

УДК 618.2/.3+618.36]-06:616.98:578.834.1  
DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD624435>



# Оценка влияния COVID-19, перенесенной в различные сроки гестации, на перинатальные исходы и структурные изменения плаценты

С.Ю. Боровая<sup>1</sup>, А.В. Якимова<sup>2</sup>, Т.А. Агеева<sup>2</sup>, В.А. Мудров<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный клинический перинатальный центр, Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия;

<sup>3</sup> Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** В начале пандемии COVID-19 внимание акушеров-гинекологов было сосредоточено на изучении влияния SARS-CoV-2 на акушерские и перинатальные исходы. В настоящее время динамика мутаций генов, кодирующих белки SARS-CoV-2, определяет появление значительного количества новых штаммов вируса, обладающих высокой вирулентностью. С учетом данного факта проблема оценки влияния COVID-19 на исход беременности также остается актуальной.

**Цель исследования** — оценить влияние новой коронавирусной инфекции, перенесенной в различные сроки гестации, на перинатальные исходы и структурные изменения плаценты.

**Материалы и методы.** На базе родовспомогательных учреждений г. Новосибирска за 2022–2023 гг. проведен проспективный анализ 113 родов у женщин, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию. Общая выборка пациенток была разделена на три исследуемые группы путем кластерного анализа: первая группа включала женщин, перенесших COVID-19 в сроке гестации до 16 нед. ( $n = 25$ ); вторая — от 17 до 34 нед. ( $n = 61$ ); третья — после 34 нед. ( $n = 27$ ). В контрольную группу были включены 65 беременных с отрицательным результатом исследования мазков методом полимеразной цепной реакции на наличие SARS-CoV-2. Изучение последов включало макро- и микроскопическое исследования. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы IBM SPSS Statistics version 25.0.

**Результаты.** Наиболее часто дистресс плода наблюдали у пациенток первой и второй групп ( $p = 0,002$ ). Между сроком гестации при коронавирусной инфекции и объемной плотностью капилляров и межворсинчатого фибриноида, а также образованием синцитиокапиллярных мембран и ворсин с симпластическими почками выявлена обратная корреляционная связь, а между сроком гестации и объемной плотностью соединительной ткани, напротив, — прямая. Интервиллусит статистически значимо чаще наблюдали в плацентах женщин первой и второй групп, гистиоцитарная инфильтрация была характерна для плацент второй группы.

**Заключение.** Частота неблагоприятных перинатальных исходов и интенсивность структурных изменений плаценты зависят от срока гестации при новой коронавирусной инфекции. Наиболее значительные структурные изменения плаценты выявлены у пациенток второй группы.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция; COVID-19; SARS-CoV-2; беременность; перинатальные исходы; срок гестации; структурные изменения в плаценте.

## Как цитировать

Боровая С.Ю., Якимова А.В., Агеева Т.А., Мудров В.А. Оценка влияния COVID-19, перенесенной в различные сроки гестации, на перинатальные исходы и структурные изменения плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. 2024. Т. 73. № 1. С. 17–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD624435>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD624435>

# Assessment of the impact of COVID-19 experienced at different stages of gestation on perinatal outcomes and structural changes in the placenta

Svetlana Yu. Borovaya<sup>1</sup>, Anna V. Yakimova<sup>2</sup>, Tatiana A. Ageeva<sup>2</sup>, Viktor A. Mudrov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Clinical Perinatal Center, Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

<sup>3</sup> Chita State Medical Academy, Chita, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** At the beginning of the pandemic COVID-19, the attention of obstetricians and gynecologists was focused on studying the impact of SARS-CoV-2 on obstetric and perinatal outcomes. Currently, the dynamics of mutations in genes encoding SARS-CoV-2 proteins determines the emergence of a large number of new strains of the virus that are highly virulent. Given this fact, the problem of assessing the impact of COVID-19 on pregnancy outcomes also remains relevant.

**AIM:** The aim of this study was to assess the impact of the novel coronavirus infection (COVID-19) transmitted at different stages of gestation on perinatal outcomes and structural changes in the placenta.

**MATERIALS AND METHODS:** In 2022–2023, a prospective analysis of 113 cases of childbirth in women who had the novel coronavirus infection during pregnancy was carried out in obstetric institutions in Novosibirsk. The total sample of subjects was divided into three study groups using cluster analysis. Group 1 included 25 women who had SARS-CoV-2 at a gestation period of up to 16 weeks; Group 2 consisted of 61 patients who underwent COVID-19 at gestation period of 17 to 34 weeks; and Group 3 comprised 27 pregnant women in whom COVID-19 was detected after 34 weeks of pregnancy. The control group included 65 pregnant women who had a negative smear test result for SARS-CoV-2. Pathological examination of the placenta included macro- and microscopic studies. Statistical processing of the results was carried out using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 program.

**RESULTS:** The most common fetal distress was observed in patients of Groups 1 and 2 ( $p = 0.002$ ). We found an inverse correlation between the gestational age at which a woman suffered coronavirus infection and the volumetric density of capillaries and intervillous fibrinoid, as well as the percentage of formation of the syncytial-capillary membrane and villi with symplastic buds. On the contrary, a direct correlation between the gestational age and the volumetric density of connective tissue was found. Intervillitis was more often observed in the placentas of women of Groups 1 and 2. Histiocytic infiltration was characteristic of the placentas of patients of Group 2.

**CONCLUSIONS:** The frequency of adverse perinatal outcomes and the intensity of structural changes in the placenta depend on the gestation period in which the patient suffered the novel coronavirus infection. The most significant structural changes in the placenta were detected in patients of Group 2.

**Keywords:** new coronavirus infection; COVID-19; SARS-CoV-2; pregnancy; perinatal outcomes; gestational age; structural changes in placenta.

## To cite this article

Borovaya SYu, Yakimova AV, Ageeva TA, Mudrov VA. Assessment of the impact of COVID-19 experienced at different stages of gestation on perinatal outcomes and structural changes in the placenta. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2024;73(1):17–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD624435>

Received: 11.12.2023

Accepted: 28.12.2023

Published: 29.02.2024

## ОБОСНОВАНИЕ

Одним из наиболее актуальных вопросов, беспокоящих человечество на протяжении последних четырех лет, является новая коронавирусная инфекция (НКИ). Во всем мире активно изучают аспекты патогенеза, возможные методы профилактики, диагностики и лечения COVID-19 [1]. В начале пандемии внимание акушеров-гинекологов было сосредоточено на изучении влияния SARS-CoV-2 на акушерские и перинатальные исходы, а воздействие инфекции на фетоплацентарный комплекс, определяющий не только состояние ребенка при рождении, но и отдаленные исходы, изучено в меньшей степени [2]. Несмотря на то что беременные женщины и новорожденные дети относятся к группе высокого риска развития неблагоприятных исходов, частота таковых, по некоторым данным, достаточно низкая [3, 4]. Отчасти данное обстоятельство может быть обусловлено тем, что беременные нередко переносят инфицирование SARS-CoV-2 практически без клинических симптомов, не подозревая о наличии коронавирусной инфекции и ее возможных последствиях для здоровья и будущего их детей [4].

При анализе литературных источников можно сделать вывод, что интерес большинства исследователей за прошедший период времени был смещен в пользу изучения тяжелого и среднетяжелого течения НКИ [5–7]. Так, согласно данным работы Е.Е. Воропаевой и соавт. (2023), у женщин с COVID-19 и критическим поражением легких в плацентах регистрируют слабо выраженные дистрофические процессы, лимфоцитарную инфильтрацию децидуальной и плодной оболочек, признаки частичной сосудистой мальперфузии материнского отдела плаценты и фетальных стромально-сосудистых повреждений, явления острой плацентарной недостаточности [5]. Авторы полагают, что отсутствие в плацентах этих пациенток выраженных воспалительных изменений и морфологических критериев декомпенсированной плацентарной недостаточности обусловлено незамедлительным родоразрешением беременных с критическим поражением легких [5].

Соответственно возникает ряд логичных вопросов. Какие структурные изменения плаценты возникают в случае дальнейшего пролонгирования беременности? Отличаются ли структурные изменения последов у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию на различных сроках гестации? Как эти структурные изменения соотносятся с перинатальными исходами? На некоторые из этих вопросов можно получить лишь косвенный ответ по данным литературы. Так, ряд авторов отмечают, что при гистологическом анализе последов матерей, перенесших НКИ во время беременности, имеют место децидуальная васкулопатия, сосудистый тромбоз, хронический гистиоцитарный интервиллзит [8]. Указывают, что при легком течении COVID-19 в III триместре беременности, плацентарные нарушения носят преимущественно компенсаторный характер (признаки сосудистой мальперфузии

и нарушения кровообращения в материнской части плаценты), специфические же нарушения структуры вследствие вирусного поражения клеток отсутствуют [9]. Именно поэтому остается невыясненным вопрос о роли срока гестации при инфицировании SARS-CoV-2 в развитии структурных изменений плаценты.

**Цель исследования** — оценить влияние инфицирования COVID-19 в различные сроки гестации на перинатальные исходы и структурные изменения плаценты.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Новосибирского государственного клинического перинатального центра и Новосибирского государственного клинического родильного дома № 6 за 2022–2023 гг. проведен анализ 113 случаев родов у женщин, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию. Ретроспективно оценивали течение беременности, ее исход для матери и плода. Проспективно проведено патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования последов этих пациенток. Общая выборка была разделена на три исследуемые группы путем кластерного анализа: первая группа включала женщин, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 на сроке гестации до 16 нед. ( $n = 25$ ); вторая — от 17 до 34 нед. ( $n = 61$ ), третья — после 34 нед. ( $n = 27$ ). В контрольную группу включены 65 родильниц с отрицательным результатом исследования на наличие SARS-CoV-2 во время настоящей беременности. При обследовании и лечении беременных авторы руководствовались Приказом Минздрава России от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “Акушерство и гинекология”» (вступившим в силу с 01.01.2021). Всем женщинам проводили общее и специальное акушерские обследования в соответствии с действующими на момент исследования клиническими рекомендациями. Объем обследования и лечения COVID-19 также соответствовал временным рекомендациями, действующим на момент диагностики НКИ у беременных (методическим рекомендациям «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» версии 1–18).

Группы были сопоставимы по возрасту, антропометрическим параметрам и экстрагенитальным патологиям. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 147 от 17.10.2022). Критерии включения: одноплодная спонтанно наступившая беременность, факт инфицирования новой коронавирусной инфекцией (установленный путем идентификации антигена SARS-CoV-2 в назофарингеальном материале), отсутствие коронавирусной инфекции на момент родоразрешения. Критериями исключения были: самопроизвольный выкидыш, отсутствие результата анализа на наличие новой

коронавирусной инфекции во время настоящей беременности, предлежание и вращение плаценты, многоплодная беременность, аномалии развития половых органов, тяжелая экстрагенитальная патология, онкологические заболевания, аутоиммунные и ревматические болезни, туберкулез, ВИЧ-инфекция, психические заболевания, хронический алкоголизм, наркомания, наличие прочих инфекционных заболеваний на момент исследования.

COVID-19 диагностировали на основании положительного результата теста полимеразной цепной реакции на наличие РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки [5]. На момент родоразрешения пациентки всех групп были излечены от коронавирусной инфекции и не представляли эпидемиологической опасности.

Исследование последов включало макро- и микроскопическое изучение тканевого материала [5, 7, 10]. Для световой микроскопии фрагменты центральной и парацентральной зон плацент забирали, фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина и изучали по стандартной методике, из парафиновых блоков на ротационном микротоме изготавливали срезы толщиной до 5 мкм, окрашивали их гематоксилином и эозином (также по стандартной методике) [11].

Процедуру иммуногистохимического исследования, адаптированную для данной лаборатории, выполняли в соответствии с рекомендациями, изложенными в руководствах по иммуногистохимическим исследованиям [12, 13], а также рекомендациями фирм-производителей. Перед исследованием приготовленные срезы депарафинировали и производили демаскировку антигенов тканей в PT Link модуле (Dako, Дания) в цитратном буфере (Dewax and HIER Buffer H; pH 9,0) при температуре 95 °C в течение 60 мин. Затем блокировали эндогенную пероксидазу при помощи UV Hydrogen Peroxide Block (ThermoScientific, США), проводили протеиновый блок сывороткой UltraVision Protein Block (ThermoScientific, США). Для иммуногистохимической визуализации макрофагов использовали анти-CD68-антитело [клон PG-M1 (Dako, Дания)] и полимерную систему детекции с пероксидазной меткой [ЭнВижн ФЛЕКС, ПХ, (Dako, Дания)]. Последним этапом докрашивали ядра клеток гематоксилином.

Морфометрическое исследование проводили, используя основные принципы стереологии и морфометрии [14]. На световом уровне необходимые стереометрические параметры плаценты считали при увеличении микроскопа  $\times 100$  и  $\times 400$  с использованием окуляр-микрометра и закрытой тестовой системы из 100 точек. Сетку накладывали случайным образом и подсчитывали по 100 полей зрения в каждой группе пациенток.

Измеряли объемную плотность (в процентах) межворсинчатого пространства, межворсинчатого фибриноида, терминальных ворсин (диаметром до 70 мкм), синцитиотрофобласта, гемокapилляров и соединительной ткани, а также диаметр ворсин (в микрометрах).

При статистическом анализе авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [15, 16]. Нормальность распределения признаков с учетом численности двух исследуемых групп менее 50 женщин анализировали путем оценки критерия Шапиро – Уилка. В случаях распределения признаков, отличного от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей [Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>)]. Для сравнения четырех независимых групп по одному количественному признаку использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису (H). В статистическом выводе использованы степени свободы (df), поскольку он определяет точность оценки статистического параметра и силу статистического теста, то есть вероятность отклонения ложной нулевой гипотезы. При наличии статистически значимых различий проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна – Уитни (U) с учетом поправки Бонферрони. Для определения корреляционных связей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока. Независимые номинальные данные сравнивали при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. С учетом малых выборок в ряде случаев данный критерий применяли с поправкой на правдоподобие. При попарном сравнении независимых групп номинальных данных с учетом количества ожидаемых наблюдений, в ряде случаев составляющего менее 5, использовали точный критерий Фишера (F). Для определения силы связи между номинальным признаком и исходом использовали критерий Крамера (V). Во всех случаях при  $p < 0,05$  отличия считали значимыми. Статистическая обработка результатов исследования осуществлена с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics version 25.0 (International Business Machines Corporation, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, паритетам беременных и родов, что позволяет считать правомочными сделанные впоследствии выводы (табл. 1).

На момент заболевания COVID-19 срок гестации у пациенток третьей группы в 2,57 [2,56–3,19] раза превышал таковой в первой группе ( $U = 0,0$ ;  $p < 0,001$ ) и в 1,57 [1,50–1,62] раза — во второй группе ( $U = 0,5$ ;  $p < 0,001$ ). При этом срок гестации у женщин второй группы в 1,64 [1,60–2,09] раза превышал таковой в первой группе ( $U = 0,0$ ;  $p < 0,001$ ). Наличие статистически значимых различий при попарном сравнении целевых показателей исследуемых групп подтверждает целесообразность применения кластерного анализа для разделения групп.

Наиболее частым осложнением беременности для плода у пациенток первой и второй исследуемых групп, пе-

**Таблица 1.** Сравнение анамнестических данных у пациенток исследуемых групп**Table 1.** Anamnestic data in patients in the study groups

Параметр	Группа контроля, <i>n</i> = 65	Исследуемые группы			Тестовая статистика Краскела – Уоллиса
		первая, <i>n</i> = 25	вторая, <i>n</i> = 61	третья, <i>n</i> = 27	
Возраст женщины, лет	30,00 (29,09–30,78)	30,00 (30,00–33,11)	32,00 (30,27–32,05)	30,50 (29,26–33,41)	<i>H</i> = 1,56 <i>df</i> = 3 <i>p</i> = 0,66
Паритет беременности, абсолютное число	2,00 (2,00–2,86)	3,00 (2,00–3,00)	2,00 (2,00–2,72)	2,00 (2,00–3,08)	<i>H</i> = 0,27 <i>df</i> = 3 <i>p</i> = 0,96
Паритет родов, абсолютное число	2,00 (1,70–2,00)	2,00 (1,68–2,08)	2,00 (1,86–2,14)	2,00 (1,69–2,01)	<i>H</i> = 1,03 <i>df</i> = 3 <i>p</i> = 0,79
Сроке гестации при COVID-19, недель	–	14,00 (11,42–14,00)	23,00 (22,46–23,83)	36,00 (35,84–36,46)	<i>H</i> = 91,89 <i>df</i> = 2 <i>p</i> < 0,001

*Примечание.* Данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей. *H* — критерий Краскела – Уоллиса; *df* — степень свободы.

реболевших COVID-19 на сроке до 34 нед. беременности в сравнении с прочими была задержка роста плода ( $V = 0,24$ ;  $p = 0,02$ ): у 12,0 % (3/25) и 16,4 % (10/61) женщин соответственно ( $\chi^2 = 11,25$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,01$ ). Развитие COVID-19 во время беременности обладало взаимосвязью средней силы с задержкой роста плода, что можно объяснить развитием эндотелиальной дисфункции на фоне COVID-19, как описано в литературе [1]. По частоте задержки роста плода контрольная и третья группы были сопоставимы ( $F \geq 0,29$ ;  $p > 0,05$ ). Такое наблюдение позволяет предполагать, что влияние на плод было опосредованным (через нарушение формирования и развития плаценты), а при воздействии коронавирусной инфекции на зрелую плаценту повреждение минимально, и задержка роста плода до родов, как правило, не развивается.

В подтверждение сказанного выше, оказалось, что наиболее часто дистресс плода с необходимостью экстренного родоразрешения путем кесарева сечения в отличие от прочих групп исследования наблюдали в первой и второй группах ( $V = 0,3$ ;  $p = 0,002$ ): у 32,0 % (8/25) и 18,0 % (11/61) женщин соответственно ( $\chi^2 = 15,24$ ,  $df = 3$ ;  $p = 0,002$ ). По частоте развития острого дистресса плода эти группы были сопоставимы ( $F = 0,17$ ;  $p > 0,05$ ). Между тем частота оперативного родоразрешения по поводу дистресса плода в контрольной группе (4/65) была меньше, чем у пациенток первой группы ( $F = 0,001$ ;  $p < 0,05$ ), но не отличалась статистически значимо от показателя в третьей группе, где был зарегистрирован только один случай дистресса ( $F = 1,0$ ;  $p > 0,05$ ). Частота экстренного кесарева сечения по поводу дистресса плода во второй группе также превышала таковую в контрольной группе ( $F = 0,02$ ;  $p < 0,05$ ) и не отличалась статистически значимо от показателя в третьей группе ( $F = 0,1$ ;  $p > 0,05$ ). Данное наблюдение позволяет предполагать, что при заболевании новой коронавирусной инфекцией на сроке до 34 нед.

гестации влияние инфекции на фетоплацентарный комплекс может проявиться отсрочено в виде снижения толерантности плода к родовому акту.

Развитие COVID-19 обладает взаимосвязью средней силы с частотой преждевременных родов ( $V = 0,22$ ,  $p = 0,03$ ). В группе контроля она составляла 3,1 % (2/65), в первой группе — 16,0 % (4/25), во второй — 16,4 % (10/61), в третьей — 3,7 % (1/27) от общего количества родов ( $\chi^2 = 9,34$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,03$ ). Однако следует понимать, что в большинстве случаев преждевременные роды были связаны с необходимостью досрочного родоразрешения в связи с развитием осложнений беременности. Самопроизвольные преждевременные роды имели место у 2 пациенток контрольной группы, 2 женщин второй группы и 1 пациентки, входящей в третью группу исследования ( $\chi^2 = 1,56$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,07$ ). Это указывает на то, что в случае заражения COVID-19 в сроке беременности до 34 нед. и возникновения впоследствии акушерских осложнений повышается вероятность оперативного досрочного родоразрешения.

Однако несмотря на очевидную и наглядную значимость COVID-19 в развитии некоторых осложнений беременности и родов, при поквартильном сравнении ростовых показателей новорожденных и оценок по шкале Апгар при рождении статистически значимые различия между исследуемыми группами не выявлены (табл. 2).

Безусловно, может создаться впечатление, что отсутствие статистически значимых различий между группами в оценке состояния новорожденного по шкале Апгар связано с низкой численностью исследуемых групп. Однако при анализе корреляционных зависимостей между оценкой состояния новорожденного по шкале Апгар в конце 1-й и 5-й минут и сроком гестации при COVID-19 не получено статистически значимых результатов: коэффициенты корреляции равны 0,159 [95 % доверительный

**Таблица 2.** Сравнение исходов беременности и родов у пациенток исследуемых групп**Table 2.** Pregnancy and childbirth outcomes in patients in the study groups

Параметр	Группа контроля (n = 65)	Исследуемые группы			Тестовая статистика Краскела – Уоллиса
		первая (n = 25)	вторая (n = 61)	третья (n = 27)	
Срок родов, недель	39,85 (39,27–39,85)	39,80 (37,61–39,85)	39,14 (38,24–39,15)	39,42 (38,91–39,64)	H = 6,03 df = 3 p = 0,11
Масса новорожденного, г	3400,00 (3354,98– 3502,95)	3500,00 (2991,96– 3500,84)	3410,00 (3103,21– 3410,43)	3300,00 (3223,53– 3432,77)	H = 1,88 df = 3 p = 0,6
Рост новорожденного, см	52,00 (51,68–52,45)	52,00 (48,76–51,72)	51,00 (49,57–50,93)	52,00 (50,87–52,01)	H = 4,27 df = 3 p = 0,22
Оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты, баллов	8,00 (7,67–8,00)	8,00 (6,97–8,00)	8,00 (7,34–8,00)	8,00 (7,68–8,00)	H = 8,38 df = 3 p = 0,05
Оценка по шкале Апгар в конце 5-й минуты, баллов	8,00 (7,95–8,02)	8,00 (7,75–8,25)	8,00 (8,00–8,31)	8,00 (8,00–8,23)	H = 7,3 df = 3 p = 0,06

*Примечание.* Данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей. H — критерий Краскела – Уоллиса; df — степень свободы.

интервал (ДИ) 0,156–0,162;  $p = 0,09$ ) и  $-0,028$  (95 % ДИ от  $-0,029$  до  $-0,027$ ;  $p = 0,77$ ) соответственно. Данный факт объясняет то, что оценка по шкале Апгар отражает лишь базовые показатели реактивности ребенка на момент рождения, но не в полной мере показывает его состояние [17]. Данное заключение подтверждает результат сравнения особенностей течения раннего неонатального периода между исследуемыми группами в ходе настоящего исследования. Мекониальную аспирацию наблюдали у новорожденных только первой и второй групп исследования — в 16,0 % (4/25) и 3,3 % (2/61) случаев соответственно ( $\chi^2 = 12,89$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,005$ ), пневмонию — в 28,0 % (7/25) и 8,2 % (5/61) соответственно ( $\chi^2 = 23,66$ ;  $df = 3$ ;  $p < 0,001$ ). Частота поступления новорожденных этих групп в отделение реанимации и интенсивной терапии по сумме показаний составила 36,0 % (9/25) и 19,7 % (12/61) соответственно ( $\chi^2 = 29,66$ ;  $df = 3$ ;  $p < 0,001$ ). Мекониальная аспирация встречалась наиболее часто у новорожденных первой группы ( $V = 0,29$ ;  $p = 0,001$ ), что свидетельствует о значимой роли COVID-19, перенесенной в сроке гестации менее 16 нед., в нарушении толерантности плода к родовому акту.

В отношении прочих осложнений течения раннего неонатального периода статистически значимые различия не выявлены. Обращает на себя внимание тот факт, что группа контроля и третья исследуемая группа сопоставимы по течению раннего неонатального периода, что подтверждает предположение о незначительном влиянии COVID-19 на плацентарную систему после 34 нед. беременности. Между тем у новорожденных от пациенток и первой, и второй исследуемых групп достаточно часто диагностировали пневмонию ( $V = 0,37$ ;  $p < 0,001$ ),

ставшую показанием для поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных ( $V = 0,39$ ;  $p < 0,001$ ).

Следует отметить, что результаты гистологического исследования последов свидетельствуют о большей тропности коронавируса SARS-CoV-2 к плаценте, нежели к плоду, при этом наиболее выраженные структурные изменения отмечены при гистологическом исследовании последов у пациенток первой и второй исследуемых групп (табл. 3).

Обращает на себя внимание, что исследуемые группы отличались от группы контроля по всем параметрам гистологического исследования последов ( $p < 0,001$ ), кроме объемной плотности синцитиотрофобласта и количества капилляров терминальных ворсин. Для плацент пациенток, перенесших коронавирусную инфекцию, было характерно наличие интервиллусита, и по этому показателю различия были статистически значимы для всех групп в сравнении с контрольными данными ( $p < 0,001$ ). Статистически значимы также были различия между первой и второй группами ( $p < 0,001$ ).

Объемная плотность синцитиотрофобласта группы контроля статистически значимо отличалась только от показателя второй группы исследования ( $p < 0,001$ ): в группе контроля она была выше в 1,10 (1,07–1,12) раза. Данное обстоятельство может быть связано с большей частотой развития пневмонии во второй группе: 37,7 % (23/61) против 12,0 % (3/25) в первой группе и 22,2 % (6/27) — в третьей ( $\chi^2 = 6,89$ ,  $df = 2$ ;  $p = 0,03$ ). Количество капилляров в терминальных ворсинах плацент группы контроля статистически значимо отличалось только от показателя первой группы исследования ( $p = 0,006$ ): в первой группе

**Таблица 3.** Сравнение результатов гистологического анализа последов в исследуемых группах  
**Table 3.** Histopathological examination of the placenta in the study groups

Параметры исследования	Группа контроля (n = 65)	Исследуемые группы			Тестовая статистика		
		первая (n = 25)	вторая (n = 61)	третья (n = 27)	Краскела – Уоллиса	Манна – Уитни	
						сравнение с группой контроля	сравнение исследуемых групп
Объемная плотность капилляров, %	15,10 (14,81–15,10)	17,50 (16,98–18,15)	13,80 (13,61–13,99)	14,50 (14,37–14,79)	H = 68,1 df = 3 p < 0,001	$U_{k-1} = 256,0; P_{k-1} < 0,001$ $U_{k-2} = 709,5; P_{k-2} < 0,001$ $U_{k-3} = 506,5; P_{k-3} = 0,001$	$U_{1-2} = 174,5; P_{1-2} < 0,001$ $U_{1-3} = 102,0; P_{1-3} < 0,001$ $U_{2-3} = 413,5; P_{2-3} < 0,003$
Объемная плотность соединительной ткани, %	32,10 (31,50–32,42)	24,20 (22,88–24,20)	25,40 (25,19–25,56)	26,40 (25,75–26,94)	H = 121,18 df = 3 p < 0,001	$U_{k-1} = 15,0; P_{k-1} < 0,001$ $U_{k-2} = 63,0; P_{k-2} < 0,001$ $U_{k-3} = 122,0; P_{k-3} < 0,001$	$U_{1-2} = 392,0; P_{1-2} < 0,001$ $U_{1-3} = 118,5; P_{1-3} < 0,001$ $U_{2-3} = 501,0; P_{2-3} = 0,003$
Объемная плотность синцитиотрофобласта, %	25,10 (24,70–25,30)	24,60 (24,20–25,72)	22,80 (22,53–23,07)	24,80 (23,80–24,85)	H = 36,6 df = 3 p < 0,001	$U_{k-1} = 804,5; P_{k-1} = 0,94$ $U_{k-2} = 806,0; P_{k-2} < 0,001$ $U_{k-3} = 709,0; P_{k-3} = 0,15$	$U_{1-2} = 391,5; P_{1-2} < 0,001$ $U_{1-3} = 284,5; P_{1-3} = 0,33$ $U_{2-3} = 441,0; P_{2-3} = 0,001$
Объемная плотность межворсинчатого пространства, %	22,30 (21,43–22,55)	33,50 (32,71–34,56)	34,80 (34,40–35,20)	33,10 (32,49–33,77)	H = 124,04 df = 3 p < 0,001	$U_{k-1} = 34,0; P_{k-1} < 0,001$ $U_{k-2} = 13,5; P_{k-2} < 0,001$ $U_{k-3} = 20,5; P_{k-3} < 0,001$	$U_{1-2} = 607,5; P_{1-2} = 0,14$ $U_{1-3} = 275,0; P_{1-3} = 0,25$ $U_{2-3} = 457,0; P_{2-3} = 0,001$
Объемная плотность межворсинчатого фибриноида, %	0,20 (0,20–0,25)	4,10 (4,07–4,81)	1,80 (1,80–2,17)	1,20 (1,20–1,60)	H = 140,83 df = 3 p < 0,001	$U_{k-1} = 0,0; P_{k-1} < 0,001$ $U_{k-2} = 49,5; P_{k-2} < 0,001$ $U_{k-3} = 0,0; P_{k-3} < 0,001$	$U_{1-2} = 114,0; P_{1-2} < 0,001$ $U_{1-3} = 6,0; P_{1-3} < 0,001$ $U_{2-3} = 529,5; P_{2-3} = 0,008$
Количество капилляров в ворсине, абсолютное число	3,81 (3,75–3,81)	3,10 (3,08–3,63)	3,80 (3,71–3,86)	3,80 (3,53–3,98)	H = 8,05 df = 3 p = 0,045	$U_{k-1} = 508,5; P_{k-1} = 0,006$ $U_{k-2} = 1812,0; P_{k-2} = 0,41$ $U_{k-3} = 860,0; P_{k-3} = 0,88$	$U_{1-2} = 498,0; P_{1-2} = 0,012$ $U_{1-3} = 242,5; P_{1-3} = 0,08$ $U_{2-3} = 816,5; P_{2-3} = 0,95$
Количество синцитиокапиллярных мембран, абсолютное число	3,06 (3,04–3,08)	1,40 (1,20–1,52)	0,90 (0,83–0,94)	1,60 (1,44–1,65)	H = 136,42 df = 3 p < 0,001	$U_{k-1} = 0,0; P_{k-1} < 0,001$ $U_{k-2} = 0,0; P_{k-2} < 0,001$ $U_{k-3} = 0,0; P_{k-3} < 0,001$	$U_{1-2} = 440,5; P_{1-2} = 0,002$ $U_{1-3} = 278,0; P_{1-3} = 0,27$ $U_{2-3} = 198,5; P_{2-3} < 0,001$
Доля синцитиокапиллярных мембран, образованных от капилляров, %	82,80 (82,36–82,89)	36,00 (35,06–36,00)	24,60 (24,39–24,81)	25,40 (24,92–25,81)	H = 147,63 df = 3 p < 0,001	$U_{k-1} = 0,0; P_{k-1} < 0,001$ $U_{k-2} = 0,0; P_{k-2} < 0,001$ $U_{k-3} = 0,0; P_{k-3} < 0,001$	$U_{1-2} = 0,0; P_{1-2} < 0,001$ $U_{1-3} = 0,0; P_{1-3} < 0,001$ $U_{2-3} = 599,5; P_{2-3} = 0,04$
Количество симпластических почек, абсолютное число	0,35 (0,35–0,40)	0,60 (0,54–0,66)	0,50 (0,48–0,52)	0,50 (0,49–0,55)	H = 38,49 df = 3 p < 0,001	$U_{k-1} = 325,0; P_{k-1} < 0,001$ $U_{k-2} = 965,0; P_{k-2} < 0,001$ $U_{k-3} = 393,0; P_{k-3} < 0,001$	$U_{1-2} = 577,5; P_{1-2} = 0,07$ $U_{1-3} = 289,5; P_{1-3} = 0,37$ $U_{2-3} = 729,5; P_{2-3} = 0,38$
Доля ворсин с симпластическими почками, %	38,20 (37,95–38,45)	59,20 (57,96–61,64)	54,90 (54,17–55,83)	52,50 (51,59–53,93)	H = 129,26 df = 3 p < 0,001	$U_{k-1} = 3,0; P_{k-1} < 0,001$ $U_{k-2} = 2,5; P_{k-2} < 0,001$ $U_{k-3} = 1,0; P_{k-3} < 0,001$	$U_{1-2} = 440,5; P_{1-2} = 0,002$ $U_{1-3} = 138,0; P_{1-3} < 0,001$ $U_{2-3} = 610,0; P_{2-3} = 0,05$
Диаметр ворсин, мкм	38,90 (38,80–39,00)	31,40 (29,22–31,82)	26,30 (24,60–26,34)	28,50 (27,89–29,10)	H = 129,83 df = 3 p < 0,001	$U_{k-1} = 76,0; P_{k-1} < 0,001$ $U_{k-2} = 0,0; P_{k-2} < 0,001$ $U_{k-3} = 0,0; P_{k-3} < 0,001$	$U_{1-2} = 307,0; P_{1-2} < 0,001$ $U_{1-3} = 219,0; P_{1-3} = 0,03$ $U_{2-3} = 437,5; P_{2-3} < 0,001$
Толщина синцитиотрофобласта, мкм	3,21 (3,19–3,21)	4,10 (3,60–4,10)	3,70 (3,68–3,72)	3,80 (3,71–4,06)	H = 74,45 df = 3 p < 0,001	$U_{k-1} = 492,5; P_{k-1} = 0,004$ $U_{k-2} = 0,0; P_{k-2} < 0,001$ $U_{k-3} = 356,0; P_{k-3} < 0,001$	$U_{1-2} = 716,0; P_{1-2} = 0,65$ $U_{1-3} = 327,0; P_{1-3} = 0,85$ $U_{2-3} = 637,0; P_{2-3} = 0,09$

Примечание. Данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей. H — критерий Краскела – Уоллиса; df — степень свободы; U — критерий Манна – Уитни.

она была ниже в 1,23 (1,03–1,24) раза, что может говорить о том, что НКИ, перенесенная до 16 нед. беременности, способствует развитию нарушения ангиогенеза и первичной плацентарной недостаточности. Между тем следует отметить, что объемная плотность капилляров в первой группе в отличие от показателей второй и третьей групп исследования превышала таковую в контрольной группе в 1,16 (1,12–1,23) раза ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует об активизации механизмов в организме женщины, направленных на компенсацию первичной плацентарной недостаточности [5]. Кроме того, данное обстоятельство может быть связано с высокой частотой развития дыхательной недостаточности у пациенток первой группы: 36,0 % (9/25) против 21,3 % (13/61) во второй группе и 0,0 % (0/27) — в третьей ( $\chi^2 = 15,53$ ,  $df = 2$ ;  $p < 0,001$ ). По мнению А.И. Щеголева и соавт., увеличение плотности синцитиотрофобласта наряду с увеличением количества синцитиальных узлов в концевых ворсинках плацент указывает на наличие предплацентарной гипоксии у пациенток, перенесших COVID-19 [18]. Между тем авторы указывают, что для беременных с НКИ характерно увеличение количества капилляров в ворсинках плацент в сравнении с показателем в группе контроля, что не согласуется с результатами настоящего исследования [18].

При сравнении трех исследуемых групп между собой статистически значимые различия не обнаружены в отношении количества симпластических почек и толщины синцитиотрофобласта. Роль симпластических почек заключается в обмене веществ между матерью и плодом. Они служат местом передачи питательных веществ из кровеносной системы матери к эмбриональной крови и, в то же время, местом резорбции «отходов» из крови эмбриона в кровь матери [19]. Толщина синцитиотрофобласта является важным параметром в плаценте человека и имеет большое значение для правильного развития и функционирования плаценты. Синцитиотрофобласт включает многоядерные клетки, образующие внешний слой плаценты. Эти клетки играют важную роль в поддержании плацентарного кровотока и обеспечении питания эмбриона [20]. Количество симпластических почек и толщина синцитиотрофобласта в группах исследования были значимо выше, чем в группе контроля, что может быть следствием компенсаторной реакции плаценты в ответ на развитие плацентарной недостаточности на фоне НКИ, но не зависит от срока гестации во время COVID-19.

При сравнении первой и второй исследуемых групп можно отметить, что во второй группе были статистически значимо ниже значения объемной плотности капилляров [в 1,27 (1,21–1,31) раза], синцитиотрофобласта [в 1,08 (1,05–1,14) раза] и канализированного фибриноида [в 2,28 (1,88–2,67) раза], а также количества синцитиокапиллярных мембран [в 1,56 (1,28–1,83) раза], доли их образования от капилляров [в 1,46 (1,41–1,48) раза], доли ворсин с симпла-

стическими почками [в 1,08 (1,04–1,14) раза], диаметра ворсин [в 1,19 (1,11–1,29) раза], но выше объемная плотность соединительной ткани [в 1,05 (1,04–1,12) раза] и количество капилляров в ворсинах [в 1,23 (1,02–1,25) раза]. Это в основном свидетельствует о развитии вторичной, а не первичной, плацентарной недостаточности в ответ на инфицирование НКИ на сроке беременности от 17 до 34 нед. Канализированный фибриноид расположен на нижней поверхности хориальной мембраны и способствует адаптации межворсинчатого пространства к условиям кровотока матери и контролю роста ворсин [21]. Синцитиокапиллярные мембраны также играют важную роль в обеспечении нормального обмена веществ между матерью и плодом [22]. Следовательно, при развитии COVID-19 на сроке беременности менее 17 нед. происходят выраженные как структурные, так и функциональные нарушения со стороны маточно-плацентарного комплекса с необходимостью отнести пациенток к группе особо высокого риска.

В результатах сравнения первой и третьей исследуемых групп обращает на себя внимание, что в первой группе были статистически значимо выше значения объемной плотности капилляров [в 1,21 (1,15–1,26) раза] и межворсинчатого фибриноида [в 3,42 (2,54–4,01) раза], а также доля образования синцитиокапиллярных мембран от капилляров [в 1,42 (1,36–1,44) раза] и доля ворсин с симпластическими почками [в 1,13 (1,07–1,18) раза], но ниже была объемная плотность соединительной ткани [в 1,09 (1,06–1,78) раза].

При сравнении второй и третьей исследуемых групп можно отметить, что во третьей группе были статистически значимо ниже значения объемной плотности межворсинчатого пространства [в 1,05 (1,02; 1,08) раза] и межворсинчатого фибриноида [в 1,50 (1,13; 1,81) раза], но выше объемные плотности капилляров [в 1,05 (1,03; 1,09) раза], соединительной ткани [в 1,04 (1,01; 1,07) раза] и синцитиотрофобласта [в 1,09 (1,03; 1,10) раза], количество синцитиокапиллярных мембран [в 1,78 (1,53; 1,99) раза], доля их образования от капилляров [в 1,03 (1,01; 1,06) раза] и диаметр ворсин [в 1,08 (1,06; 1,10) раза]. Это, с одной стороны, свидетельствует о наличии более низких рисков нарушения функций плаценты при инфицировании НКИ после 34 нед., а с другой — о необходимости отнести пациенток, переболевших COVID-19 на более раннем сроке, к группе высокого риска развития акушерских и перинатальных осложнений.

В контрольной группе количество макрофагов в межворсинчатом пространстве составляло 4,6 % (3/65), в первой — 40,0 % (10/25), во второй — 88,5 % (54/61), в третьей — 44,4 % (12/27) ( $\chi^2 = 89,99$ ;  $df = 3$ ;  $p < 0,001$ ). Наиболее часто гистиоциты определяли в межворсинчатом пространстве во второй группе, что на первый взгляд, может свидетельствовать о наибольшей подверженности плацентарного комплекса к негативным последствиям инфицирования на сроке гестации от 17 до 34 нед.

Однако вероятнее всего, это связано с наибольшей частотой развития пневмонии во второй группе исследования. Гистиоциты в межворсинчатом пространстве плаценты играют важную роль в иммунной защите плода, способствуют иммунологической толерантности, что позволяет сохранить беременность, а также играют важную роль в регуляции воспалительных процессов, апоптоза, ремоделирования сосудов, иммунного ответа и поддержании гомеостаза [23].

Несмотря на наличие статистически значимых различий по большинству параметров гистологического анализа между исследуемыми группами, наибольший интерес представляет определение корреляционных связей между результатами гистологического исследования последа и сроком гестации при COVID-19. Прямая умеренная корреляционная связь срока гестации отмечена с объемной плотностью соединительной ткани ( $\rho = 0,437$ ;  $p < 0,001$ ), обратная слабая — с объемной плотностью капилляров ( $\rho = -0,232$ ;  $p = 0,013$ ), обратная умеренная — с долей синцитиокапиллярных мембран, образованных от капилляров ( $\rho = -0,429$ ;  $p < 0,001$ ) и долей ворсин с симпластическими почками ( $\rho = -0,372$ ;  $p < 0,001$ ), обратная заметная — с объемной плотностью канализированного фибриноида ( $\rho = -0,585$ ;  $p < 0,001$ ). Другие значимые корреляционные связи не обнаружены.

Обращает на себя внимание, что между сроком гестации при инфицировании SARS-CoV-2 и объемными плотностями капилляров и межворсинчатого фибриноида, а также долей синцитиокапиллярных мембран образованных от капилляров, и долей ворсин с симпластическими почками есть обратная корреляционная связь, а между сроком гестации и объемной плотностью соединительной ткани — напротив, прямая. Это позволяет считать данные структурные изменения плаценты коронавирус-специфичными. Согласно результатам исследования G.N. Algarroba и соавт. (2020), SARS-CoV-2 присутствует во многих клетках не только материнского организма, но и фетоплацентарного комплекса, в частности децидуальных стромальных и эндотелиальных, что подтверждает данное гипотетическое предположение [24].

Наиболее заметную взаимосвязь срок гестации при НКИ показал с объемной плотностью фибриноида. С одной стороны, это свидетельствует о развитии более выраженных инволютивно-дистрофических процессов в плаценте в ответ на заболевание COVID-19 на более раннем сроке беременности, что, безусловно, объяснимо с позиции патофизиологии развития плацентарной недостаточности в ответ на НКИ. С другой стороны, с учетом совместной локализации обоих типов фибриноида это отражает регуляцию инвазии трофобласта посредством специфических взаимодействий с интегринами клеточной поверхности, что направлено на компенсацию изменений маточно-плацентарного комплекса, возникших вследствие как COVID-19, так и ее осложнений [25].

Согласно данным литературы, массивные и диффузные фибриноидные отложения в сочетании с хроническим гистиоцитарным интервиллузитом, могут быть связаны с плацентитом SARS-CoV-2 [26]. Результаты анализа настоящих наблюдений согласуются с данными других исследований, показавшими, что при коронавирусной инфекции основную роль играет опосредованное воздействие на плод в виде возникновения морфологического субстрата плацентарной недостаточности. Гистологические изменения, типичные для плацентита, ассоциированного с SARS-CoV-2, характеризуются сочетанием выраженного интервиллузита со смешанным воспалительным инфильтратом и массивным отложением перивиллезного фибриноида с повреждением трофобласта. Вскрытие антенатально погибших плодов показало признаки асфиксии без признаков передачи вируса плоду. Предложена также триада признаков, характерных для SARS-CoV-2-ассоциированного плацентита: гистиоцитарный интервиллузит, перивиллезные отложения фибрина и некроз трофобластов [27].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования влияния инфицирования COVID-19 на фетоплацентарный комплекс определено, что частота неблагоприятных перинатальных исходов и интенсивность структурных изменений плаценты обратно пропорциональны сроку гестации во время инфицирования беременной. Прослежена взаимосвязь между сроком гестации и тяжестью течения COVID-19, объяснимая с позиции динамики изменения гуморальной регуляции организма беременной женщины [28]. При развитии заболевания на ранних сроках беременности происходят структурные изменения хориона или плаценты, способствующие возникновению не только плацентарной недостаточности и связанных с ней осложнений, но и гипертензивных расстройств как следствия поверхностной инвазии трофобласта, приводящей к неадекватному ремоделированию спиральных артерий [29].

При новой коронавирусной инфекции более часто, чем в среднем в популяции, возникает хронический гистиоцитарный интервиллузит. Интенсивность его развития, вероятно, зависит не только от срока гестации при инфицировании, но и от развития таких осложнений, как пневмония. Возможно, инволютивно-дистрофические изменения трофобласта, вызвавшие появление значительного объема межворсинчатых отложений фибриноида в плацентах женщин, инфицированных SARS-CoV-2, связаны преимущественно с нарушением функции внешнего дыхания во время заболевания. Безусловно, проблема инфицирования COVID-19 во время беременности таит в себе еще много нерешенных вопросов с необходимостью продолжения исследований. Следует изучить возможности прогнозирования и профилактики неблагоприятных перинатальных исходов, в том числе, с учетом гестационного срока при COVID-19 и тяжести ее течения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено без привлечения внешнего финансирования.

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

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *С.Ю. Боровая* — сбор и обработка информации, написание текста; *А.В. Якимова* — концепция и дизайн исследования, анализ отечественных и зарубежных литературных источников, редактирование; *Т.А. Агеева* — анализ результатов гистологического исследования, редактирование; *В.А. Мудров* — анализ результатов исследования, написание текста.

**Этический комитет.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 147 от 17.10.2022).

**Благодарности.** Исследования выполнены с использованием оборудования Новосибирского государственного медицинского университета.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Personal contribution of each author: *S.Yu. Borovaya* — collection and processing of information, text writing; *A.V. Yakimova* — concept and design of the study, analysis of domestic and foreign literary sources, editing; *T.A. Ageeva* — analysis of histological research results, editing; *V.A. Mudrov* — analysis of research results, text writing.

**Ethics approval.** The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University (No. 147 of 17.10.2022).

**Acknowledgments.** The research was performed using equipment of the Novosibirsk State Medical University.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Якубина А.А., Аксенов А.Н., Бочарова И.И., и др. Новая коронавирусная инфекция у беременных: риски для матери и новорожденного // Российский вестник акушера-гинеколога. 2023. Т. 23, № 2. С. 34–40. EDN: IULQPM doi: 10.17116/rosakush20232302134
2. Кажигаликызы Р., Ахметова Ж.К., Донбаева З.Б., и др. Беременность и перинатальные исходы у женщин с коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Наука о жизни и здоровье. 2020. № 4. С. 94–100. doi: 10.24411/1995-5871-2020-10129
3. Meura Potkonjak A., Gall V., Milosevic D., et al. Perinatal aspects of SARS-CoV-2 infection during pregnancy: a potential cause for concern // Acta Clin Croat. 2022. Vol. 61, N. 4. P. 681–691. doi: 10.20471/acc.2022.61.04.15
4. Babic I., Alsomali F., Aljuhani S., et al. COVID-19 Pandemic and its impact on perinatal outcomes between symptomatic and asymptomatic women // Obstet Gynecol Int. 2022. Vol. 2022. doi: 10.1155/2022/1756266
5. Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В., Казачкова Э.А., и др. Перинатальные исходы и результаты морфологического исследования плацент у беременных с критическим поражением легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Уральский медицинский журнал. 2023. Т. 22, № 2. С. 109–121. EDN: CXRCMN doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121
6. Giordano G., Petrolini C., Corradini E., et al. COVID-19 in pregnancy: placental pathological patterns and effect on perinatal outcome in five cases // Diagn Pathol. 2021. Vol. 16, N. 1. P. 88. doi: 10.1186/s13000-021-01148-6
7. Knight M., Bunch K., Vousden N., et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study // BMJ. 2020. Vol. 369. doi: 10.1136/bmj.m2107
8. Wong Y.P., Tan G.C., Omar S.Z., et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: placental histomorphological patterns, disease severity and perinatal outcomes // Int J Environ Res Public Health. 2022. Vol. 19, N. 15. doi: 10.3390/ijerph19159517
9. 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. Vol. 101. P. 13–29. doi: 10.1016/j.placenta.2020.08.018
10. Франк Г.А., Ковальский Г.Б., Зайратьянц О.В., и др. Правила проведения патологоанатомических исследований плаценты. Класс XV и XVI МКБ-10. Клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов. Москва, 2017. Режим доступа: [https://www.old.patolog.ru/2017/placenta\\_study.pdf](https://www.old.patolog.ru/2017/placenta_study.pdf). Дата обращения: 12.12.2023.
11. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. Москва: Медицина, 1982.
12. Buchwalow I.B., Bocker W., editors. Immunohistochemistry: basics and methods. Berlin: Springer, 2010. doi: 10.1007/978-3-642-04609-4
13. Dabbs D.G. Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. 5th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2019.
14. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство. Москва: Медицина, 1990.
15. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication // J Pharmacol Pharmacother. 2010. Vol. 1, N. 1. P. 42–58.
16. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: the SAMPL guidelines // Medical Writing. 2016. Vol. 25, N. 3. P. 31–36. doi: 10.18243/eon/2016.9.74
17. Колесникова Е.П., Кузенкова Л.М., Савостьянов К.В., и др. Клинические случаи лейкоэнцефалопатии с преимущественным

поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии (митохондриальная аспартил-тРНК-синтетазная недостаточность) // Вопросы современной педиатрии. 2015. Т. 14, № 6. С. 724–731. EDN: VGRFEB doi: 10.15690/vsp.v14i6.1483

**18.** 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. Т. 172, № 7. С. 102–107. doi: 10.47056/0365-9615-2021-172-7-102-107

**19.** Fortier A.L., Lopes F.L., Darricarrere N., et al. Superovulation alters the expression of imprinted genes in the midgestation mouse placenta // *Hum Mol Genet.* 1998. Vol. 7, N. 12. P. 2447–2455. doi: 10.1093/hmg/7.12.2447

**20.** Bruno V., Lindau R., Jenmalm M.C., et al. First-trimester trophoblasts obtained by chorionic villus sampling maintain tolerogenic and proteomic features in successful pregnancies despite a history of unexplained recurrent pregnancy loss // *Am J Reprod Immunol.* 2020. Vol. 84. doi: 10.1111/aji.13314.

**21.** Kaufmann P., Huppertz B., Frank H.G. The fibrinoids of the human placenta: origin, composition and functional relevance // *Ann Anat.* 1996. Vol. 178, N. 6. P. 485–501. doi: 10.1016/S0940-9602(96)80102-6

**22.** Burton G.J., Fowden A.L., Thornburg K.L. Placental origins of chronic disease // *Physiol Rev.* 2016. Vol. 96, N. 4. P. 1509–1565. doi: 10.1152/physrev.00029.2015

**23.** Reyes L., Wolfe B., Golos T. Hofbauer cells: placental macrophages of fetal origin // *Results Probl Cell Differ.* 2017. Vol. 62. P. 45–60. doi: 10.1007/978-3-319-54090-0\_3

## REFERENCES

**1.** Yakubina AA, Aksenov AN, Bocharova II, et al. A new coronavirus infection in pregnant women: risks for the mother and the newborn. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2023;23(2):34–40. EDN: IULQPM doi: 10.17116/rosakush20232302134

**2.** Kazhigalikyzy R, Akhmetova ZhK, Donbaeva ZB, et al. Pregnancy and perinatal outcomes in women with coronavirus infection (COVID-19). *Science of life and health.* 2020;(4):94–100. (In Russ.) doi: 10.24411/1995-5871-2020-10129

**3.** Meyra Potkonjak A, Gall V, Milosevic D, et al. Perinatal aspects of SARS-CoV-2 infection during pregnancy: a potential cause for concern. *Acta Clin Croat.* 2022;61(4):681–691. doi: 10.20471/acc.2022.61.04.15

**4.** Babic I, Alsomali F, Aljuhani S, et al. COVID-19 Pandemic and its impact on perinatal outcomes between symptomatic and asymptomatic women. *Obstet Gynecol Int.* 2022;2022. doi: 10.1155/2022/1756266

**5.** Voropaeva EE, Khaidukova YuV, Kazachkova EA, et al. Perinatal outcomes and morphological examination of placentas in pregnant women with critical lung lesions in new COVID-19 coronavirus infection. *Ural Medical Journal.* 2023;22(2):109–121. EDN: CXRCMN doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121

**6.** Giordano G, Petrolini C, Corradini E, et al. COVID-19 in pregnancy: placental pathological patterns and effect on perinatal outcome in five cases. *Diagn Pathol.* 2021;16(1):88. doi: 10.1186/s13000-021-01148-6

**7.** Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. 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. doi: 10.1136/bmj.m2107

**8.** Wong YP, Tan GC, Omar SZ, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: placental histomorphological patterns, disease severity and

**24.** 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. Vol. 223, N. 2. P. 275–278. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.023

**25.** Zanin V., Driul L., Zoletto S., et al. Intrauterine fetal death in a COVID positive pregnant woman: a case report and literature review // *Minerva Obstet Gynecol.* 2022. doi: 10.23736/S2724-606X.22.05149-1

**26.** Konstantinidou A.E., Angelidou S., Havaki S., et al. Stillbirth due to SARS-CoV-2 placentitis without evidence of intrauterine transmission to fetus: association with maternal risk factors // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022. Vol. 59, N. 6. P. 813–822. doi: 10.1002/uog.24906

**27.** Watkins J.C., Torous V.F., Roberts D.J. Defining severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) placentitis // *Arch Pathol Lab Med.* 2021. Vol. 145, N. 11. P. 1341–1349. doi: 10.5858/arpa.2021-0246-SA

**28.** Mendelson C.R., Gao L., Montalbano A.P. Multifactorial regulation of myometrial contractility during pregnancy and parturition // *Front Endocrinol.* 2019. Vol. 10. P. 714. doi: 10.3389/fendo.2019.00714

**29.** Российское общество акушеров-гинекологов, ООО «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов (AAP)», Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/637\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/637_1). Дата обращения: 12.12.2023.

perinatal outcomes. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(15). doi: 10.3390/ijerph19159517

**9.** Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta.* 2020;101:13–29. doi: 10.1016/j.placenta.2020.08.018

**10.** Frank G, Koval'skiy GB, Zayrat'yants OV, et al. Rules for conducting pathological studies of the placenta. Class XV and XVI ICD-10. Clinical recommendations of the Russian Society of Pathologists. Moscow; 2017. Available from: [https://www.old.patolog.ru/2017/placenta\\_study.pdf](https://www.old.patolog.ru/2017/placenta_study.pdf). (In Russ.)

**11.** Volkova OV, Eletskiy YuK. Fundamentals of histology with histological techniques. Moscow: Meditsina;1982. (In Russ.)

**12.** Buchwalow IB, Bocker W, editors. Immunohistochemistry: basics and methods. Berlin: Springer; 2010. doi: 10.1007/978-3-642-04609-4

**13.** Dabbs DG. Diagnostic Immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2019.

**14.** Avtandilov GG. Medical morphometry: manual. Moscow: Meditsina; 1990. (In Russ.)

**15.** International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. *J Pharmacol Pharmacother.* 2010;1(1):42–58.

**16.** Lang TA, Altman DG. Statistical analyses and methods in the published literature: the SAMPL guidelines. *Medical Writing.* 2016;25(3):31–36. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4

**17.** Kolesnikova YeP, Kuzenkova LM, Savostyanov KV, et al. Clinical cases of leukoencephalopathy with predominant le-

sion of the brain stem, spinal cord and high blood lactate in the mr spectroscopy (mitochondrial aspartyl-tRNA-synthetase deficiency). *Current Pediatrics*. 2015;14(6):724–731. EDN: VGRFEB doi: 10.15690/vsp.v14i6.1483

**18.** Shchegolev AI, Kulikova GV, Tumanova UN, et al. Increased numbers of syncytial knots and high VEGF expression levels in placental villi among parturient women with COVID-19 depend on the disease severity. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;172(7):102–107. doi: 10.47056/0365-9615-2021-172-7-102-107

**19.** Fortier AL, Lopes FL, Darricarrere N, et al. Superovulation alters the expression of imprinted genes in the midgestation mouse placenta. *Hum Mol Genet*. 1998;7(12):2447–2455. doi: 10.1093/hmg/7.12.2447

**20.** Bruno V, Lindau R, Jenmalm MC, et al. First-trimester trophoblasts obtained by chorionic villus sampling maintain tolerogenic and proteomic features in successful pregnancies despite a history of unexplained recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2020;84. doi: 10.1111/aji.13314

**21.** Kaufmann P, Huppertz B, Frank HG. The fibrinoids of the human placenta: origin, composition and functional relevance. *Ann Anat*. 1996;178(6):485–501. doi: 10.1016/S0940-9602(96)80102-6

**22.** Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev*. 2016;96(4):1509–1565. doi: 10.1152/physrev.00029.2015

**23.** Reyes L, Wolfe B, Golos T. Hofbauer cells: placental macrophages of fetal origin. *Results Probl Cell Differ*. 2017;62:45–60. doi: 10.1007/978-3-319-54090-0\_3

**24.** Algarroba GN, Rekawek P, Vahanian SA, et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223(2):275–278. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.023

**25.** Zanin V, Driul L, Zoletto S, et al. Intrauterine fetal death in a COVID positive pregnant woman: a case report and literature review. *Minerva Obstet Gynecol*. 2022. doi: 10.23736/S2724-606X.22.05149-1

**26.** Konstantinidou AE, Angelidou S, Havaki S, et al. Stillbirth due to SARS-CoV-2 placentitis without evidence of intrauterine transmission to fetus: association with maternal risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;59(6):813–822. doi: 10.1002/uog.24906

**27.** Watkins JC, Torous VF, Roberts DJ. Defining severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) placentitis. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(11):1341–1349. doi: 10.5858/arpa.2021-0246-SA

**28.** Mendelson CR, Gao L, Montalbano AP. Multifactorial regulation of myometrial contractility during pregnancy and parturition. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:714. doi: 10.3389/fendo.2019.00714

**29.** Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, LLC "Association of Anesthesiologists-Resuscitators (AAR)", Association of Obstetric Anesthesiologists-Resuscitators. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Clinical recommendations (treatment protocol). 2021. (In Russ.) Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/637\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/637_1)

## ОБ АВТОРАХ

**Светлана Юрьевна Боровая;**

ORCID: 0000-0003-3114-4384;

e-mail: svetaborovaya@mail.ru

**Анна Валентиновна Якимова,** д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-6590-8149;

eLibrary SPIN: 8320-3140;

e-mail: yakimova@ngmu.ru

**Татьяна Августовна Агеева,** д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-7933-8394;

eLibrary SPIN: 1144-1240;

e-mail: ageta@mail.ru

\* **Виктор Андреевич Мудров,** д-р мед. наук, доцент;

адрес: Россия, 672000, Чита, ул. Горького, д. 39а;

ORCID: 0000-0002-5961-5400;

eLibrary SPIN: 5821-3203;

e-mail: mudrov\_viktor@mail.ru

## AUTHORS INFO

**Svetlana Yu. Borovaya,** MD;

ORCID: 0000-0003-3114-4384;

e-mail: svetaborovaya@mail.ru

**Anna V. Yakimova,** MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0001-6590-8149;

eLibrary SPIN: 8320-3140;

e-mail: yakimova@ngmu.ru

**Tatiana A. Ageeva,** MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0001-7933-8394;

eLibrary SPIN: 1144-1240;

e-mail: ageta@mail.ru

\* **Viktor A. Mudrov,** MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;

address: 39a Gorkogo St., Chita, 672000, Russia;

ORCID: 0000-0002-5961-5400;

eLibrary SPIN: 5821-3203;

e-mail: mudrov\_viktor@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author