

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2024.01.16

Адреса для листування: вул. В. Гетьмана, б. 40, кв.24, 03058, м. Київ

Е-пошта: t.savchuk@nmu.ua

Надійшла до редакції: 04.02.2024

Прийнята до друку: 26.02.2024

Опублікована: 28.06.2024

ORCID ID

Тетяна Савчук:

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

Конфлікт інтересів: автор заявляє, що дослідження проводилося за відсутності будь-яких комерційних чи фінансових відносин, які можна було б витлумачити як потенційний конфлікт інтересів.

Особистий внесок авторів: створення концепції, результати дослідження, написання, редагування та затвердження остаточного варіанту: Тетяна Савчук

Дозвіл комісії з питань біоетики: комісія з питань біоетичної експертизи Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, протокол №144 від 29.03.2021р.

Фінансування: автор не отримала жодної фінансової підтримки свого дослідження.



© Тетяна Савчук, 2024

Патоморфологічні зміни плаценти при коронавірусній хворобі (COVID-19) у вагітних на 19-32 тижнях гестації

Тетяна Савчук

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
Київ, Україна

Вступ. Морфологія плаценти (хоріона) змінюється протягом вагітності. Котиледон є розгалуженням однієї стовбурової ворсини на зрілі проміжні ворсини та термінальні ворсини. Порушення формування хоріона призводило до плацентарної дисфункції та внутрішньоутробної загибелі плода. Формування хронічної плацентарної недостатності при коронавірусній хворобі (COVID-19) у матері у другому триместрі вагітності спонукало нас провести це дослідження. Вибір термінів гестації у нашому дослідженні був пов'язаний зі структурними змінами ворсинчастого хоріона які припадають на кінець другого та початок третього триместрів вагітності. Мета: визначити патоморфологічні зміни плаценти жінок, які переохворіли COVID-19 на 19-32 тижнях гестації.

Методи дослідження. Матеріал дослідження – 52 плаценти живонароджених доношених немовлят, матері яких переохворіли на коронавірусну хворобу, підтверджену пози-

тивним ПЛР тестом (визначення РНК SARS-CoV-2). I група – плаценти при COVID-19 у вагітної на 19-25 тижнях гестації, II група – на 26-32 тижнях. Отримані результати порівнювали з контрольною групою (n=30; плаценти жінок при фізіологічних пологах за 2017-2018 рр.). Використовувалися макроскопічний, мікроскопічний, морфометричний та статистичний методи дослідження.

Результати. При мікроскопічному дослідженні плацент I та II груп виявлявся хоріоамніоніт: n=20 (76,9% (95% ДІ: 58,2%-91,3%)) та n=16 (61,5% (95% ДІ: 41,5%-79,7%)), $p_{1-2}=0,23$; базальний децидуїт: n=24 (92,3% (95% ДІ: 78,4%-99,4%)) та n=26 100% (95% ДІ: 92,9%-100%); $p_{1-2}=0,15$, відповідно. Плаценти при COVID-19 у матері на 19-32 тижнях вагітності характеризувалися ексудативним запаленням помірної вираженості з переважною інфільтрацією базальної пластинки; БД (+); $p_{1-2}=0,01$. Відсоток стовбурових та зрілих проміжних ворсин у I та II групах склав 42,3 [37; 47] та 24,2 [23; 26], відповідно, $p_{1-2}=0,0001$, проти групи порівняння – 7,7 [7; 9]; при зменшеній кількості термінальних ворсин в обох групах – 100% (95% ДІ: 92,9%-100%). Виявлялася затримка дозрівання хоріона: у I групі – збільшення відсотку фіброзованих стовбурових ворсин, при гіпоплазії зрілих проміжних та термінальних ворсин 16,5 [12; 21]. У II групі наявні зрілі проміжні ворсини, при гіпоплазії термінальних ворсин – 16,8 [10; 25] проти 25,6 [21; 29] у групі порівняння, $p<0,001$.

Висновки: COVID-19 у вагітної у другому та на початку третього семестрів є фактором ризику виникнення структурних змін ворсинчастого хоріона – гіпоплазії зрілих проміжних та термінальних ворсин. Порушення дозрівання хоріона спричинено ураженням коронавірусом SARS-CoV-2 ворсин (некроз ендотелію, проліферативні зміни м'язової оболонки, облітерація просвіту артеріол, фіброз строми ворсин), існуючих на термін інфікування. Ремодельовання судин, яке є пролонговане у часі та обумовлене тривалістю та зміною фаз запального процесу, пояснює формування хронічної плацентарної недостатності, яка може проявитися клінічно та стати причиною внутрішньоутробної гіпоксії плода саме зі збільшенням тривалості постковідного інтервалу.

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

Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women at 19-32 weeks of gestation

Tetiana Savchuk

Bogomolets National medical university, Kyiv, Ukraine

Introduction. The morphology of the placenta (chorion) changes during pregnancy. Immature intermediate villi formed during the first two trimesters are developmental steps towards the stem villi. A cotyledon is the branching of a single stem villus into mature intermediate villi and terminal villi. Villous maturation disorders led to placental dysfunction, fetal growth retardation and intrauterine asphyxia. The formation of placental insufficiency in the case of coronavirus disease (COVID-19) in the mother in the second trimester of pregnancy prompted us to conduct this study. The choice of gestation periods in our study was related to the structural changes of the villous chorion that occur at the end of the second and the beginning of the third trimester of pregnancy. Purpose: to determine pathomorphological changes in the placenta of women who contracted COVID-19 at 19-32 weeks of gestation.

Research methods. The research material is 52 placentas of live-born full-term infants whose mothers contracted the coronavirus disease, confirmed by a positive PCR test (determination of SARS-CoV-2 RNA). Group I - placentas with COVID-19 in a pregnant woman at 19-25 weeks of gestation, group II - at 26-32 weeks. The obtained results were compared with the control group (n=30; placentas of women during physiological childbirth in 2017-2018). Macroscopic, microscopic, morphometric and statistical research methods were used.

Results. Chorioamnionitis was detected during microscopic examination of placentas of groups I and II: n=20 (76.9% (95% CI: 58.2%-91.3%)) and n=16 (61.5% (95% CI: 41.5%-79.7%)), $p_{1-2}=0.23$; basal deciduitis: n=24 (92.3% (95% CI: 78.4%-99.4%)) and n=26 100% (95% CI: 92.9%-100%), $p_{1-2}=0.15$, respectively. The placenta with COVID-19 in the mother at 19-32 weeks of pregnancy was characterized by exudative inflammation of the basal plate: basal deciduitis (+); $p_{1-2}=0.01$. The percentage of stem and mature intermediate villi in groups I and II was 42.3 [37; 47] and 24.2 [23; 26], respectively; $p_{1-2}=0.0001$, with a reduced number of terminal villi in both groups - 100% (95% CI: 92.9%-100%). A deficiency of mature intermediate villi and distal villous immaturity delay of the chorion were revealed: in the group I, the percentage of fibrotic stem villi increased, with deficiency of mature intermediate villi and terminal villi 16.5 [12; 21]. In the group II there are mature intermediate villi with deficiency of terminal villi 16.8 [10; 25] against 25.6 [21; 29] in the comparison group, $p<0.001$.

Conclusions. COVID-19 in a pregnant woman in the second and early third semesters is a risk factor for the occurrence of structural changes in the villous chorion - deficiency of mature intermediate villi and distal villous immaturity delay. Villous maturation disorders is caused by the SARS-CoV-2 coronavirus damage to the villi (endothelial necrosis, proliferative changes in the smooth muscle, obliteration of the lumen of the arterioles, fibrosis of the villus stroma) existing at the time of infection. Remodeling of blood vessels, which is prolonged in time and due to the duration and change of phases of the inflammatory process, explains the formation of chronic placental insufficiency, which can manifest itself clinically and become the cause of intrauterine hypoxia of the fetus precisely with the increase in the duration of the post-COVID interval.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Pregnancy, Placenta, Chorionic villi.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2024.01.16

For correspondence: 40 V. Hetmana str.,
ap. 24; Kyiv, 03058

E-mail: t.savchuk@nmu.ua

Received: 04 Feb, 2024

Accepted: 26 Feb, 2024

Published: 28 Jun, 2024

ORCID ID

Tetiana Savchuk

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

Disclosures: The author declares that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Author Contributions:

Conceptualization, results of study, writing, review & editing: Tetiana Savchuk

Ethical approval: The bioethics committee of Bogomolets National medical university, protocol No144 of 29.03.2021. The study complies with the principles listed in the Declaration of Helsinki.

Funding: The author received no financial support for their study.



© Tetiana Savchuk, 2024

Вступ

Spike Protein оболонки коронавірусу SARS-CoV-2, збудника коронавірусної хвороби (COVID-19), зв'язується з рецептором (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) клітин багатьох органів з високим рівнем експресії ферменту ACE2 [1, 2]. Незважаючи на те, що плацента є органом зі зниженим рівнем активності (коекспресії) та концентрації протеїну ангіотензинперетворюючого ферменту II типу (ACE2) та трансмембранної сериної протеази типу 2 (TMPRSS2) [3], коронавірус (SARS-CoV-2) потрапляє у клітину, пошкоджує ендотелій (фаза альтерації), що проявляється некротичними змінами у ендотелії судин [4]. У відповідь на загибель клітин [1] активуються макрофаги та нейтрофіли (фаза ексудації), активуються тромбоцити, з подальшим порушенням мікроциркуляції [5, 6] та, як наслідок, активації фібробластів – розвиток фіброзу. За свідченнями науковців COVID-19 у другому триместрі вагітності є фактором ризику формування хронічної плацентарної недостатності, пов'язаної з фазою проліферації з наступним фіброзуванням: артеріолосклерозом артеріол стовбурових ворсин, фіброзуванням строми ворсин та облітерацією міжворсинчастого простору [4, 7], що підвищує вірогідність мальперфузії материнських судин у плаценті [8]. Також, незважаючи на бар'єрні механізми плаценти [9, 10], зустрічаються випадки внутрішньоутробного інфікування плода [11, 12, 13, 14].

Плацента (хоріон) є тимчасовим органом, морфологія якого змінюється протягом вагітності. Котиледон є структурною і функціональною одиницею доношеної плаценти, він вміщує розгалуження однієї стовбурової ворсини [15]. Ріст хоріона відбувається з прогресуванням вагітності, причому різним її термінам притаманна наявність відповідних ворсин. В перших двох триместрах вагітності формуються незрілі проміжні (ембріональні) ворсини, які є джерелом утворення стовбурових ворсин. У другому триместрі зі стовбурових формуються зрілі проміжні (напівстовбурові ворсини) і в третьому – з'являються термінальні ворсини [16, 17]. Достатня кількість останніх спостерігається при доношеній вагітності та забезпечує задовільний стан плода. Порушення формування хоріона призводить до плацентарної дисфункції, затримки росту

плода та внутрішньоутробної його асфіксії [4, 7, 18]. Основні структурні зміни ворсинчастого хоріона з формуванням стовбурових, напівстовбурових та термінальних ворсин припадають на кінець другого та початок третього триместрів вагітності з чим і був пов'язаний вибір термінів гестації у нашому дослідженні.

Мета: визначити патоморфологічні зміни плаценти жінок, які перехворіли COVID-19 на 19-32 тижнях гестації для вивчення морфогенезу плацентарної дисфункції.

Матеріали і методи

Матеріал дослідження – 52 плаценти живонароджених доношених немовлят, матері яких під час даної вагітності перехворіли на коронавірусну хворобу, підтверджену позитивним ПЛР тестом (визначення РНК SARS-CoV-2). Плаценти були отримані у відділенні патологічної анатомії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України у період з грудня 2020 по грудень 2022 років. Плаценти жінок з гестозами вагітних до групи дослідження не включалися.

Матеріал був розподілений на групи в залежності від терміну захворювання: I група – COVID-19 у матері на 19-25 тижнях гестації, II група – COVID-19 на 26-32 тижнях. Отримані результати порівнювали з контрольною групою (n=30; плаценти жінок при фізіологічних пологах за 2017-2018 рр.). Перебіг коронавірусної хвороби у вагітних був легкий у 29 випадках, у 21 жінки – середнє важкий та у двох вагітних був важкий перебіг хвороби з пневмонією. У 9 випадках 1 групи та 7 випадках 2 групи був проведений кесарський розтин. Діти народилися з високими балами (8-9) за шкалою Апгар та негативним ПЛР-тестом (визначення РНК SARS-CoV-2). Використовувалися методи дослідження: макроскопічний, мікроскопічний з фарбуванням гістологічними барвниками – гематоксиліном та еозином (ГЕ), MSB у модифікації Зербіно-Лукасевич (ПЧБ) для виявлення фібрину та колагенових волокон. Імуногістохімічний метод застосовували з використанням моноклональних антитіл проти CD34 та гладком'язового актину для визначення стану ендотелію артеріол, та м'язового шару. Для визначення кількості термінальних ворсин обчислювали їх число через мікроскоп в одному полі

Introduction

Spike Protein of the envelope of the SARS-CoV-2 coronavirus, the causative agent of the coronavirus disease (COVID-19), binds to the receptor (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) of cells of many organs with a high level of ACE II enzyme expression [1, 2]. Despite the fact that the placenta is an organ with a reduced level of activity (co-expression) and protein concentration of angiotensin-converting enzyme type II (ACE II) and transmembrane serine protease type 2 (TMPRSS2) [3], the coronavirus (SARS-CoV-2) enters the cell and damages endothelium (phase of alteration), which was manifested by necrotic changes in the endothelium of vessels [4]. In response to cell damage [1], macrophages and neutrophils are activated (exudation phase), platelets are activated, with further disruption of microcirculation [5, 6] and, as a result, activation of fibroblasts – the development of fibrosis. According to scientists, COVID-19 in the second trimester of pregnancy is a risk factor for the formation of chronic placental insufficiency, associated with the proliferation phase with subsequent fibrosis: arteriolosclerosis of the arterioles of the stem villi, fibrosis of the stroma of the villi and obliteration of the intervillous space [4, 7], which increases the likelihood of malperfusion maternal vessels in the placenta [8]. Also, despite the barrier mechanisms of the placenta [9, 10], there are cases of intrauterine infection of the fetus [11, 12, 13, 14].

The placenta (chorion) is a temporary organ whose morphology changes during pregnancy. The cotyledon is the structural and functional unit of the full-term placenta, it accommodates the branching of one stem villus [15]. The growth of the chorion occurs with the progression of pregnancy, and the presence of corresponding villi is inherent in its various terms. In the first two trimesters of pregnancy, immature intermediate (embryonic) villi are formed, which are the source of the formation of stem villi. In the second trimester, mature intermediate (semi-stem villi) are formed from stem villi, and in the third, terminal villi appear [16, 17]. A sufficient amount of the latter is observed in full-term pregnancy and ensures a satisfactory condition of the fetus. Violation of chorion formation leads to placental dysfunction, fetal growth retardation and intrauterine asphyxia [4, 7, 18]. The main structural changes of the

villous chorion with the formation of stem, mature intermediate and terminal villi occur at the end of the second and beginning of the third trimester of pregnancy, which was the reason for the choice of gestational dates in our study.

Purpose: To determine pathomorphological changes in the placenta of women who contracted COVID-19 at 19-32 weeks of gestation to study the morphogenesis of placental dysfunction.

Materials and methods

The material of the study is 52 placentas of live-born full-term infants whose mothers contracted the coronavirus disease during this pregnancy, confirmed by a positive PCR test (determination of SARS-CoV-2 RNA). The placentas were obtained in the Department of Pathological Anatomy of the NSCH "OHMAT-DYT" Ministry of Health of Ukraine in the period from December 2020 to December 2022. Placentas of women with gestosis of pregnant women were not included in the study group. The material was divided into groups depending on the duration of the disease: Group I – COVID-19 in the mother at 19-25 weeks of gestation, group II – COVID-19 at 26-32 weeks. The obtained results were compared with the control group (n=30; placentas of women during physiological childbirth in 2017-2018). The course of the coronavirus disease in pregnant women was mild in 29 cases, 21 women had a moderately severe course, and two pregnant women had a severe course of the disease with pneumonia. Caesarean section was performed in 9 cases of group I and 7 cases of group II. Children were born with high Apgar scores (8-9) and a negative PCR test. Research methods were used: macroscopic, microscopic with staining with histological dyes – hematoxylin and eosin (H&E), MSB for the detection of fibrin and collagen fibers. To determine the number of terminal villi, their number was calculated through a microscope in one field of view at a magnification of 400. The immunohistochemical method: stained immunohistochemically for CD34 and smooth muscle actin to determine the condition of the endothelium of arterioles and the muscle layer. To determine the percentage of stem and mature intermediate villi of the chorion, archival photographs (×40) were uploaded in JPEG format to ONLINE JPG TOOLS (onlinejpgtools).

зору при збільшенні 400. Для визначення відсотку стовбурових та зрілих проміжних ворсин хоріона архівні фотографії (x40) завантажували у форматі JPEG на ONLINE JPG TOOLS (onlinejpgtools.com/find-dominant-jpg-colors). У Microsoft Paint зафарбовували досліджувані гістологічні структури у колір, який відрізнявся від кольорів гістологічного забарвлення структур на фото (зелений). Зазначали кількість кольорів – 5, відсоток яких потрібно вирахувати. Відсоток кольору у фото є відсотком досліджуваної структури. Статистичний метод дослідження проводили з використанням пакету програм STATISTICA 8.0 (StatSoft, USA), серійний номер STA862D175437Q та MedStat серійний номер 85684586. Для оцінки різниці між порівнюваними середніми значеннями двох незалежних сукупностей при малих вибірках застосовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test). Рангові дані наведені у форматі медіана з нижнім та верхнім квантилями (Me [Q1; Q3]). Відмінності вважали статистично значущими, якщо значення ймовірності було більше або рівне 95% ($p \leq 0,05$).

Результати

Досліджувалися плаценти при COVID-19 у вагітної на 19-32 тижнях гестації. При органометричному дослідженні достовірної різниці у масі плацент не було виявлено ($p=0,90$), у I групі цей показник склав 580 [350; 990] та у II – 551 [320; 750].

При мікроскопічному дослідженні плацент I та II груп (таб. 1; рис. 1) виявлявся хоріоамніоніт: $n=20$ (76,9% (95% ДІ: 58,2%-91,3%)) та $n=16$ (61,5% (95% ДІ: 41,5%-79,7%)), $p_{1-2}=0,23$; базальний децидуїт: $n=24$ (92,3% (95% ДІ: 78,4%-99,4%)) та $n=26$ 100% (95% ДІ: 92,9%-100%), $p_{1-2}=0,15$, відповідно. Але достовірної різниці між групами виявлено не було.

Ступінь вираженості прояву хоріоамніоніту у I групі оцінювалася (+) у 19,2% (95% ДІ: 6,2%-37,5%); (++) – 23,1% (95% ДІ: 8,7%-41,8%); (+++) у 26,9% (95% ДІ: 11,3%-46,2%); (++++) у 7,7% (95% ДІ: 0,6%-21,6%) проти (+) 30,8% (95% ДІ: 14,2%-50,5%); (++) та (+++) – 11,5% (95% ДІ: 2,1%-27,2%) та (++++) 7,7%

Таблиця 1

Патоморфологічні зміни плаценти при COVID-19 у матері на 19-32 тижнях вагітності

Групи	I (n=26)	II (n=26)	P (Mann-Whitney U-test)
Хоріоамніоніт	n=20 76,9% (95% ДІ: 58,2%-91,3%)	n=16 61,5% (95% ДІ: 41,5%-79,7%)	$p_{1-2}=0,23$
Інтервілузит	n=6 23,1% (95% ДІ: 8,7%-41,8%)	n=6 23,1% (95% ДІ: 8,7%-41,8%)	-
Вілузит	n=3 11,5% (95% ДІ: 2,1%-27,2%)	n=2 7,7% (95% ДІ: 0,6%-21,6%)	$p_{1-2}=0,68$
Базальний децидуїт	n=24 92,3% (95% ДІ: 78,4%-99,4%)	n=26 100% (95% ДІ: 92,9%-100%)	$p_{1-2}=0,15$
Облітерація просвіту артеріол	n=4 15,4% (95% ДІ: 4,0%-32,4%)	n=4 15,4% (95% ДІ: 4,0%-32,4%)	$p_{1-2}=0,68$
Проліферативні зміни в стінці артеріол	n=16 61,5% (95% ДІ: 41,5%-79,7%)	n=16 61,5% (95% ДІ: 41,5%-79,7%)	$p_{1-2}=0,76$
Тромбози капілярів термінальних ворсин	n=2 7,7% (95% ДІ: 0,6%-21,6%)	n=6 23,1% (95% ДІ: 8,7%-41,8%)	$p_{1-2}=0,12$
Збільшення кількості синцитіальних вузликів	n=26 100% (95% ДІ: 92,9%-100%)	n=26 100% (95% ДІ: 92,9%-100%)	-
Ангіоматоз термінальних ворсин	n=8 30,8% (95% ДІ: 14,2%-50,5%)	n=12 46,2% (95% ДІ: 26,9%-66,1%)	$p_{1-2}=0,16$
Інфаркти, облітерація міжворсинчастого простору	n=26 100% (95% ДІ: 92,9%-100%)	n=26 100% (95% ДІ: 92,9%-100%)	-
Гіоплазія термінальних ворсин	n=26 100% (95% ДІ: 92,9%-100%)	n=26 100% (95% ДІ: 92,9%-100%)	-

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

com/find-dominant-jpg-colors). In Microsoft Paint, the examined histological structures were painted in a color that differs from the color of the histological staining of the structures in the photo (green). The number of colors was indicated – 5, the percentage of which needs to be calculated. The percentage of color in the photo is the percentage of the studied structures. The statistical method of the study was carried out using the STATISTICA 8.0 program package (StatSoft, USA), serial number STA862D175437Q and MedStat serial number 85684586. To assess the difference between the compared average values of two independent populations for small samples, the non-parametric Mann-Whitney U-test was used U Test). Rank data are presented in median format with lower and upper quartiles (Me [Q1; Q3]). Differences were considered statistically significant if the probability value was greater than or equal to 95% ($p \leq 0,05$).

The results

Placentas with COVID-19 in mothers at 19-32 weeks of gestation were studied. During the organometric study, no significant difference in

placenta mass was found ($p=0.90$), in the 1st group this indicator was 580 [350; 990] and in II – 551 [320; 750]. Microscopic examination of placentas of groups I and II (Table 1; Fig. 1) revealed chorioamnionitis: $n=20$ (76.9% (95% CI: 58.2%-91.3%)) and $n=16$ (61.5% (95% CI: 41.5%-79.7%)), $p_{1-2}=0.23$; basal deciduitis: $n=24$ (92.3% (95% CI: 78.4%-99.4%)) and $n=26$ 100% (95% CI: 92.9%-100%), $p_{1-2}=0.15$, respectively. But there was no significant difference between the groups.

The severity of chorioamnionitis in group I was estimated (+) in 19.2% (95% CI: 6.2%-37.5%); (++) – 23.1% (95% CI: 8.7%-41.8%); (+++) in 26.9% (95% CI: 11.3%-46.2%); (+++++) in 7.7% (95% CI: 0.6%-21.6%) versus (+) 30.8% (95% CI: 14.2%-50.5%); (++) and (++++) – 11.5% (95% CI: 2.1%-27.2%) and (++++) 7.7% (95% CI: 0.6% -21.6%) in the group II (Table 2).

The expression of manifestations of basal deciduitis in the 1st group was estimated (+) in 15.4% (95% CI: 4.0%-32.4%); (++) – 50% (95% CI: 30.3%-69.7%); (++++) in 23.1%

Table 1

Pathomorphological changes of the placenta in case of COVID-19 in the mother at 19-32 weeks of pregnancy

Groups	I (n=26)	II (n=26)	P (Mann-Whitney U-test)
Chorioamnionitis	n=20 76.9% (95% CI: 58.2%-91.3%)	n=16 61.5% (95% CI: 41.5%-79.7%)	$p_{1-2}=0.23$
Intervillositis	n=6 23.1% (95% CI: 8.7%-41,8%)	n=6 23.1% (95% CI: 8.7%-41,8%)	-
Villitis	n=3 11.5% (95% CI: 2.1%-27.2%)	n=2 7.7% (95% CI: 0.6%-21.6%)	$p_{1-2}=0.68$
Basal deciduitis	n=24 92.3% (95% CI: 78.4%-99.4%)	n=26 100% (95% CI: 92.9%-100%)	$p_{1-2}=0.15$
Obliteration of the lumen of arterioles	n=4 15,4% (95% CI: 4.0%-32.4%)	n=4 15.4% (95% CI: 4.0%-32.4%)	$p_{1-2}=0.68$
Proliferative changes in the wall of arterioles	n=16 61.5% (95% CI: 41.5%-79.7%)	n=16 61.5% (95% CI: 41.5%-79.7%)	$p_{1-2}=0.76$
Thrombosis of capillaries of terminal villi	n=2 7.7% (95% CI: 0.6%-21.6%)	n=6 23.1% (95% CI: 8.7%-41.8%)	$p_{1-2}=0.12$
An increase in the number of syncytial nodules	n=26 100% (95% CI: 92.9%-100%)	n=26 100% (95% CI: 92.9%-100%)	-
Chorangiosis of terminal villi	n=8 30.8% (95% CI: 14.2%-50,5%)	n=12 46.2% (95% CI: 26.9%-66,1%)	$p_{1-2}=0.16$
Infarction, obliteration of the intervillous space	n=26 100% (95% CI: 92,9%-100%)	n=26 100% (95% CI: 92,9%-100%)	-
Distal villous immaturity delay	n=26 100% (95% CI: 92.9%-100%)	n=26 100% (95% CI: 92.9%-100%)	-

Note: (Mann-Whitney U Test) – statistical significance of differences between groups; $p < 0.05$

Таблиця 2

Вираженість проявів хоріоамніоніта (ХА) та базального децидуїта (БД) у плаценті при COVID-19 у матері на 19-32тижнях вагітності

	Ознаки	Вираженість проявів				
		+	++	+++	++++	+++++
Група I	ХА	n=5 19,2% (95% ДІ: 6,2%-37,5%)	n=6 23,1% (95% ДІ: 8,7%-41,8%)	n=7 26,9% (95% ДІ: 11,3%-46,2%)	n=2 7,7% (95% ДІ: 0,6%-21,6%)	n=0% (95% ДІ: 0,0%-7,1%)
	БД	n=4 15,4% (95% ДІ: 4,0%-32,4%)	n=13 50% (95% ДІ: 30,3%-69,7%)	n=6 23,1% (95% ДІ: 8,7%-41,8%)	n=1 3,8% (95% ДІ: 0,0%-15,1%)	n=0% (95% ДІ: 0,0%-7,1%)
Група II	ХА	n=8 30,8% (95% ДІ: 14,2%-50,5%)	n=3 11,5% (95% ДІ: 2,1%-27,2%)	n=3 11,5% (95% ДІ: 2,1%-27,2%)	n=2 7,7% (95% ДІ: 0,6%-21,6%)	n=0% (95% ДІ: 0,0%-7,1%)
	БД	n=12 25% (95% ДІ: 4,6%-66,1%)	n=6 23,1% (95% ДІ: 8,7%-41,8%)	n=4 15,4% (95% ДІ: 4,0%-32,4%)	n=4 15,4% (95% ДІ: 4,0%-32,4%)	n=0% (95% ДІ: 0,0%-7,1%)
		(ХА) $p_{1-2}=0,34$ (БД) $p_{1-2}=0,01^*$	(ХА) $p_{1-2}=0,27$ (БД) $p_{1-2}=0,04$	(ХА) $p_{1-2}=0,16$ (БД) $p_{1-2}=0,48$	(ХА) $p_{1-2}=1$ (БД) $p_{1-2}=0,16$	-

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

(95% ДІ: 0,6%-21,6%) у II групі (Таб.2).

Вираженість проявів базального децидуїта у I групі оцінювалася (+) у 15,4% (95% ДІ: 4,0%-32,4%); (++) – 50% (95% ДІ: 30,3%-69,7%); (+++) у 23,1% (95% ДІ: 8,7%-41,8%); (++++) у 3,8% (95% ДІ: 0,0%-15,1%) проти (+) 25% (95% ДІ: 4,6%-66,1%); (++) 23,1% (95% ДІ: 8,7%-41,8%) та (+++) і (++++) по 15,4% (95% ДІ: 4,0%-32,4%) у II групі. Причому достовірна різниця між групами відмічалася лише для прояву (+) базального децидуїта: $p_{1-2}=0,01$; для (++) – $p_{1-2}=0,04$. У 6 спостереженнях кожної групи виявлено інтервілузит (23,1% (95% ДІ: 8,7%-41,8%), причому у двох випадках I групи та у трьох II групи він локалізувався субхоріально. У плацентах обох груп спостерігалася зменшення кількості термінальних ворсин хоріона – 100% (95% ДІ: 92,9%-100%) (рис. 1.А). Кількість термінальних ворсин між I та II групами достовірно не відрізнялася та склала у I групі – 16,5 [12; 21] та у II групі – 16,8 [10; 25]; порівняно з контрольною групою 25,6 [21; 29], $p_{1-2}<0,001$. У 16 випадках I групи (61,5% (95% ДІ: 41,5%-79,7%)) та у 12 II групи (46,2% (95% ДІ: 26,9%-66,1%)) форма термінальних ворсин була видовженою (рис. 1. А). У 7 випадках I групи (26,9% (95% ДІ: 11,3%-46,2%)) та у 8 II групи (30,8% (95% ДІ: 14,2%-50,5%)) спостерігалася дисоційоване дозрівання ворсин хоріона (достат-

ня кількість термінальних ворсин переважно овальної форми (Рис. 1.Б) чергувалася зі зменшеною кількістю термінальних ворсин видовженої форми у різних полях зору).

Плаценти обох груп характеризувалися вогнищевими інфарктами з вогнищевою облітерацією міжворсинчастого простору фібриноїдом, фіброзуванням строми стовбурових та зрілих проміжних ворсин (Рис. 2), збільшенням кількості синцитіальних вузликів 100% (95% ДІ: 92,9%-100%); а також проліферативними змінами гладком'язових волокон у стінках артеріол стовбурових та напівстовбурових ворсин у 16 випадках кожної групи – 61,5% (95% ДІ: 41,5%-79,7%) зі звуженням просвіту у 5 випадках I групи – 19,2% (95% ДІ: 6,2%-37,2%) та у 11 випадках II групи – 42,3% (95% ДІ: 23,5%-62,3%) (Рис. 3). У 3 випадках кожної групи – 11,5% (95% ДІ: 2,1%-27,2%) виявлялися фіброзовані стовбурові ворсини з облітерованим просвітом судин. У плацентах обох груп виявлялося зниження експресії CD34 в ендотелії судин (Рис. 4) у порівнянні з експресією CD34 в ендотелії у плацентах контрольної групи (Рис. 5). Тромбози капілярів термінальних ворсин виявлялися у двох спостереженнях I групи – 7,7% (95% ДІ: 0,6%-21,6%) та у 6 випадках II – 23,1% (95% ДІ: 8,7%-41,8%); але достовірної різниці між групами не спостерігалася: $p_{1-2}=0,12$.

Table 2

Manifestations of chorioamnionitis (ChA) and basal deciduitis (BD) in the placenta with COVID-19 in mothers at 19-32 weeks of pregnancy

	Signs	Expressiveness of manifestations				
		+	++	+++	++++	+++++
Group I	ChA	n=5 19.2% (95% CI: 6.2%-37.5%)	n=6 23.1% (95% CI: 8.7%-41.8%)	n=7 26.9% (95% CI: 11.3%-46.2%)	n=2 7.7% (95% CI: 0.6%-21.6%)	n=0% (95% CI: 0.0%-7.1%)
	BD	n=4 15.4% (95% CI: 4.0%-32.4%)	n=13 50% (95% CI: 30.3%-69.7%)	n=6 23.1% (95% CI: 8.7%-41.8%)	n=1 3.8% (95% CI: 0.0%-15.1%)	n=0% (95% CI: 0.0%-7.1%)
Group II	ChA	n=8 30.8% (95% CI: 14.2%-50.5%)	n=3 11.5% (95% CI: 2.1%-27.2%)	n=3 11.5% (95% CI: 2.1%-27.2%)	n=2 7.7% (95% CI: 0.6%-21.6%)	n=0% (95% CI: 0.0%-7.1%)
	BD	n=12 25% (95% CI: 46.2%-66.1%)	n=6 23.1% (95% CI: 8.7%-41.8%)	n=4 15.4% (95% CI: 4.0%-32.4%)	n=4 15.4% (95% CI: 4.0%-32.4%)	n=0% (95% CI: 0.0%-7.1%)
		(ChA) $p_{1-2}=0.34$ (BD) $p_{1-2}=0.01$	(ChA) $p_{1-2}=0.27$ (BD) $p_{1-2}=0.04$	(ChA) $p_{1-2}=0.16$ (BD) $p_{1-2}=0.48$	(ChA) $p_{1-2}=1$ (BD) $p_{1-2}=0.16$	-

Note: (Mann-Whitney U Test) – statistical significance of differences between groups; $p < 0.05$

(95% CI: 8.7%-41.8%); (++++) in 3.8% (95% CI: 0.0%-15.1%) versus (+) 25% (95% CI: 46.2%-66.1%); (++) 23.1% (95% CI: 8.7%-41.8%) and (+++) and (++++) 15.4% each (95% CI: 4.0% -32.4%) in the group II. Moreover, a significant difference between the groups was noted only for the manifestation of (+) basal deciduitis: $p_{1-2}=0.01$; for (++) – $p_{1-2}=0.04$. Intervillositis was detected in 6 observations of each group (23.1% (95% CI: 8.7%-41.8%)), and in two cases of group I and three of group II it was localized subchorially. In the placentas of both groups, a decrease in the number of terminal chorionic villi was observed – 100% (95% CI: 92.9%-100%) (Fig. 1.A). The number of terminal villi between the I and groups II was not significantly different and was 16.5 [12; 21] in the group I in one field of view at a magnification of 400 and in the group II – 16.8 [10; 25]; compared to the control group 25.6 [21; 29], $p_{1-2}<0.001$. In 16 cases of group I (61.5% (95% CI: 41.5%-79.7%)) and in 12 cases of group II (46.2% (95% CI: 26.9%-66.1%)) the shape of the terminal villi was elongated (Fig. 1.A). In 7 cases of group I (26.9% (95% CI: 11.3%-46.2%)) and in 8 cases of group II (30.8% (95% CI: 14.2%-50.5%)) dissociated maturation of chorionic villi (a sufficient number of terminal villi of mostly oval shape (Fig. 1.B) alternated with a reduced number of terminal villi of elongated shape in different fields of view).

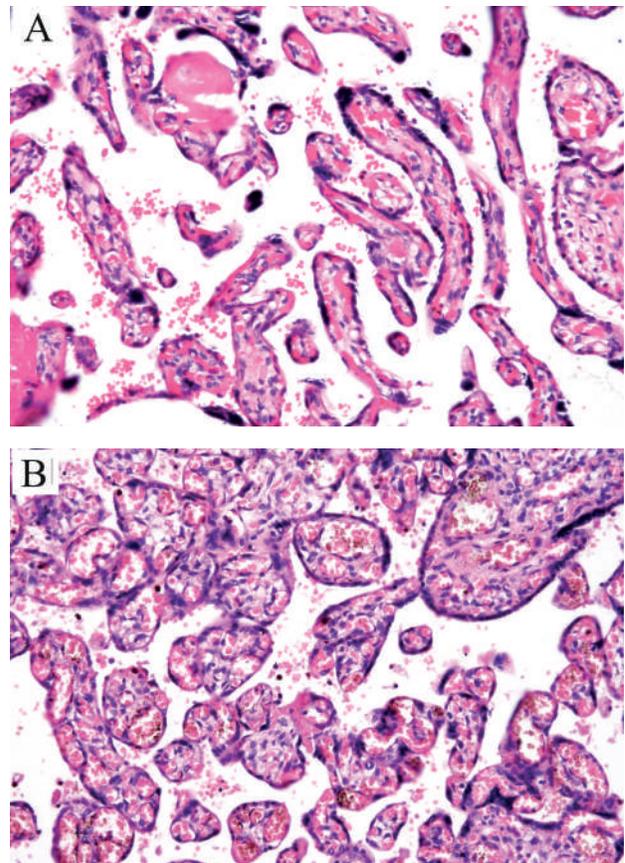


Figure 1. Structural changes in the placenta during COVID-19 in a pregnant woman. A, B – terminal villi of placentas at 39-40 weeks of gestation, H&E staining, $\times 200$; A – history of COVID-19 at 27-28 weeks; villous paucity, thin and elongated villi; B – COVID-19 at 30-31 weeks of pregnancy; rounded villi, chorangiosis

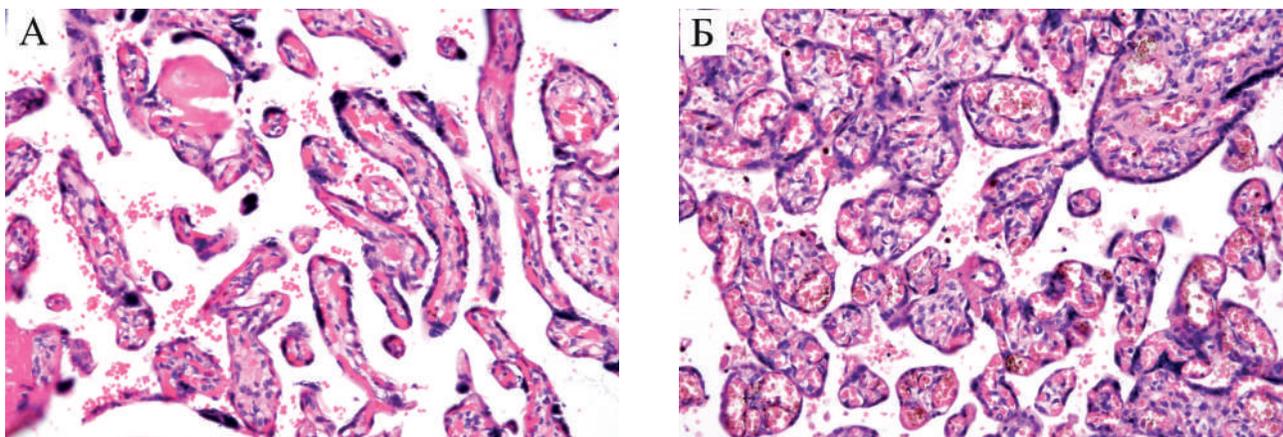


Рисунок 1. Структурні зміни плацент при COVID-19 у вагітної. А, Б – термінальні ворсини плацент на 39-40 тижнях гестації, фарбування ГЕ, $\times 200$; А – COVID-19 в анамнезі на 27-28 тижнях; гіпоплазія термінальних ворсин, останні тонкі та видовженої форми. Б – COVID-19 на 30-31 тижнях вагітності; ворсини округлої форми, ангіоматоз

Для кількісної оцінки структурних змін у плаценті визначали відсоток досліджуваних структур (Рис. 6. А, Б, В). У плацентах I та II груп відсоток стовбурових та напівстовбурових ворсин у одному полі зору склав 42,3 [37; 47] та 24,2 [23; 26], відповідно; $p_{1-2}=0,0001$ (Рис. 6. А, Б,). Причому у I групі переважали стовбурові ворсини при практичній відсутності зрілих проміжних ворсин, у II групі були наявні зрілі проміжні ворсини та зменшена кількість термінальних ворсин. У плацентах доношених дітей з COVID-19 у матері на 38-39 тижнях вагітності відсоток стовбурових та напівстовбурових ворсин склав 7,7 [7; 9] та достовірно не відрізняв-

ся від групи порівняння (Рис. 6. В). У контрольній групі виявлялася велика кількість термінальних ворсин з поодинокими проміжними ворсинами.

Обговорення

Вивчення структурних змін плаценти при COVID-19 у матері на 19-32 тижнях гестації обґрунтовано попередніми свідченнями науковців, які доводили, що коронавірусна хвороба у матері у другому триместрі вагітності є фактором ризику формування плацентарної дисфункції та антенатальної загибелі плода [4]. У нашому дослідженні діти народилися з високими балами за шкалою Апгар та не-

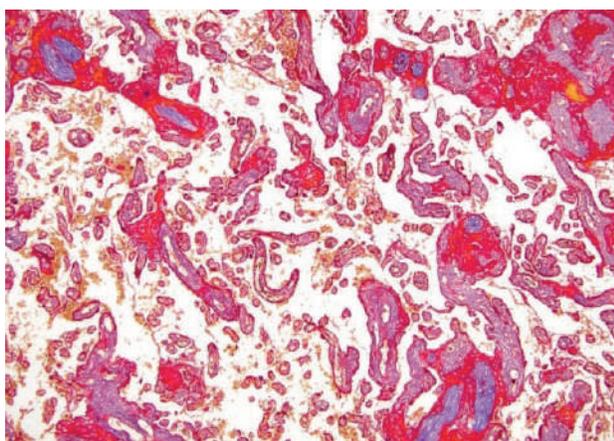


Рисунок 2. Структурні зміни плаценти при доношій вагітності при COVID-19 у матері на 30-31 тижнях гестації: фіброзування строми ворсин (блакитний колір), наявний «молодий» фібрин (червоний колір); фарбування MSB, $\times 40$

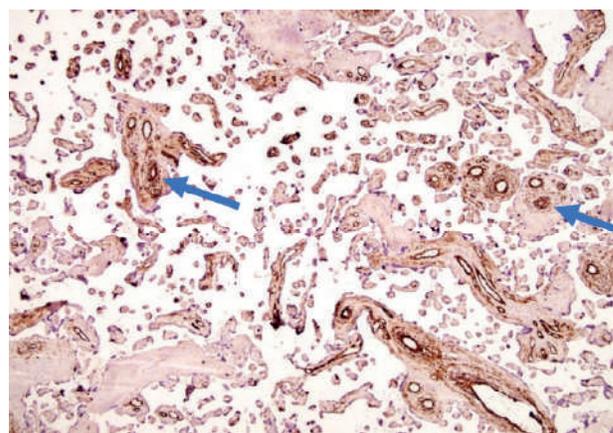


Рисунок 3. Структурні зміни плаценти при доношій вагітності при COVID-19 на 27-28 тижнях гестації; експресія гладком'язового актину у стінці артеріол стовбурових та напівстовбурових ворсин хоріона з фіброзованою стромою, звуженням просвіту артеріол (стрілка). Збільшення кількості стовбурових та зрілих проміжних ворсин при гіпоплазії термінальних; $\times 40$

The placentas of both groups were characterized by focal infarctions with focal obliteration of the intervillous space by fibrinoid, fibrosis of the stroma of the stem and mature intermediate villi (Fig. 2), an increase in the number of syncytial nodules by 100% (95% CI: 92.9%-100%); as well as proliferative changes of smooth muscle fibers in the walls of arterioles of stem and semi-stem villi in 16 cases of each group – 61.5% (95% CI: 41.5%-79.7%) with narrowing of the lumen in 5 cases of group I – 19.2% (95% CI: 6.2%-37.2%) and in 11 cases of II group – 42.3% (95% CI: 23.5%-62.3%) (Fig. 3). In 3 cases of each group – 11.5% (95% CI: 2.1%-27.2%) showed fibrotic stem villi with obliterated vessel lumen. In the placentas of both groups, a decrease in the expression of CD34 in the endothelium of vessels was detected (Fig. 4) in comparison with the expression of CD34 in the endothelium in the placentas of the control group (Fig. 5). Thrombosis of the capillaries of terminal villi was detected in two observations of group I – 7.7% (95% CI: 0.6%-21.6%) and in 6 cases of II – 23.1% (95% CI: 8.7%- 41.8%); but no significant difference between the groups was observed: $p_{1-2}=0.12$.

For the quantitative assessment of structural changes in the placenta, the percentage of the studied structures was determined (Fig. 6. A, B, C). In the placentas of groups, I and II, the percentage of stem and semi-stem villi in one

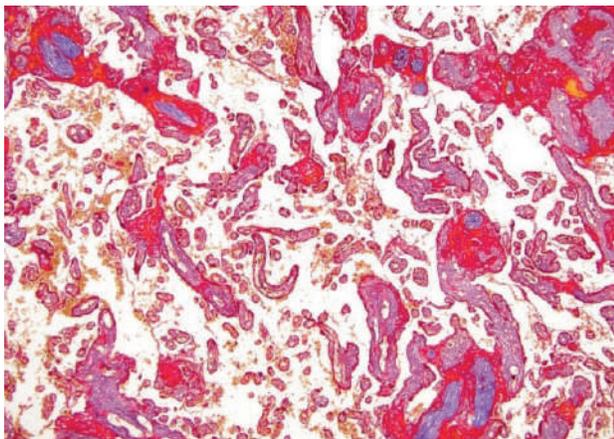


Figure 2. Structural changes of the placenta during full term pregnancy with COVID-19 in the mother at 30-31 weeks of gestation: fibrosis of the stroma of the villi (blue color), the presence of "young" fibrin (red color); MSB staining, $\times 40$

field of view was 42.3 [37; 47] and 24.2 [23; 26], respectively; $p_{1-2}=0.0001$ (Fig. 6. A, B,). Moreover, stem villi predominated in the group I with the practical absence of mature intermediate villi, while mature intermediate villi and a reduced number of terminal villi were present in the group II. In the placentas of full-term children with COVID-19 in mothers at 38-39 weeks of pregnancy, the percentage of stem and semi-stem villi was 7.7 [7; 9] and was not significantly different from the comparison group (Fig. 6. C). A large number of terminal villi with single mature intermediate villi were found in the control group.

Discussion

The study of the structural changes of the placenta in the case of COVID-19 in the mother at 19-32 weeks of gestation is substantiated by the previous evidence of scientists who proved that the coronavirus disease in the mother in the second trimester of pregnancy is a risk factor for the formation of placental dysfunction and antenatal death of the fetus [4]. In our study, children were born with high Apgar scores and a negative PCR test, despite the fact that the severity of the course of the coronavirus disease in 21 women was moderately severe and two pregnant women had a severe course of the disease with pneumonia. The groups were divided to compare the structural changes of the placenta with COVID-19 in pregnant

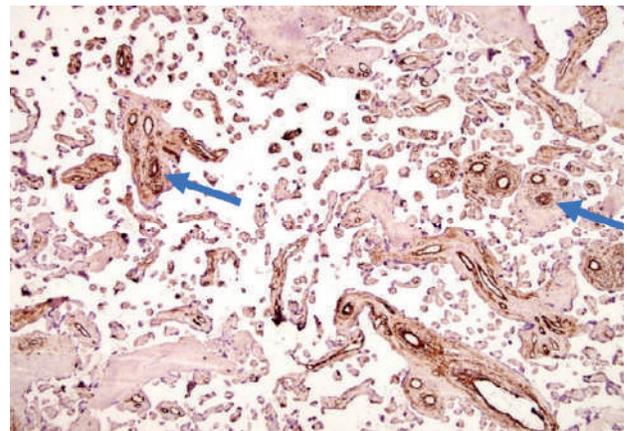


Figure 3. Structural changes of the placenta during full-term pregnancy with COVID-19 at 27-28 weeks of gestation; expression of smooth muscle actin in the wall of arterioles of stem and semi-stem villi of the chorion with fibrotic stroma, narrowing of the lumen of arterioles (arrow). An increase in the number of stem and mature intermediate villi with terminal hypoplasia; $\times 40$

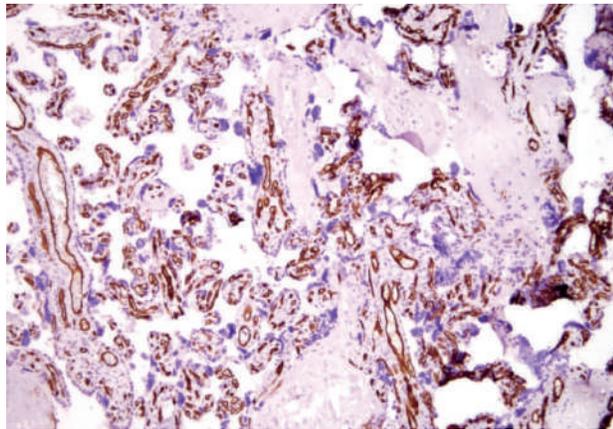


Рисунок 4. Структурні зміни плаценти при доношеній вагітності при COVID-19 на 27-28 тижнях гестації. Зниження CD34-позитивного забарвлення в ендотелії судин видовжених термінальних ворсин та у артеріолах фіброзованих зрілих проміжних ворсинах; ×100

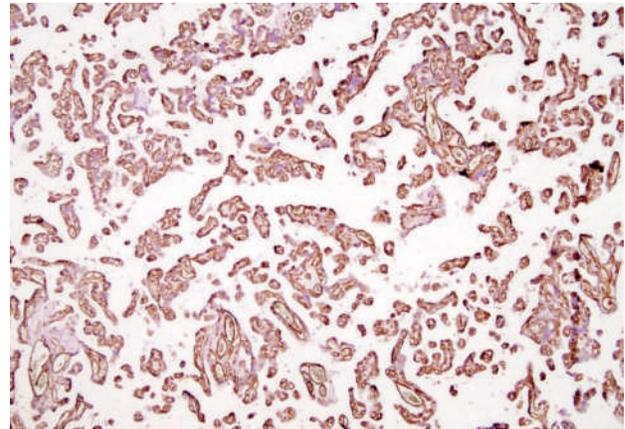


Рисунок 5. Плацента при доношеній вагітності (група порівняння, матеріал за 2018 р.); імуногістохімічне забарвлення CD34 в ендотелії судин, ×40

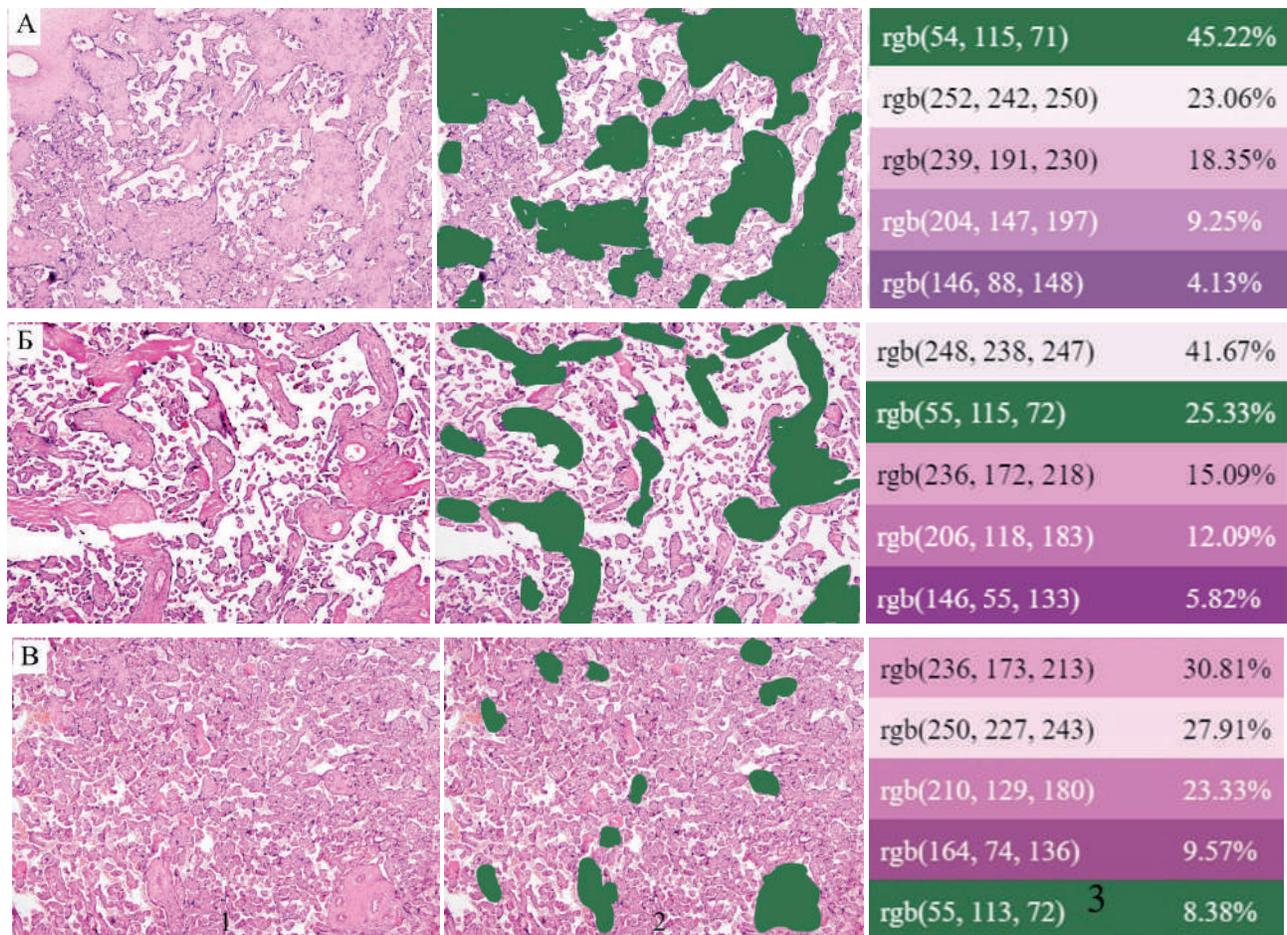


Рисунок 6. Кількісне визначення структурних змін плаценти при COVID-19 у вагітної на різних термінах гестації: 1 (А, Б, В) – мікроскопічні зрізи плаценти доношених живонароджених дітей при COVID-19 у матері на 19-20; 28-29 та 38-39 тижнях гестації, відповідно, ×40. Фарбування гематоксиліном та еозином. 2 (А, Б, В) – зафарбовані у Microsoft Paint стовбурові та проміжні ворсини у колір, який відрізняється від кольору гістологічного забарвлення структур на фото (зелений). 3 (А, Б, В) – визначення відсотку ворсин хоріона у програмі ONLINE JPG TOOLS

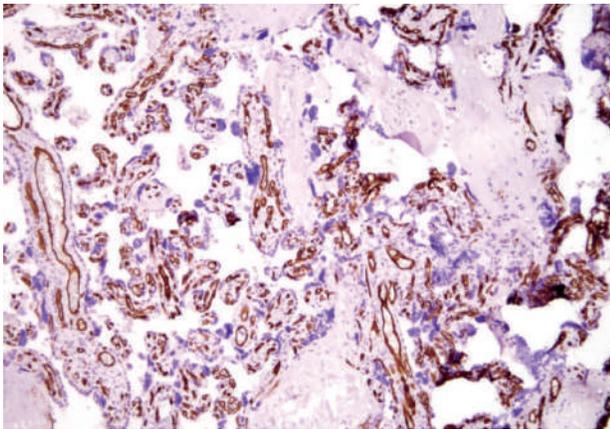


Figure 4. Structural changes of the placenta during full-term pregnancy with COVID-19 at 27-28 weeks of gestation. Reduction of CD34-positive staining in vascular endothelium of elongated terminal villi and in arterioles of fibrotic mature intermediate villi; $\times 100$

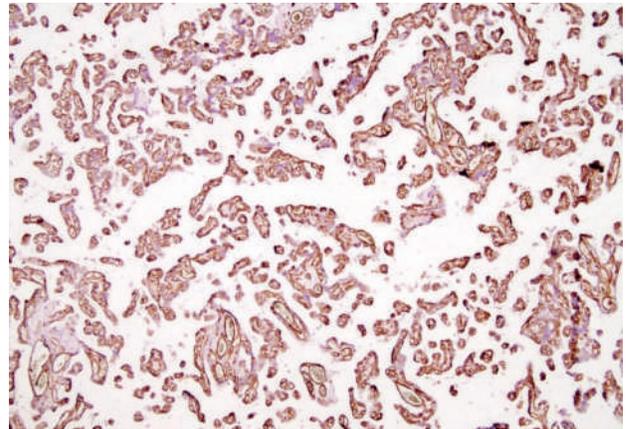


Figure 5. Structural changes of the placenta during full-term pregnancy (comparison group); stained immunohistochemically for CD34 in vascular endothelium, $\times 40$

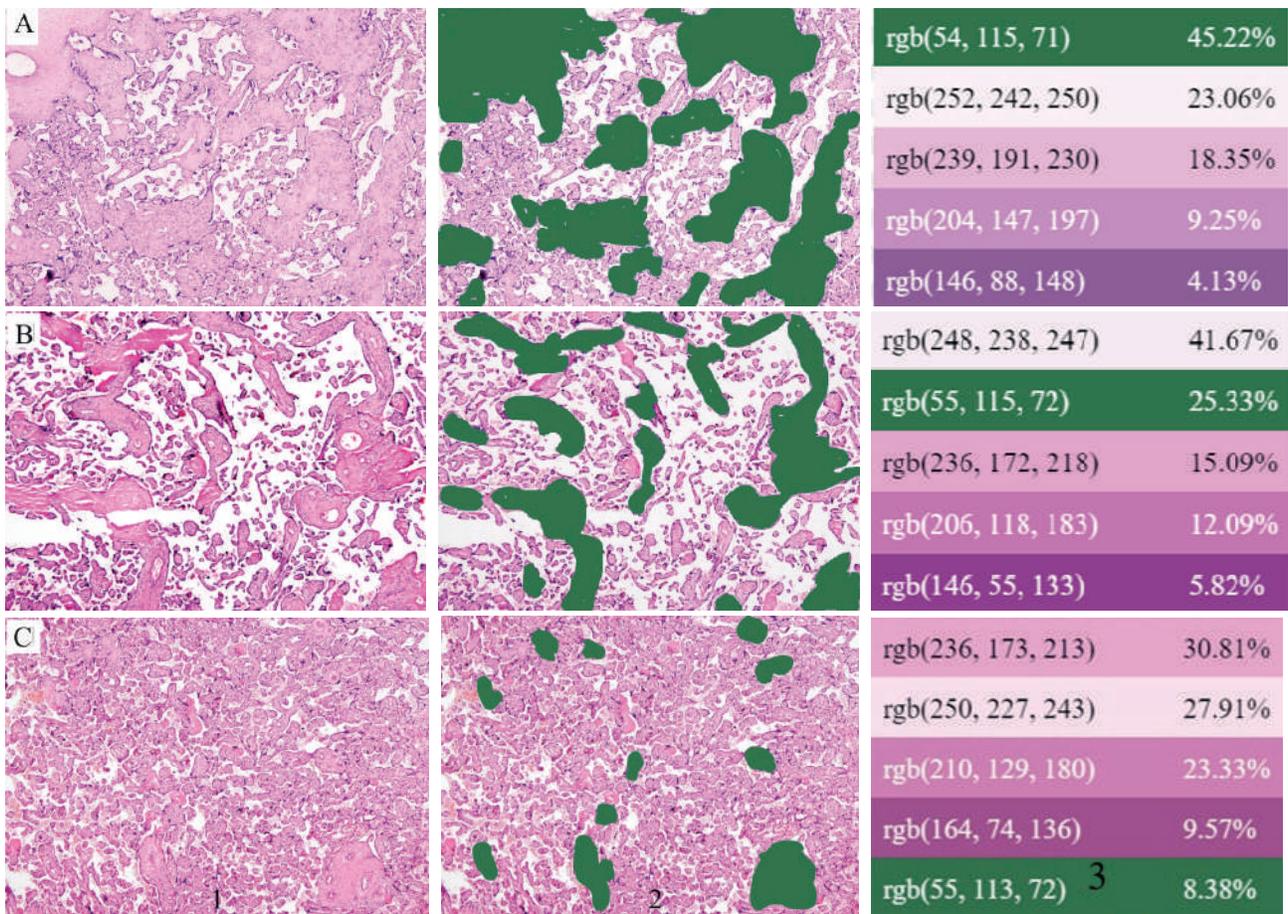


Figure 6. Quantitative determination of the structural changes of the placenta in case of COVID-19 in a pregnant woman at different stages of gestation: 1 (A, B, C) – microscopic sections of the placenta of full-term live-born children in case of COVID-19 in the mother at 19-20; 28-29 and 38-39 weeks of gestation, respectively, $\times 40$. Staining with hematoxylin and eosin. 2 (A, B, C) – stem and mature intermediate villi painted in Microsoft Paint in a color that differs from the color of the histological staining of the structures in the photo (green). 3 (A, B, C) – determination of the percentage of chorion villi in the ONLINE JPG TOOLS program

гати́вним ПЛР тестом, незважаючи на те, що важкість перебігу коронавірусної хвороби у 21 жінки була середнє важкою та у двох вагітних був важкий перебіг хвороби з пневмонією. Групи були розподілені для порівняння структурних змін плаценти при COVID-19 у вагітних I група COVID-19 на 19-25 тижнях гестації, II група – на 26-32 тижнях. Причому у I групі постковідний інтервал (проміжок часу від діагностування COVID-19 до пологів) був тривалішим: 15-20 тижнів, проти 8-14 тижнів у II групі, чим пояснюється наявність проявів (ексудативних, проліферативних змін або фіброзування) в залежності від фази запального процесу. Виражені ексудативні зміни (плацентит) були описані дослідниками та зустрічаються частіше у недоношених дітей при постковідному інтервалі в 1-4 тижні [4, 7, 18]. У нашому спостереженні прояви ексудативного запалення виявлялися у плацентах обох груп. У I групі: 23 випадки мали вираженість проявів від (+) до (+++) та 3 спостереження – (++++). У II групі 20 випадків від (+) до (+++) та 6 спостереження від (++++) за п'ятибальною шкалою. Таким чином, патоморфологічні зміни в плацентах живонароджених при COVID-19 у вагітної на 19-32 тижнях гестації характеризувалися ексудативним запаленням помірної вираженості: (+), (++) та (+++) з переважною інфільтрацією базальної пластинки; БД (+); $p_{1-2}=0,01$; інтенсивність змін зменшувалася зі збільшенням тривалості постковідного інтервалу. Інфільтрація лейкоцитами переважно з боку базальної пластинки (материнська частина плаценти) і субхоріально свідчить про збереження захисної функції плаценти, чим пояснювався задовільний стан плода з високими балами за шкалою Апгар при народженні. Також, стан плода залежав від компенсаторних можливостей плаценти, а саме, від спроможності формувати розгалуження ворсин від ворсин, уражених коронавірусом SARS-CoV-2 [7]. Існують свідчення про ремоделювання судин стовбурових та напівстовбурових ворсин спричинені коронавірусом SARS-CoV-2: що проявлялися послідовними змінами: некроз ендотелію, тромбоз та проліферативні зміни м'язової оболонки, облітерація просвіту артеріол, фіброз строми ворсин, що є значно вираженими при антенатальній асфіксії плода [4, 7, 19]. У нашому дослідженні проліферативні зміни у артеріолах та облітерація їх просвіту

виявилися у 61,5% (95% ДІ: 41,5%-79,7%) та 15,4% (95% ДІ: 4,0%-32,4%) відповідно, кожної групи. Тому період по формуванню хоріона є критичним при інфікуванні вагітної, так як ураження ворсин коронавірусом SARS-CoV-2 може призводити до затримки розвитку плаценти [7]. Саме з часом формування ворсин хоріона пов'язаний поділ на групи. На 19-25 тижнях гестації триває період формування стовбурових ворсин, це пояснює збільшення у I групі відсотку фіброзованих стовбурових ворсин – 42,3 [37; 47], проти контрольної групи – 7,7 [7; 9]; невеликої кількості незрілих проміжних (у зв'язку з неспроможністю їх формування від уражених COVID-19 стовбурових ворсин) та гіпоплазії термінальних ворсин – 16,5 [12; 21]. У останньому триместрі вагітності формуються зрілі проміжні та термінальні ворсини хоріона, тому плацентах у II групі були наявні зрілі проміжні ворсини, відсоток яких склав 24,2 [23; 26]; $p_{1-2}=0,0001$, та зменшена кількість термінальних ворсин – 16,8 [10; 25], проти 25,6 [21; 29] у групі порівняння, $p<0,001$. Кількість термінальних ворсин була зменшена порівняно з контрольною групою – 25,6 [21; 29], $p_{1-2}<0,001$. Але між I та II групами достовірної різниці не виявлялося. У I групі цей показник був 16,5 [12; 21] та у II групі – 16,8 [10; 25]. Термінальні ворсини відрізнялися за формою: видовжені у 61,5% I групи та у 46,2% II групи. У 26,9% I групи та у 30,8% II групи спостерігалось дисоційоване дозрівання ворсин хоріона, що свідчило про вогнищеве ураження напівстовбурових ворсин. В обох групах виявлялися компенсаторні зміни у вигляді збільшення кількості синцитіальних вузликів.

У висновках:

COVID-19 у вагітної у другому та на початку третього семестрів є фактором ризику виникнення структурних змін ворсинчастого хоріона – гіпоплазії зрілих проміжних та термінальних ворсин. Порушення дозрівання хоріона спричинено ураженням коронавірусом SARS-CoV-2 ворсин (некроз ендотелію, проліферативні зміни м'язової оболонки, облітерація просвіту артеріол, фіброз строми ворсин), існуючих на термін інфікування. Ремоделювання судин, яке є пролонговане у часі та обумовлене тривалістю та зміною фаз запального процесу, пояснює формування хронічної плацентарної недостатно-

сті, яка може проявитися клінічно та стати причиною внутрішньоутробної гіпоксії плода саме зі збільшенням тривалості постковідного інтервалу.

Подяки: Завідувачу відділення патологічної анатомії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України Жежері В.М. та лікарям: Чистяковій М.Б., Савостіковій Н.Л., Виставних О.В.

Список літератури

1. Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EL, Nikulina AA. Pathogenesis of COVID-19. Child`s health. 2020 Mar 1;15(2):133–44. doi: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598. <https://www.mendeley.com/catalogue/253ba4e3-2b15-3b52-918d-3e9a81e860e7/>
2. Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. Pediatric and Developmental Pathology. 2020 May 12;23(3):177–80. doi: 10.1177/1093526620925569 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32397896/>
3. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. Emerging Microbes & Infections. 2020 Jan 1;9(1):382–5. doi: 10.1080/22221751.2020.1729069. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1729069>
4. Savchuk TV. Pathomorphological changes of the placenta in antenatal asphyxia of the fetus associated with the coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women. Reproductive health of woman. 2023 May 31;(3):44–51. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2023.283322>
5. Galang RR, Chang K, Strid P, Snead MC, Woodworth KR, House LD, et al. Severe Coronavirus Infections in Pregnancy: A Systematic Review. Obstetrics & Gynecology [Internet]. 2020 Aug 1;136(2):262–72. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2020/08000/Severe_Coronavirus_Infections_in_Pregnancy__A.8.aspx doi: 10.1097/AOG.0000000000004011 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544146/>
6. Menter T, Tzankov A, Bruder E. SARS-CoV-2/COVID-19-Auswirkungen auf die Plazenta. Der Pathologe. 2021 Jun 11;42(6):591–7. doi: 10.1007/s00292-021-00952-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115179/>
7. Savchuk TV, Gychka SG, Leshchenko IV. Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID 19). Patologiâ. 2021 Aug 20;18(2):128–35. DOI: 10.14739/2310-1237.2021.2.231461 <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/231461>
8. Di Girolamo R, Khalil A, Alameddine S, D'Angelo E, Galliani C, Matarrelli B, Buca D, Liberati M, Rizzo G, D'Antonio F. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM. 2021 Nov;3(6):100468. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100468. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34425296; PMCID: PMC8379009.
9. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. Placenta. 2020 Sep;99:45–9. doi: 10.1016/j.placenta.2020.07.022. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32755724 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32755724/>
10. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020 Feb 3;579(7798):265–9. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3 <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2008-3>
11. Jackson-Gibson M, Modiegi Diseko, Caniglia EC, Mayondi G, Mabuta J, Luckett R, et al. Association of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection With Maternal Mortality and Neonatal Birth Outcomes in Botswana by Human Immunodeficiency Virus Status. Obstetrics & Gynecology. 2022 Nov 30;141(1):135–43. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005020> <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/231461/238831>
12. Pulinx B, Kieffer D, Michiels I, Petermans S, Strybol D, Delvaux S, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2020 Jul 13; doi: 10.1007/s10096-020-03964-y. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32661809 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32661809/>
13. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. Placenta. 2020 Nov;101:13–29. doi: 10.1016/j.placenta.2020.08.018. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32911234 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32911234/>
14. Cannarella R, Kaiyal RS, Marino M, La Vignera S, Calogero AE. Impact of COVID-19 on Fetal Outcomes in Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pers Med. 2023 Aug 30;13(9):1337. doi: 10.3390/jpm13091337. PMID: 37763105; PMCID: PMC10533032.
15. Lutsyk OD, Chaikovskiy YuB, Bilyi RO, Boichuk TM, Vasko LV, Volkov KS, et al. Histology. Embryology. Nova Knyha; 2020. Turrowski G, Vogel M. Re-view and view on maturation disorders in the placenta. APMIS. 2018 Jul;126(7):602–12. <https://doi.org/10.1111/apm.12858>

placental insufficiency, which can manifest itself clinically and become the cause of intra-uterine hypoxia of the fetus precisely with the increase in the duration of the post-COVID interval.

Acknowledgments: To the head of the department of pathological anatomy of the NSCH "OHMATDYT" Ministry of Health of Ukraine Zhezhera V.M. and doctors: Chistyakova M.B., Savostikova N.L., Vystavnykh O.V.

References

1. Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EL, Nikulina AA. Pathogenesis of COVID-19. *Child's health*. 2020 Mar 1;15(2):133–44. doi: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598. <https://www.mendeley.com/catalogue/253ba4e3-2b15-3b52-918d-3e9a81e860e7/>
2. Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2020 May 12;23(3):177–80. doi: 10.1177/1093526620925569 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32397896/>
3. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerging Microbes & Infections*. 2020 Jan 1;9(1):382–5. doi: 10.1080/22221751.2020.1729069. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1729069>
4. Savchuk TV. Pathomorphological changes of the placenta in antenatal asphyxia of the fetus associated with the coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women. *Reproductive health of woman*. 2023 May 31;3(3):44–51. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2023.283322>
5. Galang RR, Chang K, Strid P, Snead MC, Woodworth KR, House LD, et al. Severe Coronavirus Infections in Pregnancy: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology [Internet]*. 2020 Aug 1;136(2):262–72. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2020/08000/Severe_Coronavirus_Infections_in_Pregnancy__A.8.aspx doi: 10.1097/AOG.0000000000004011 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544146/>
6. Menter T, Tzankov A, Bruder E. SARS-CoV-2/COVID-19-Auswirkungen auf die Plazenta. *Der Pathologe*. 2021 Jun 11;42(6):591–7. doi: 10.1007/s00292-021-00952-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115179/>
7. Savchuk TV, Gychka SG, Leshchenko IV. Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID 19). *Patologija*. 2021 Aug 20;18(2):128–35. DOI: 10.14739/2310-1237.2021.2.231461 <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/231461>
8. Di Girolamo R, Khalil A, Alameddine S, D'Angelo E, Galliani C, Matarrelli B, Buca D, Liberati M, Rizzo G, D'Antonio F. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021 Nov;3(6):100468. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100468. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34425296; PMCID: PMC8379009.
9. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta*. 2020 Sep;99:45–9. doi: 10.1016/j.placenta.2020.07.022. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32755724 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32755724/>
10. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Feb 3;579(7798):265–9. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3 <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2008-3>
11. Jackson-Gibson M, Modiegi Diseko, Caniglia EC, Mayondi G, Mabuta J, Lockett R, et al. Association of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection With Maternal Mortality and Neonatal Birth Outcomes in Botswana by Human Immunodeficiency Virus Status. *Obstetrics & Gynecology*. 2022 Nov 30;141(1):135–43. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005020> <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/231461/238831>
12. Pulinx B, Kieffer D, Michiels I, Petermans S, Strybol D, Delvaux S, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020 Jul 13; doi: 10.1007/s10096-020-03964-y. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32661809 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32661809/>
13. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 2020 Nov;101:13–29. doi: 10.1016/j.placenta.2020.08.018. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32911234 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32911234/>
14. Cannarella R, Kaiyal RS, Marino M, La Vignera S, Calogero AE. Impact of COVID-19 on Fetal Outcomes in Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2023 Aug 30;13(9):1337. doi: 10.3390/jpm13091337. PMID: 37763105; PMCID: PMC10533032.
15. Lutsyk OD, Chaikovskiy YuB, Bilyi RO, Boichuk TM, Vasko LV, Volkov KS, et al. Histology. Embryology. Nova Knyha; 2020. Turowski G, Vogel M. Re-view and view on maturation disorders in the placenta. *APMIS*. 2018 Jul;126(7):602–12. <https://doi.org/10.1111/apm.12858>

16. Turowski G, Vogel M. Re-view and view on maturation disorders in the placenta. *APMIS*. 2018 Jul;126(7):602–12. <https://doi.org/10.1111/apm.12858>
17. Placenta — Villi Development — Embryology [Internet]. *Unsw.edu.au*. 2019. Available from: https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Placenta_-_Villi_Development
18. Savchuk TV, Kurkevych A, Leshchenko IV. Clinical and pathological analysis of the hypoplastic left heart syndrome in one of the twins in pregnancy which occurred using in vitro fertilization. Own observation. 2020 Oct 1;(307):62–8. PMID: 33270579. <https://europepmc.org/article/med/33270579> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33270579/>
19. Gychka SG, Brelidze TI, Kuchyn IL, Savchuk TV, Nikolaienko SI, Zhezhera VM, et al. Placental vascular remodeling in pregnant women with COVID-19. Ito E, editor. *PLOS ONE*. 2022 Jul 29;17(7): e0268591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268591>

16. Turowski G, Vogel M. Re-view and view on maturation disorders in the placenta. *APMIS*. 2018 Jul;126(7):602–12. <https://doi.org/10.1111/apm.12858>
17. Placenta — Villi Development — Embryology [Internet]. *Unsw.edu.au*. 2019. Available from: https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Placenta_-_Villi_Development
18. Savchuk TV, Kurkevych A, Leshchenko IV. Clinical and pathological analysis of the hypoplastic left heart syndrome in one of the twins in pregnancy which occurred using in vitro fertilization. *Own observation*. 2020 Oct 1;(307):62–8. PMID: 33270579. <https://europepmc.org/article/med/33270579> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33270579/>
19. Gychka SG, Brelidze TI, Kuchyn IL, Savchuk TV, Nikolaienko SI, Zhezhera VM, et al. Placental vascular remodeling in pregnant women with COVID-19. Ito E, editor. *PLOS ONE*. 2022 Jul 29;17(7): e0268591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268591>