

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Дустова Н.К.

Шарипова Ф.Х.

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сина

Кафедра акушерство и гинекология №1

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10650138>

Аннотация: В связи с развитием медицины и совершенствованием перинатальной службы частота потери плода снизилась в 10 раз. Во время пандемии произошло значительное снижение уровня неонатальной смертности, однако уровень репродуктивных потерь плода стало высоким. В статье приведены данные морфологических и микробиологических особенности последов у 47 беременных перенесших COVID-19 при сроке беременности от 21 до 41 недель. В плаценте женщин перенесших COVID-19 среди аэробов доминировали колония образующие стрептококк, среди анаэробов - Eubacteriumsp.

Ключевые слова: репродуктивные потери плода, COVID-19, морфология плаценты.

Введение. В настоящее время в период пандемии изучение проблемы внутриутробной гибели плода остается одной из основных, перспективных задач современного акушерства [2, 3, 5]. Исследование нескольких авторов выявил отчётливую связь между развитием нарушений в системы гемостаза при COVID-19 и репродуктивными нарушениями в виде привычного невынашивания, первичного и вторичного бесплодия, преждевременных родов [10, 12].

Беременность — это экстремальная ситуация пролонгированной функциональной нагрузки на все органы и системы жизнеобеспечения организма, которая нередко является провоцирующим фактором для скрыто протекающих патологических процессов в нем [2, 29]. Одним из крайних проявлений несоответствия изменений в органах и системах материнского организма потребностям плода является его репродуктивных потери [1, 3, 4].

Во время пандемии в связи с развитием медицины и совершенствованием перинатальной службы частота потери плода снизилась в 10 раз. Произошло значительное снижение уровня интранатальной и неонатальной смертности, однако уровень репродуктивных потерь плода (РПП) стало высоким и составило около 50 % в структуре перинатальных потерь [5, 22]. Ежегодно в мире происходит 2,6–3 млн. мертворождений, то есть 7600–8200 мертворождений ежедневно. Частота антенатальной гибели плода в Республике Узбекистан составляет 7–8,7 ‰, в Российской Федерации — 5–6,3 ‰, в Великобритании — до 5 ‰, в США — до 10 ‰, странах Африки — 10–20 % [6, 7].

Несмотря на многообразие факторов риска при COVID-19, установить основную причину данного течения и изучение осложнения беременности остается сложной задачей. Клинически значимым факторов риска гибели плода является также синдром задержки его роста, патогенез которого сложен и затрагивает все этапы формирования и функционирования плаценты [8, 9, 25].

Многолетние исследования показывают, что плацентарная недостаточность (ПН) одна из важнейших причин антенатальной смертности (60,7%). Нередки случаи, когда плод погибает в результате острой ПН (отслойка нормально расположенной плаценты - ОНРП, формирование плацентарных инфарктов), вследствие чего происходит острое нарушение плацентарной перфузии. Тем не менее, хроническая гипоксия плода, приводящая к дисфункции плаценты и ацидозу, являются основным триггером в патогенезе РП [10, 11, 20].

Плацента как полноправный компонент этой системы, является промежуточным звеном и обладает как прямыми (материнский организм - плацента- плод), так и обратными связями в сторону матери от плода к плаценте [12, 24, 27].

В тоже время имеется мало работ посвященных проблеме взаимосвязи морфологических и гистологических изменений в плаценте при недонашивании беременности с клинико-морфологическими изменениями новорожденных, родившихся недоношенными. Следует отметить, что мало уделяется внимания проблеме этих взаимосвязей в свете инфекционной патологии [13, 14, 23].

В настоящее время доказана важнейшая роль инфекционной патологии в генезе хронической ПН. Ведущее место занимает вирусная инфекция, приводящая к нарушению формирования сосудистого русла, недостаточности фаз инвазии трофобласта, парадоксальной функции клеток эндотелия и гипоксии [15, 16, 21]. Зарожденное хроническое изменение децидуальной перфузии, дезорганизует компенсаторно-приспособительные реакции на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях. При продолжительном или вторичном влиянии вирусного агента происходит чрезмерная активация компенсаторных механизмов, сменяющихся необратимыми изменениями в плаценте [17, 18, 26].

Морфологическим исследованиям при COVID-19 в последний 2020 год уделяется большое внимание, в связи с возможностью определения четкой морфологической картины процессов, приводящих часто к «замиранию» беременности [19, 20, 28].

Несколько исследований уже проанализировали гистоморфологию плаценты при COVID-19 и могли описывать в первую очередь микрососудистые изменения, в то время как воспалительный ответ встречался редко [16–18]. Не во всех исследованиях проверяли ткань плаценты на наличие вируса или, если да, не проводили морфологический анализ ткани; поэтому до сих пор сложно дать исчерпывающий обзор взаимодействия между SARS-CoV-2, осложнениями, связанными с COVID-19, и плацентой. Кроме того, мало что известно о динамике заражения SARS-CoV-2 и морфологических изменениях плаценты.

Цель: Выявить морфологические и микробиологические особенности последов у женщин перенесших COVID-19 с репродуктивными потерями плода.

Материалы и методы: Исследования выполнено на базе городского, областного перинатального центра а также родильных домах города Бухары и Кагана. Основную группу составили 47 беременные перенесших COVID-19 с внутриутробной гибели плода при сроке беременности от 21 до 41 недель. В 28 случаев внутриутробная гибель плодов наступала во втором триместре (1а подгруппа), в 19 - в третьем триместре (1б подгруппа). В группу сравнения были включены 20 женщин с благоприятным исходом беременности. Морфологическое исследование плацент включало органометрию

(измерение размеров и массы), макроскопические и цитологические исследования. Поседы всех сравниваемых 2 групп беременных замораживали и доставляли в отделение морфологии областного патологоанатомического бюро Бухарской области. Микроскопию осуществляли с помощью прибора Axioskop40 («Zeiss», Germany). Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ "Statistica 6.0" и Microsoft Excel-2010.

Результаты исследования и обсуждение. Медиана возраста пациенток в основной группе составила 28,5 ($\pm 1-2$) лет, в группе сравнения — 29,5 ($\pm 1-2$) года, что не имело статистически значимой разницы.

Средний срок наступления гибели плодов в анализируемой группе составлял 31,1 \pm 0,3 недель. Среди погибших внутриутробно преобладали плоды мужского пола (55,0 %).

Средние антропометрические данные репродуктивным потери плодов были снижены: масса доношенных составила 2850 \pm 2,0 г., длина тела - 48,0 \pm 1,1см., средний вес недоношенных плодов был равен 150,0 \pm 1,5 г., длина - 40,0 \pm 1,2 см. Данные о массе последов при внутриутробной гибели плода в зависимости от срока беременности представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Масса последов, плод-плацентарный индекс в зависимости от срока беременности в норме и при перенесших COVID-19 с ВГП

Неделя беременности	Масса последа в норме (г)	Масса последа при ВГП (г)	Статистическая достоверность, p	Плод-плацентарный индекс в норме	Плод-плацентарный индекс при ВГП	Статистическая достоверность, p
21-29	150,0-288,0 \pm 14,7	321,5-323 \pm 89,8	0,4	0,32 \pm 0,02*	0,8 \pm 0,1*	0,002
30-35	342,5-397,5 \pm 17,5	356,7-370 \pm 61,3	0,82	0,21 \pm 0,01	0,22 \pm 0,01	0,56
36-41	450,0-490,0 \pm 17,0	474,0-488,7 \pm 106,8	0,67	0,17 \pm 0,005	0,2 \pm 0,04	0,69

Примечание: * - статистическая достоверность различия между средними установлена, (p<0,05); **

Ассоциация микроорганизмов в 1а подгруппе (основная группа) выглядело следующим образом:

По 2 микроорганизма: S.epidermidis и Enterococcus spp-3 случая; S.saprophyticus и Escherichia spp- 3; S.epidermidis и P.aeruginosa- 2; S.epidermidis и Escherichia spp- 2; S.saprophyticus и Proteus spp- 2; S.aureus и P.aeruginosa- 2; S.aureus и Escherichia spp- 2; S.epidermidis и S.hemolyticus- 1; S.epidermidis и S.viridans - 1; S.saprophyticus и Klebsiella spp- 1; Enterococcus spp и S.hemolyticus- 1; S.viridans и Bacteroides spp- 1; Escherichia spp и Bacteroides spp- 1; Bacteroides spp и Peptostreptococcus spp- 1 случай.

По 3 микроорганизма: Enterococcus spp, Escherichia spp и Bacteroides spp- 2 случая; S.saprophyticus и S.viridans и Peptostreptococcus spp- 1 случай.

Ассоциация микроорганизмов в 16 подгруппе (основная группа) выглядело следующим образом:

По 2 микроорганизма: *S.saprophyticus* и *Escherichia spp*-6 случаев; *S.epidermidis* и *P.aeruginosa*-4; *Enterococcus spp* и *Bacteroides spp*-4; *S.aureus* и *P.aeruginosa*-4; *S.epidermidis* и *Escherichia spp*-3; *S.saprophyticus* и *P.aeruginosa*-3; *S.aureus* и *Escherichia spp*-3; *Klebsiella spp* и *Bacteroides spp*- 3; *S.epidermidis* и *S.saprophyticus*-2; *Enterococcus spp* и *S.hemolyticus*-2; *S.epidermidis* и *Enterococcus spp*-1; *Enterococcus spp* и *Bacteroides spp*- 1; *S.viridans* и *Bacteroides spp*- 1.

По 3 микроорганизма: *Enterococcus spp* и *Escherichia spp* и *Bacteroides spp*-4 случая; *S.saprophyticus* и *S.viridans* и *Proteus spp*-1; *S.saprophyticus* и *Proteus spp* и *Peptostreptococcus spp*-1; *Bacteroides spp* и *Proteus spp* и *Peptostreptococcus spp*- 1 случай. Кроме того, вышеуказанные параметры были изучены и у рожениц перенесших COVID-19 с внутриутробной гибели плода группы сравнения (табл. 2).

Таблица 2

Частота обнаружения штаммов микроорганизмов из плаценты у рожениц с внутриутробной гибели плода после COVID - 19 группы сравнения, %

Микроорганизмы	Беременные перенесших COVID-19 с ВГП				Беременные перенесшие COVID-19 без ВГП	
	1а, n=28		1б, n=19		2в, n=20	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
<i>S.aureus</i>	8	22,2±6,9	7	16,7±5,8	2	5,3±3,8
<i>S.hemolyticus</i>	6	16,7±6,2	5	11,9±5,0	1	2,4±2,3
<i>Enterococcus spp</i>	6	16,7±6,2	8	19,0±6,1	1	2,4±2,3
<i>S.epidermidis</i>	5	13,9±5,8	4	9,5±4,5	0	0
<i>S.saprophyticus</i>	3	8,3±4,6	3	7,1±4,0	0	0
<i>S.aureus</i> (гем)	2	5,5±3,8	2	4,8±3,3	0	0
<i>S.viridans</i>	2	5,5±3,8	1	2,4±2,3	2	5,3±3,8
Грамм «+» кокки, всего	22	44,9±5,2	12	30,4±7,0	7	22,2±6,9
<i>Escherichia spp</i>	13	36,1±8,0	18	42,9±7,6	2	5,3±3,8
<i>P.aeruginosa</i>	8	22,2±6,9	6	15,8±5,9	1	3,4±2,7
<i>Enterobacterspp</i>	4	11,1±5,2	3	7,1±4,0	0	0
<i>Proteus spp</i>	4	11,1±5,2	3	7,1±4,0	0	0
<i>Klebsiellaspp</i>	2	5,6±3,8	2	4,8±3,3	0	0
Грамм «-» бактерии, всего	20	42,9±8,2	11	29,4±5,4	5	14,8±5,9
<i>Bacteroidesspp</i>	7	19,4±6,6	9	26,2±6,8	2	5,3±3,8
Всего штаммов	60		47		29	
Роста нет	3		2		1	

Примечание: *S.aureus* (гем) - гемолитические штаммы *S.aureus*.

Полученные результаты показывают, что все параметры были схожи с показателями основной группы, но были отмечены некоторые отличия, которые заключались в следующем: во-первых, количество стерильных плацент было достоверно ниже, чем у рожениц основной группы; во-вторых, частота обнаружения грамположительных кокков была практически одинакова с частотой выявления грамотрицательных бактерий; в-третьих, микробный спектр группы сравнения был шире, за счет

граммотрицательных бактерий; в-четвертых, высеваемость *Bacteroides* spp было заметно больше; в-пятых, не в одном случае в этой группе не высевались *Peptostreptococcus* spp; в-шестых, среди высеянных штаммов были обнаружены гемолитические *S.aureus*. Данные о морфологических изменениях последов, характерных для восходящего и гематогенного путей распространения инфекционного процесса, представлены в таблице 3.

Таблица 3

Частота обнаружения изменений последов у женщин перенесших COVID-19

Изменения в последах	Частота обнаружения, %
Инволютивно-дистрофические изменения	
Нарушение созревания ворсин	26,0
Патологическая незрелость ворсин	12,0
Облитерирующая ангиопатия ворсин	11,0
Компенсаторно-приспособительные реакции	
Очаговая пролиферация синцитиотрофобласта	10,0
Признаки вторичной ФПН, с декомпенсацией	52,0
Инфекционно-воспалительные изменения	
Интервиллузит	20,0
Виллузит	24,0
Фуникулит	19,0
Мембранит	15,0
Децидуит	37,0
Хориоамнионит	20,0
Плацентит	16,0
Плацентит с ДНК-вирусными включениями	11,0
Отек вартонового студня	13,0

Следует отметить, что проявление маркеров восходящего пути инфицирования (хориоамнионит и децидуит) обнаружены с высокой частотой (20,0 % и 37,0 %). О гематогенном пути инфицирования плаценты свидетельствовали поражения ворсинчатого хориона (виллузит и интервиллузит), которые регистрировали в 24,0 % и 20,0 % случаев. На прогрессирование данного пути инфицирования указывали поражения плодных оболочек - хориодецидуит и мембранит (21,0 % и 15,0 %).

Вывод

Учитывая вышеизложенное, можно предположить смешанный путь инфицирования в последах женщин перенесших Covid-19 и особенно с внутриутробной гибели плода. Полученные нами результаты корреспондируют с литературными данными о взаимосвязи инфекционных плацентитов и неблагоприятных перинатальных исходов [5].

Таким образом, в плаценте женщин перенесших Covid-19 с внутриутробной гибели плода среди аэробов доминировали КОС, среди анаэробов - *Eubacterium* sp. В полученных данных статистически значимых различий между частотой встречаемости микроорганизмов, характерных для гематогенного пути инфицирования и восходящего, не выявлено ($p > 0,05$).

У женщин контрольной группы из плаценты высеяны единичные случаи монокультур УПМ, а в основной группе и группе сравнения высеваемость микроорганизмов было 3 раза достоверно высоким и практически во всех случаях обнаружены ассоциации микроорганизмов. Отмечены следующие отличия в группе сравнения от параметров основной группы: количество стерильных плацент у рожениц было достоверно ниже; частота обнаружения грамположительных кокков была практически одинакова с частотой выявления грамотрицательных бактерий; микробный спектр был шире, за счет грамотрицательных бактерий; высеваемость *Bacteroides* spp было заметно больше и не высевались *Peptostreptococcus* spp;

References:

1. Aggarwal G., Lippi G., Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*. 2020, 15(4): 385–389.
2. Dustova N.K., Babadjanova G.S., Ikhtiyarova G.A. Peculiarities of pregnancy Dustova N. K. et al. *Gulchekhra A. Ikhtiyarova //Journal of Natural Remedies*. – 2021. – Т. 22. – №. 1. – С. 1.
3. Dustova N. K. Features of the course of pregnancy and its outcome depending on the severity of preeclampsia // *Problems of biology and medicine*. – 2012. – Т. 1. – С. 129.
4. Dustova N. K. Hypertension and pregnancy // *News of dermatovenereology and reproductive health*. – 2014. – Т. 2. – С. 86.
5. Dustova N. K., Hafizova D. A. Prevention of complications of varicose veins of pelvic organs in women of reproductive age // *Asian Journal of Multidimensional Research*. – 2018. – №. 7. – С. 11.
6. Dustova N. K., Ikhtiyarova G. A. Comparative outcomes of pregnancy and child in women with a history of antiphospholipid syndrome during the pandemic period // *British Medical Journal*. – 2022. – Т. 2. – №. 5.
7. Dustova N. K., Ikhtiyarova G. A. Comparative outcomes of pregnancy and child in women with a history of antiphospholipid syndrome during the pandemic period // *British Medical Journal*. – 2022. – Т. 2. – №. 5.
8. Dustova N. K., Islamova G. H. Problems of late postpartum complications and its correction // *international scientific and practical conference "the time of scientific progress"*. – 2023. – Т. 2. – №. 2. – С. 93-96.

9. Dustova N.K., Babadjanova G.S., Ikhtiyarova G.A. Peculiarities of pregnancy and lobar peculiarities in patients with varicose veins of the pelvic// International Journal of Bioscience and Biotechnology. - 2019. Vol.11. Iss.9. - P. 92 - 97.
10. Dustova N.K., Hafizova D.A. Prevention of complications of varicose veins of pelvic organs in women of reproductive age// Asian Journal of Multidimensional Research. - 2018. - № 7(11). - P. 14 - 29. Mao L., Jin H.J., Wang M.D., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020, 77(6):1-9.
11. Mukhamedova S.T., Hamraeva D.R., Karomatova F.A. the Prognostic significance of cytokines in the diagnosis of pathology of newborns //Journal of natural remedies. – 2021. – т. 22. – №. 1 (1). – с. 119-123.
12. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020, 579(7798): 270–273.
13. **Дустова Н.К., Аслонова М.Ж.,** Ихтиярова Г.А. Клинические аспекты варикозной болезни у беременных женщин// Международной научной конференции, посвященной 85 - летию Курского государственного медицинского университета. - 2020. - №1. - С. 556 - 559.
14. Дустова Н.К. Features of acurrent pregnancy and delivery in pregnant women with varicose// Евразийский вестник педиатрии. - 2020. - № 2 (5). - С. 182 – 186.
15. Дустова Н.К. Особенности течения беременности и родов у пациенток с варикозным расширением вен малого таза и нижних конечностей// Тиббиётда янги кун. - 2018. - № 8. - С. 164 - 167.
16. Дустова Н.К. Ихтиярова Г.А. Аслонова М.Ж. Роль инфекционных факторов при синдроме потери плода// Тиббиётда янги кун. - 2020. - №1 (30/2) - С. 116 - 119.
17. Мухамедова Ш. Т., Юлдашева Г. Г. Состояние материнского организма-предиктор развития неонатальной дезадаптации новорожденных //Global science. Development and novelty. – 2016. – С. 37-39.
18. Наврузова Ш. И., Мухаммедова Ш. Т., Сафарова Ш. У. Особенности цитокинового статуса у новорожденных в период ранней адаптации в зависимости от влияния повреждающих факторов //Евразийское Научное Объединение. – 2018. – №. 7-1. – С. 53-55.
19. Ходжаева Н. И., Мухамедова Ш. Т., Каюмова Д. Т. Факторы длительности ремиссий при женском алкоголизме в климактерическом периоде //Врач-аспирант. – 2009. – Т. 37. – №. 10. – С. 930-936.
20. Шахноза Т. Мухамедова, Дильноза Р. Хамраева, Фазолат А. Кароматова. (2021 г.). Прогностическое значение цитокинов в диагностике патологии новорожденных. *Journal of Natural Remedies* , 22 (1 (1), 119-123