель исследования: провести анализ экспрессии CD68 макрофагами и структурных изменений в плаценте, оценить риски акушерских и неонатальных

осложнений при среднетяжелом течении COVID-19 в третьем триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Выполнено исследование 33 плацент от женщин со среднетяжелым течением COVID-19 и поражением легких в третьем триместре беременности (основная группа), а также 30 плацент от женщин, не инфицированных SARS-CoV-2 (контрольная группа). Ретроспективно оценивалось состояние беременности и новорожденных (медицинские карты беременной, роженицы и родильницы, получающей медицинскую помощь в стационарных условиях (форма N 096/1у-20), индивидуальные медицинские карты беременной и родильницы (форма N 111/у-20)).

Критерии включения для основной группы: спонтанная одноплодная беременность; среднетяжелое течение COVID-19 в третьем триместре беременности; информированное согласие на исследование.

Критерии включения для контрольной группы: спонтанная одноплодная беременность, не осложненная COVID-19 и другими инфекционно-воспалительными заболеваниями; информированное согласие на исследование.

Критерии исключения: многоплодная беременность; беременность, наступившая после ЭКО/ЭКО-ИКСИ; анемический синдром; заболевания сердечно-сосудистой системы; обострение хронических неинфекционных заболеваний; наличие хронических неспецифических заболеваний лёгких; внелёгочные очаги инфекций; наличие специфических заболеваний бронхолегочной системы; аномалии развития половых органов; гестационный сахарный диабет; наличие инфекций, передающихся половым путем; наличие гормональной поддержки гестагенами; курение; отказ пациента от исследования.

Забор материала осуществлялся на базе родильного отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» (г. Благовещенск). Лабораторные исследования проводились в научных подразделениях ДНЦ ФПД в период с января 2022 года по март 2023 года. Исследование выполнено с учетом этических принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и правил клинической практики в Российской Федерации. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД (протокол №152, 18.07.2024 г.).

Образцы тканей плацент были получены сразу после родов. Для гистологических исследований кусочки ткани перед заливкой в парафин предварительно фиксировали в формалине в течение не менее 48 часов. После чего промывали в воде и обезживляли в серии спиртов по общепринятой методике. Срезы толщиной 1,5-2 мкм получали на ротационном микротоме Thermo Fisher Scientific HM 325 (США). Окраску срезов проводили гематоксилин-эозином, альциановым синим по

Стидмену и по Ван Гизону [11]. Последующий анализ выполняли с помощью системы автоматической микроскопии МЕКОС-Ц2 (ООО «Медицинские компьютерные системы МЕКОС», Россия) для гистологических исследований.

Макрофаги плаценты получали путем измельчения ткани (~4,5 г) и ее последующей отмывкой в забуференном физиологическом растворе (PBS) (Росмедбио, Россия). После чего кусочки ткани дважды инкубировали в растворе трипсина (1:250) (Биолот, Россия) в течение 20 мин. при 37°C и 18 ч. при 4°C. Полученный гомогенат отмывали трижды в растворе PBS и помещали в инкубационную смесь (раствор Хенкса (Биолот, Россия), коллагеназа (Биолот, Россия), ДНКазы (Sigma, США)) на 1,5 ч. при 37°C. Полученную после фильтрации клеточную суспензию осаждали центрифугированием (400× g, 5 мин). Осадок дважды отмывали раствором PBS, ресуспендировали и наслаивали на фиколл (Биолот, Россия). После центрифугирования (400× g, 40 мин) клеточную суспензию отмывали в PBS и ресуспендировали. К клеточной взвеси добавляли моноклональные антитела к CD68 (Biolegend, США) и лизирующий буфер (Invitrogen™ eBioscience™ 10X RBC Lysis Buffer, США), инкубировали 15 мин. при комнатной температуре в защищенном от света месте. После центрифугирования (400× g, 5 мин) к супернатанту добавляли PBS и снова центрифугировали (400× g, 5 мин). Осадок ресуспендировали в PBS и использовали для последующего анализа. Исследование проводили на цитофлуориметре BD FACS Canto II (США).

Экстракцию и выявление РНК SARS-CoV-2 из образцов тканей плаценты проводили методом обратной транскрипции полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени с использованием наборов реагентов ДНК-технология (Россия). Детекцию сигнала осуществляли на приборе ДТ-96 (Россия) в строгом соответствии с инструкцией от производителя. Исследование мазков из носоглотки для всех новорожденных от матерей с перенесенной COVID-19 проводилось методом ОТ-ПЦР в течение 48 часов после родов.

Статистический анализ осуществляли при использовании стандартного пакета прикладных программ IBM® SPSS® Statistics 23.0 (США). Количественные показатели представлены как медиана (Me) и межквартильный размах (Q1; Q3), категориальные признаки – в виде абсолютных значений и частот (%). При парном сравнении количественных данных в независимых группах использовали t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения признака или U-критерий Манна-Уитни, когда распределение не соответствовало закону нормального распределения. Анализ различия частот в двух независимых исследуемых группах проводился с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, при значении абсолютных частот в таблицах сопряженности меньше 10, использовался критерий с поправкой

χ^2 Йейтса. Анализ относительных рисков (ОР) проводился с помощью четырехпольных таблиц сопряженности с 95% доверительным интервалом (ДИ). Оценку 95% ДИ для частот и долей осуществляли методом с поправкой на непрерывность, при подсчете использовался калькулятор, предложенный порталом Vassar Stats: Web Site for Statistical Computation (The Confidence Interval of a Proportion, <http://vassarstats.net/>). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ основных демографических данных показал, что возраст женщин на момент исследования в основной группе составил 23,0 (20,0; 32,0) года, в контрольной группе – 27,5 (22,5; 32,0) лет, что статистически не значимо ($p = 0,420$). Различий между группами по месту проживания (город) и семейному положению (замужем) выявлено не было ($p > 0,05$). При сравнении антропометрического показателя – индекса массы тела (ИМТ) значимых различий между группами также выявлено не было ($p = 0,577$). В основной группе ИМТ составил 26,00 (23,0; 31,0) кг/м², в контрольной группе – 25,0 (22,1; 31,3) кг/м².

Результаты оценки уровня экспрессии CD68 на макрофагах плаценты в основной и контрольной группах, выполненной методом проточной цитофлуорометрии, представлены на рисунке 1. В образцах плаценты от женщин основной группы количество CD68-позитивных макрофагов было в 4,11 раза больше (80,8 (78,2; 83,5)%; $p < 0,0001$) чем в контрольной группе (19,6 (17,2; 21,8)%), что, по нашему мнению, может быть связано с риском внутриутробной инфекции. Однако при исследовании образцов тканей плаценты и мазков носоглотки новорожденных основной группы РНК SARS-CoV-2 выявлено не было. Мы считаем, что одной из причин является большая длительность периода от начала заболевания до времени взятия образца в момент родоразрешения, которая составила в среднем 6 недель. По данным авторов, инфицирование беременных непосредственно перед родами повышает риск вертикальной передачи инфекции плоду [12]. В работе S.Sulistyowati и соавторов продемонстрирована связь COVID-19 на сроке 37-38 недель беременности с развитием внутриутробной инфекции. Ими также отмечена интенсивная иммуногистохимическая реакция на CD68 в макрофагах в плацентах от женщин с COVID-19, что согласуется с нашими результатами. Возможно, что мононуклеарные клетки, экспрессирующие CD68, при их преобразовании в макрофаги способствуют развитию воспаления и нарушению структуры плаценты. Как показывают исследования, морфологические изменения в плаценте, несвязанные с прямым действием инфекции, определяются наличием признаков выраженной материнской сосудистой мальперфузии в виде тромбоза межворсинчатого пространства с массивными отложениями фибрина, круп-

ных гематом и инфарктов, многочисленных обширных зон фибриноидной агглютинации ворсин и воспалительной реакции [4, 5]. При этом авторы заявляют об отсутствии выявления стандартными методами вирусной РНК в тканях плаценты, легких плода и носоглотке матери. В исследовании, выполненном Schwartz D.A. и соавт., сообщается, что инфицирование плаценты SARS-CoV-2 сопровождается развитием интервиллиту, при котором выявляется положительная реакция клеток на CD68 [13]. Также показано, что моноциты/макрофаги, экспрессирующие CD68, могут быть переносчиками вируса в плаценте и маркерами патологических ее изменений [14]. Следовательно, COVID-19 во время беременности вызывает повреждение и структурные изменения в плаценте, что может быть связано с увеличением экспрессии CD68-позитивных макрофагов.

Результаты нашего гистологического исследования плацент от женщин основной группы представлены на рисунке 2. Наиболее часто в материнской и плодовой частях плаценты отмечались признаки воспаления, характеризующиеся развитием децидуита (инфильтрация децидуальной ткани лимфоцитами и плазматическими клетками) (рис. 2А), виллита (смешанная инфильтрация стромы промежуточных и терминальных ворсин лимфоцитами, макрофагами и единичными плазматическими клетками) и интервиллиту (лимфогистиоцитарная инфильтрация межворсинчатого пространства) (рис. 2Б). Также выявлялся воспалительный процесс в стенке сосудов хориона (рис. 2В).

Увеличение количества клеток хронического воспаления вокруг сосудов плацентарной площадки было ассоциировано с формированием материнской и плодовой мальперфузии за счет неполной гестационной перестройки спиральных артерий и развития децидуальной васкулопатии (рис. 2Г), а также ускоренного созревания ворсин (рис. 2Д), что могло свидетельствовать о гипоксическом повреждении плаценты, вызывающем развитие дисфункции и плацентарной недостаточности. В таких плацентах достаточно часто выявлялись участки отложения периворсинкового фибрина и агглютинации ворсин, нарушающих основной обмен между матерью и плодом (рис. 2Б, 2Д). Обращало внимание увеличение количества синцитиальных узелков с пикнотизированными ядрами в эпителии (рис. 2В, 2Д). Нередко эти структуры формировали мостики, связывающие между собой ворсины, что ограничивало их размещение в пространстве. Наличие плотно расположенных пикнотизированных ядер, вероятно, было связано с напряженностью механизмов компенсации плацентарной недостаточности. Также встречались участки расширения межворсинчатого пространства со скоплениями форменных элементов крови (рис. 2 В, 2Д). В некоторых случаях выявлялись обширные тромбы в хориальной пластинке (рис. 2Е) и признаки некроза стромы ворсин (рис. 2Ж). В крупных сосудах стволовых вор-

син наблюдались признаки васкулита с фиброзом стенок артерий, облитерацией и стенозом просвета (рис. 23). Венозные сосуды были расширены, что свидетельствовало о циркуляторных нарушениях.

В таблице 1 представлены исходы беременности в основной и контрольной группах. Роды в срок произошли у всех исследуемых женщин контрольной группы и у 90,9% – в основной группе. Гестационный срок на момент родов в основной группе не имел отличий от контрольной группы и составил 39,00 (38,00; 40,00) недель и 39,00 (39,00; 40,00) недель ($p=0,166$), соответственно. Срок беременности на момент заболевания в основной группе – 33,00 (32,00; 35,00) недель. Родоразрешались через естественные родовые пути (ЕРП) все женщины в контрольной группе и 84,8% женщин в основной группе ($p<0,001$). Путем операции

кесарево сечение (КС) – 15,2% женщин в основной группе. Показаниями к операции КС были плановые: несоответствие размеров таза размерам головки плода, рубец на матке после операции кесарева сечения и незрелая шейка матки, тазовое предлежание плода с предполагаемой массой более 3600 грамм и предлежание плаценты. ПРПО (О42) был у 30,3% женщин в основной группе, что выше, чем контрольной группе – 6,7% (ОР=4,29; 95% ДИ: 1,97-9,30), ПР (О60.1) – у 9,1% женщин в основной группе. Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) (О36.5) диагностировалась у всех беременных в основной группе (ОР=2,33; 95% ДИ: 1,86-2,91), из них субкомпенсированная форма – у 12,1%. Задержка роста плода (ЗРП) в основной группе выявлена у 27,3% беременных. В контрольной группе ХПН встречалась у 43,3% беременных.

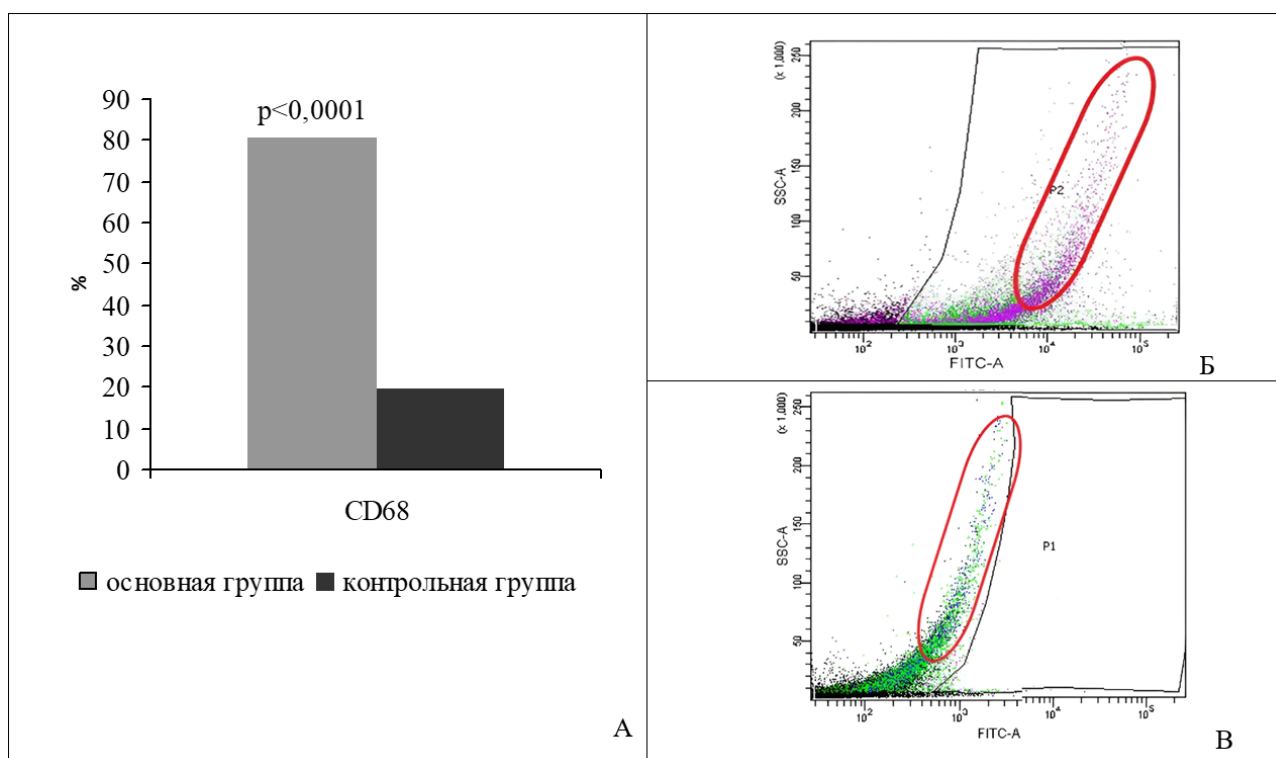


Рис. 1. Выявление популяции макрофагов плаценты методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител к CD68. А – сравнительный анализ распределения уровней экспрессии CD68 на макрофагах плаценты в исследуемых группах (%); гистограммы распределения пула CD68-позитивных макрофагов в основной (Б) и контрольной группах (В).

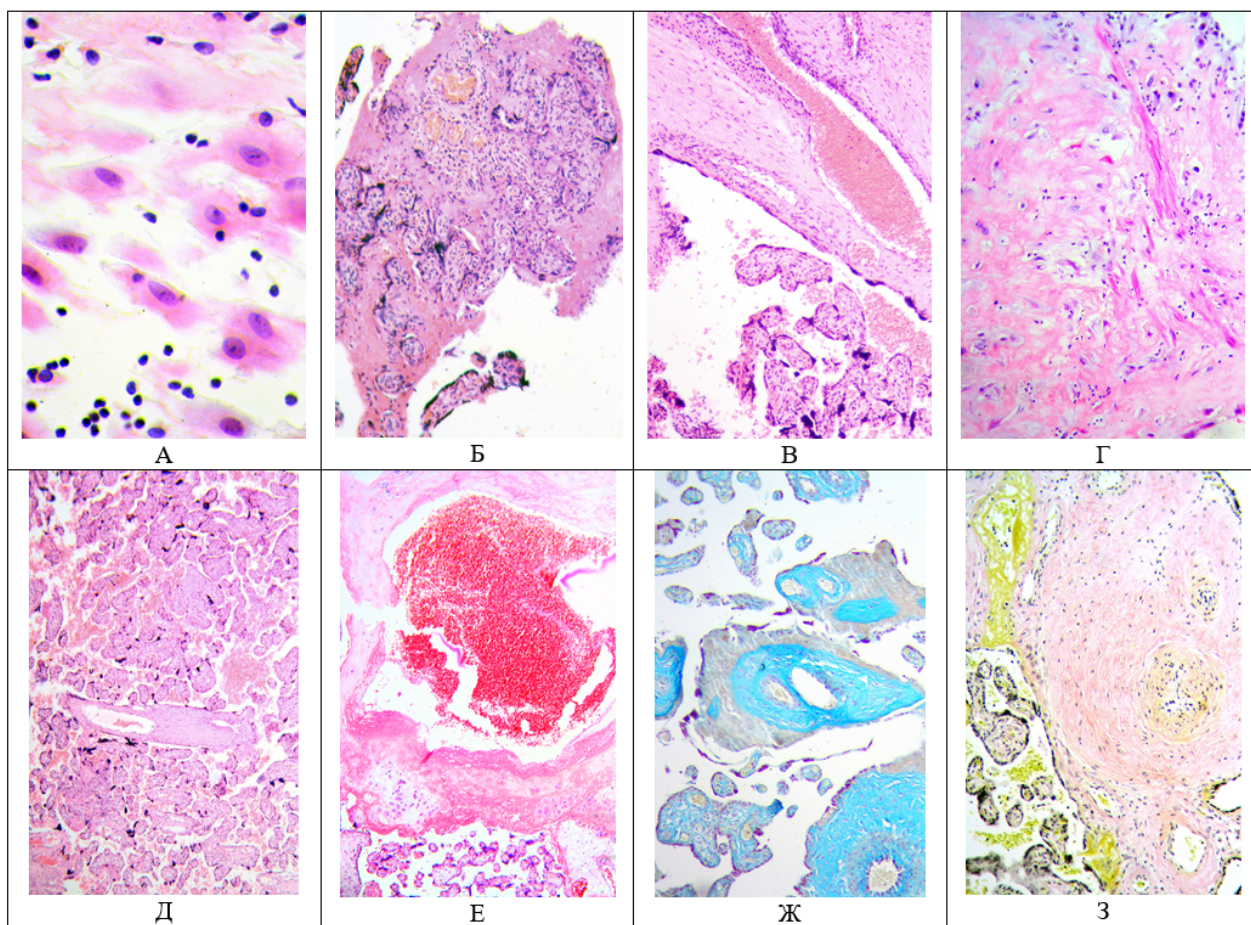


Рис. 2. Гистопатологические особенности плаценты от женщин основной группы: А – инфильтрация базальной децидуальной ткани лимфоцитами и плазматическими клетками (децидуит). Гематоксилин и эозин, увеличение $\times 400$. Б – инфильтрация стромы промежуточных и терминальных ворсин лимфоцитами, макрофагами и единичными плазматическими клетками (виллит), лимфогистиоцитарная инфильтрация межворсинчатого пространства (интервиллузит). Гематоксилин и эозин, увеличение $\times 150$. В – инфильтрация сосудистой стенки. Гематоксилин и эозин, увеличение $\times 150$. Г – неполная гестационная перестройка спиральных артерий, децидуальная васкулопатия. Гематоксилин и эозин, увеличение $\times 150$. Д – ускоренное созревание ворсин, периворсинковый фибрин и агглютинация ворсин, увеличение количества синцитиальных узелков. Гематоксилин и эозин, увеличение $\times 150$. Е – тромб в хориальной пластинке. Гематоксилин и эозин, увеличение $\times 150$. Ж – некроз стромы ворсин. Альциановый синий, увеличение $\times 150$. З – фиброз стенок артерий, облитерация и стеноз просвета. Ван Гизон, увеличение $\times 150$

Таблица 1

Осложнения и исходы беременности у женщин исследуемых групп

Характеристики	Основная группа		Контрольная группа		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
ХПН субкомпенсированная форма	33 5	100 12,1	13 -	43,3 -	76,95	p<0,001
ЗРП	10	27,3	-	-		
ЕРП	28	84,8	30	100	144,37	p<0,001
КС	5	15,1	-	-		
ПР	3	9,1	-	-		
ПРПО	10	30,3	2	6,7	16,05	p<0,001

Примечание: здесь и далее: p – значимость различий между основной и контрольной группами.

Все исследуемые женщины родоразрешились живыми детьми. В контрольной группе 100% новорожденных были доношенными, в основной группе – 9,1% недоношенных детей, рожденных на сроке 35-36 недель беременности. Медиана массы тела всех новорожденных при рождении значимо не различалась в основной и контрольной группах ($p=0,768$) (табл. 2). Масса тела недоношенных детей от матерей основной

группы составила 2195,0 (1920,0; 2537,0) г. Сравнение медианных значений шкалы Апгар на первой минуте не выявило различий между исследуемыми группами ($p=0,628$), тогда как на пятой минуте показатели в основной группе были ниже, чем в контрольной группе ($p=0,007$). У недоношенных новорожденных медиана значений шкалы Апгар на первой минуте составила 5,0 (5,0; 6,0), на пятой минуте – 7,0 (6,0; 7,0).

Таблица 2

Масса тела и оценка по шкале Апгар у новорожденных от матерей исследуемых групп

Характеристики	Основная группа	Контрольная группа	p
Масса тела, г.	3295,0 (2817,0; 3737,0)	3200,0 (3040,0; 4000,0)	$p=0,768$
Оценка по шкале Апгар			
1 минута	8,0 (8,0; 9,0)	8,0 (8,0; 9,0)	$p=0,628$
5 минута	9,0 (8,0; 9,0)	9,0 (9,0; 10,0)	$p=0,007$

При оценке состояния новорождённых в основной группе были выявлены следующие осложнения: умеренная асфиксия – в одном случае, церебральная ишемия головного мозга (P91.0) – в 7 (21,2%) и синдром дыхательных расстройств – в 6 (18,2%), что соотносилось с более ранними нашими работами и исследованиями других авторов [15, 16].

Заключение

Обобщая полученные результаты можно заключить, что среднетяжелое течение COVID-19 в третьем триместре беременности, может вызывать структурные изменения в плаценте, которые, по-нашему мнению, являются как проявлением компенсаторно-приспособительных реакций, так и следствием воспалительного процесса, поддерживаемого макрофагами, экспрессирующими CD68. Несмотря на то, что внутриутробная инфекция SARS-CoV-2 нами не была подтверждена, имелись специфические морфологические признаки вирусного поражения материнской и плодовой частей плаценты, которые проявлялись в виде децидуита, виллита и интервиллита. Циркуляторные нарушения характеризовались развитием децидуальной васкулопатии, ускоренным созреванием ворсин, отложением периворсинкового фибрина и агрегацией ворсин, уве-

личением количества синцитиальных узелков и тромбов, некрозом ворсин. Прослеживалась связь между выявленными структурными изменениями плаценты и развитием акушерских и неонатальных осложнений. Безусловно, что проблема повреждения плаценты при COVID-19 требует продолжения исследований. Наши исследования носят предварительный характер. Необходимо провести морфометрический анализ и иммуногистохимические исследования, подтверждающие влияние CD68 макрофагов на развитие структурных нарушений в плаценте, а также установить связь с клиническим течением инфекции во время беременности.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (соглашение № 23-25-00049 от 12.01.2023 г.).

Funding Sources

This study was supported by the Russian Science Foundation (grant № 23-25-00049 from 01/12/2023).

ЛИТЕРАТУРА

- Engjom H., Aabakke A.J.M., Klungsøyr K., Svanvik T., Äyräs O., Jonasdottir E., Thurn L., Jones E., Pettersson K., Nyfløt L.T., Al-Zirqi I., Vangen S., Júlíusson P.B., Källén K., Gissler M., Krebs L. COVID-19 in pregnancy-characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital because of SARS-CoV-2 infection in the Nordic countries // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2021. Vol.100, Iss.9. P.1611–1619. <https://doi.org/10.1111/aogs.14160>
- Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S., Zupan V., Suffee C., Do Cao J., Benachi A., De Luca D. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection // Nat. Commun. 2020. Vol.11, Iss.1. Article number:3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>
- Ko J.Y., DeSisto C.L., Simeone R.M., Ellington S., Galang R.R., Oduyebo T., Gilboa S.M., Lavery A.M., Gundlapalli A.V., Shapiro-Mendoza C.K. Adverse pregnancy outcomes, maternal complications, and severe illness among us delivery hospitalizations with and without a coronavirus disease 2019 (COVID-19) diagnosis // Clin. Infect. Dis. 2021. Vol.73,

Suppl.1. P.S24–S31. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab344>

4. Alamar I., Abu-Arja M.H., Heyman T., Roberts D.J., Desai N., Narula P., Dygulska B. A Possible case of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a newborn with positive placental in situ hybridization of SARS-CoV-2 RNA // *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2020. Vol.9, Iss.5. P.636–639. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa109>

5. Мальгина Г.Б., Гришкина А.А., Дьякова М.М., Бычкова С.В., Чистякова Г.Н., Пепеляева Н.А., Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Пестряева Л.А. Тромбоз сосудов плаценты как причина антенатальной гибели плода у беременных с новой коронавирусной инфекцией // *Акушерство и гинекология*. 2022. №5. С.162–170. EDN:VVSTLR. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.5.162-170>

6. Liu H., Wang L.L., Zhao S.J., Kwak-Kim J., Mor G., Liao A.H. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint // *J. Reprod. Immunol.* 2020. Vol.139. Article number:103122. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>

7. Kotlyar A.M., Grechukhina O., Chen A., Popkhadze S., Grimshaw A., Tal O., Taylor H.S., Tal R. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021. Vol.224, Iss.1. P.35–53.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049>

8. Becker J., Qiu D., Baron W., Wilting J. Immunofluorescence studies on the expression of the SARS-CoV-2 receptors in human term placenta // *Cells Tissues Organs*. 2023. Vol.212, Iss.2. P.138–146. <https://doi.org/10.1159/000521436>

9. Malinowski A.K., Noureldin A., Othman M. COVID-19 susceptibility in pregnancy: Immune/inflammatory considerations, the role of placental ACE-2 and research considerations // *Reprod. Biol.* 2020. Vol.20, Iss.4. P.568–572. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2020.10.005>

10. Menter T., Mertz K.D., Jiang S., Chen H., Monod C., Tzankov A., Waldvogel S., Schulzke S.M., Hösli I., Bruder E. Placental pathology findings during and after SARS-CoV-2 infection: features of villitis and malperfusion // *Pathobiology*. 2021. Vol.88, Iss.1. P.69–77. <https://doi.org/10.1159/000511324>

11. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина, 1982. 304 с.

12. Sulistyowati S., Anggraini N.W.P., Yuliantara E.E., Bachnas M.A., Setiyawati D. Placental CD68 expression of pregnant women with COVID-19 as a marker of vertical transmission // *TMJ*. 2022. Vol.45, Iss.6. P.6731–6742.

13. 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. Vol.12, Iss.11. Article number:1308. <https://doi.org/10.3390/v12111308>

14. Facchetti F., Bugatti M., Drera E., Tripodo C., Sartori E., Cancila V., Papaccio M., Castellani R., Casola S., Boniotti M.B., Cavadini P., Lavazza A. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta // *EBioMedicine*. 2020. Vol.59. Article number:102951. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102951>

15. Жуковец И.В., Андриевская И.А., Кривошекова Н.А., Смирнова Н.А., Петрова К.К., Харченко М.В., Ничкало Д.А. Первые последствия пандемии COVID-19: осложнения беременности, здоровье новорожденных и ожидаемые репродуктивные потери // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022. Вып.84. С.77–85. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-77-85>

16. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Филиппов О.С., Конышева О.В., Харченко Э.И., Фаттахова Д.Н. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19). Исходы родов у женщин с COVID-19 и без COVID-19 в период пандемии (данные акушерского отделения ГБУЗ «ГКБ №15 ДЗМ») // *Проблемы репродукции*. 2021. Т.27, №3(2). С.15–22. EDN: CPEGER. <https://doi.org/10.17116/repro20212703215>

REFERENCES

1. Engjom H., Aabakke A.J.M., Klungsøyr K., Svanvik T., Äyräs O., Jonasdottir E., Thurn L., Jones E., Pettersson K., Nyfløt L.T., Al-Zirqi I., Vangen S., Júlíusson P. B., Källén K., Gissler M., Krebs L. COVID-19 in pregnancy-characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital because of SARS-CoV-2 infection in the Nordic countries. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2021; 100(9):1611–1619. <https://doi.org/10.1111/aogs.14160>

2. Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S., Zupan V., Suffee C., Do Cao J., Benachi A., De Luca D. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* 2020; 11(1):3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>

3. Ko J.Y., DeSisto C.L., Simeone R.M., Ellington S., Galang R.R., Oduyebo T., Gilboa S.M., Lavery A.M., Gundlapalli A.V., Shapiro-Mendoza C.K. Adverse pregnancy outcomes, maternal complications, and severe illness among us delivery hospitalizations with and without a coronavirus disease 2019 (COVID-19) diagnosis. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73(Suppl. 1):S24–S31. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab344>

4. Alamar I., Abu-Arja M.H., Heyman T., Roberts D.J., Desai N., Narula P., Dygulska B. A possible case of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a newborn with positive placental in situ hybridization of SARS-CoV-2 RNA. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2020; 9(5):636–639. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa109>

5. Malgina G.B., Grishkina A.A., Dyakova M.M., Bychkova S.V., Chistyakova G.N., Pepelyaeva N.A., Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Pestryaeva L.A. Placental vessel thrombosis as a cause of antenatal fetal death in pregnant women with novel coronavirus infection. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2022; 5:162–170 (in Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.5.162-170>
6. Liu H., Wang L.L., Zhao S.J., Kwak-Kim J., Mor G., Liao A.H. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J. Reprod Immunol.* 2020; 139:103122. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>
7. Kotlyar A.M., Grechukhina O., Chen A., Popkhadze S., Grimshaw A., Tal O., Taylor H.S., Tal R. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021; 224(1):35–53.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049>
8. Becker J., Qiu D., Baron W., Wilting J. Immunofluorescence studies on the expression of the SARS-CoV-2 receptors in human term placenta. *Cells Tissues Organs* 2023; 212(2):138–146. <https://doi.org/10.1159/000521436>
9. Malinowski A.K., Noureldin A., Othman M. COVID-19 susceptibility in pregnancy: Immune/inflammatory considerations, the role of placental ACE-2 and research considerations. *Reprod. Biol.* 2020; 20(4):568–572. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2020.10.005>
10. Menter T., Mertz K.D., Jiang S., Chen H., Monod C., Tzankov A., Waldvogel S., Schulzke S.M., Hösli I., Bruder E. Placental pathology findings during and after SARS-CoV-2 infection: features of villitis and malperfusion. *Pathobiology* 2021; 88(1):69–77. <https://doi.org/10.1159/000511324>
11. Volkova O.V., Eleckij J.K. [Fundamentals of histology with histological techniques]. Moscow: Medicina; 1982 (in Russian).
12. Sulistyowati S., Anggraini N.W.P., Yuliantara E.E., Bachnas M.A., Setiyawati D. Placental CD68 expression of pregnant women with COVID-19 as a marker of vertical transmission. *TMJ* 2022; 45(6):6731–6742.
13. 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>
14. Facchetti F., Bugatti M., Drera E., Tripodo C., Sartori E., Cancila V., Papaccio M., Castellani R., Casola S., Boniotti M.B., Cavadini P., Lavazza A. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. *EBioMedicine* 2020; 59:102951. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102951>
15. Zhukovets I.V., Andrievskaya I.A., Krivoshechekova N.A., Smirnova N.A., Petrova K.K., Kharchenko M.V., Nikachalo D.A. First effects of the COVID-19 pandemic: pregnancy complications, newborn health and expected reproductive losses. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 84:77–85 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-77-85>
16. Adamyan L.V., Vechorko V.I., Filippov O.S., Konyshcheva O.V., Kharchenko E.I., Fattahova D.N. Novel coronavirus infection (COVID-19). Labor outcomes for women with and without COVID-19 during a pandemic (data of the obstetric department of the Filatov City Clinical Hospital No. 15). *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction* 2021; 27(3-2):15–22 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro20212703215>

Информация об авторах:

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Карен Саргисович Лязгян, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru

Author information:

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Karen S. Lyazgiyan, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru

Поступила 01.08.2024
Принята к печати 15.08.2024

Received August 01, 2024
Accepted August 15, 2024