

Научная статья

УДК 616–091.0

doi:10.18499/2225-7357-2024-13-3-97-102

3.3.2 – патологическая анатомия



## Клинико-морфологический и мультиплексный анализ случая COVID-19-ассоциированного повреждения плаценты и органов плода на сроке гестации 16 недель

В. Э. Родионов<sup>1, 2✉</sup>, А. М. Авдалян<sup>1</sup>, А. И. Ничипоров<sup>1</sup>, В. И. Кукушкин<sup>3</sup>,  
И. А. Чернов<sup>2</sup>, Ю. А. Кириллов<sup>1, 2, 4</sup>

<sup>1</sup>Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка», Москва, Россия

<sup>2</sup>Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

<sup>3</sup>Институт физики твердого тела, Черноголовка, Россия

<sup>4</sup>Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына  
Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия

**Аннотация.** COVID-19-ассоциированное повреждение плаценты и органов плода возможно среди инфицированных беременных женщин. Данное явление связано с наличием вируса в самой плацентарной ткани и трансплацентарной передачей SARS-CoV-2 от матери к плоду, и возникает в случае тяжелого течения заболевания у матери. Однако, достоверные и клинически значимые морфологические изменения COVID-19-ассоциированного повреждения плаценты по-прежнему остаются предметом споров и рассуждений. **Целью** данной статьи – представить анализ клинического случая и оценку морфологических особенностей и результатов мультиплексного анализа COVID-19-ассоциированного повреждения тканей плода и последа. **Материал и методы.** Образцы ткани плаценты и плода были исследованы с применением рутинных гистологических методов и иммуногистохимического исследования экспрессии антител к CD15 (MMA), CD3 (MRQ-39), CD68 (KP-1), CD138 (DB-A38). Спектроскопическое исследование выполнено с использованием спектрометра «ИнСпектр М» с длиной волны возбуждающего излучения 532 нм. **Результаты.** При исследовании был выявлен воспалительный инфильтрат в плодных оболочках, в стенке вены пуповины, в строме ворсин, базальной пластинке и межворсинчатом пространстве, формирующиеся тромбы сосудов ворсин, хориальной пластинки, межворсинчатого пространства, некроз трофобласта, обильное отложение перивиллезного фибрина. Спектроскопически выявлены признаки изменения количественного и качественного состава аминокислот пролина, фенилаланина, тирозина и триптофана, а также появление нестандартных аминокислот (гидроксипролин) и изоформ белка, признаки неустойчивости кислотно-основного равновесия. **Заключение.** Среди выявленных изменений определяются как характерные для COVID-19-ассоциированного повреждения плаценты, так и неспецифические, связанные с воспалительным/цитокинным ответом организма на COVID-19 и персистирующим инфицированием плаценты. Результаты мультиплексного анализа определили перспективное направление в понимании биологической основы и сущности данной патологии.

**Ключевые слова:** COVID-19; плацента; иммуногистохимическое исследование; рамановская спектроскопия; мальперфузия; внутриутробная инфекция; трофобласт

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Родионов В.Э., Авдалян А.М., Ничипоров А.И., Кукушкин В.И., Чернов И.А., Кириллов Ю.А. Клинико-морфологический и мультиплексный анализ случая COVID-19-ассоциированного повреждения плаценты и органов плода на сроке гестации 16 недель // Журнал анатомии и гистопатологии. 2024. Т. 13, №3. С. 97–102. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-3-97-102>

## CASE STUDIES

Original article

**Clinical, Morphological and Multiplex Analysis of a Case of COVID-19-Associated Placental and Fetal Organ Damage at 16 Weeks Gestation**V. E. Rodionov<sup>1, 2✉</sup>, A. M. Avdalyan<sup>1</sup>, A. I. Nichiporov<sup>1</sup>, V. I. Kukushkin<sup>3</sup>,  
I. A. Chernov<sup>2</sup>, Yu. A. Kirillov<sup>1, 2, 4</sup><sup>1</sup>Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia<sup>2</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia<sup>3</sup>Institute of Solid State Physics, Chernogolovka, Russia<sup>4</sup>A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

**Abstract.** COVID-19-associated damage to the placenta and fetal organs is possible among infected pregnant women. This phenomenon is associated with the presence of the virus in the placental tissue itself and transplacental transmission of SARS-CoV-2 from mother to fetus and occurs in case of severe course of the disease in the mother. However, reliable and clinically significant morphological changes in COVID-19-associated placental damage are still a subject of controversy and speculation. **The aim** of this article is to present a clinical case analysis and evaluation of the morphological features and results of multiplex analysis of COVID-19-associated fetal and placental tissue damage. **Materials and methods.** Placental and fetal tissue samples were examined using routine histological methods and immunohistochemical studies of the expression of antibodies to CD15 (MMA), CD3 (MRQ-39), CD68 (KP-1), CD138 (DB-A38). The spectroscopic study was performed using the InSpectr M spectrometer with an excitation wavelength of 532 nm. **Results** The study revealed an inflammatory infiltrate in the fetal membranes, in the umbilical vein wall, in the stroma of the villi, basal plate and intervillous space, forming thrombi of the vessels of the villi, chorionic plate, intervillous space, trophoblast necrosis, abundant deposition of perivillous fibrin. Spectroscopically, signs of changes in the quantitative and qualitative composition of the amino acids proline, phenylalanine, tyrosine and tryptophan, as well as the appearance of non-standard amino acids (hydroxyproline) and protein isoforms, signs of instability of the acid-base balance were revealed. **Conclusion.** Among the identified changes, both those characteristic of COVID-19-associated placental damage and non-specific ones associated with the body's inflammatory/cytokine response to COVID-19 and persistent placental infection are determined. The results of the multiplex analysis identified a promising direction in understanding the biological basis and essence of this pathology.

**Keywords:** COVID-19; placenta; immunohistochemical study; Raman spectroscopy; malperfusion; intrauterine infection; trophoblast

**Conflict of interests:** the authors declare no conflict of interests.

**For citation:** Rodionov V.E., Avdalyan A.M., Nichiporov A.I., Kukushkin V.I., Chernov I.A., Kirillov Yu.A. Clinical, morphological and multiplex analysis of a case of COVID-19-associated placental and fetal organ damage at 16 weeks gestation. Journal of Anatomy and Histopathology. 2024. V. 13, №3. P. 97–102. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-3-97-102>

**Введение**

По официальным данным ВОЗ, по состоянию на 19 июля 2024 г. во всем мире зарегистрировано 775 731 478 подтвержденных случаев COVID-19, в том числе 7 053 596 случаев летального исхода заболевания [1] среди которых около 287 000 случаев материнской смертности, в 95% случаев произошедших в странах с низким уровнем внутреннего валового продукта [2].

COVID-19-ассоциированное повреждение плаценты и органов плода возможно среди инфицированных беременных женщин. Данное явление связано с наличием вируса в самой плацентарной ткани и трансплацентарной передачей SARS-CoV-2 от матери к плоду [4]. Передача вируса плоду связана с тяжелым течением COVID-19 у матери и сопровождается развитием COVID-19-ассоциированного плацентита. Однако, до сих пор достоверные и клинически значимые морфологические изменения COVID-19-ассоциированного повреждения плаценты до

конца не известны, что коррелирует с неизвестной прогностической ценностью этих изменений [6].

Цель данной статьи – представить анализ клинического случая и оценку морфологических особенностей и результатов мультиплексного анализа COVID-19-ассоциированного повреждения тканей плода и последа, полученных в результате медицинского аборта, проведенного беременной женщине на сроке гестации 16 недель с подтвержденным наличием вируса SARS-CoV-2.

**Материал и методы исследования**

Патологоанатомическое исследование проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества патологоанатомов «Правила проведения патологоанатомических исследований плаценты» и временными методическими рекомендациями Департамента Здравоохранения города Москвы от 2020 г. «Правила работы патологоанатомических отделений при коронави

## Клинический случай



Рис. 1. Плодово-плацентарный комплекс.  
 Pic. 1. Fetal-placental complex.

русной инфекции (COVID-19). Патологическая анатомия COVID-19».

Протокол настоящего исследования был рассмотрен и одобрен комитетом по этике при ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ» 8 августа 2023 г. (протокол №6).

Изъятые образцы тканей плода и плаценты фиксировали в 10% растворе забуференного нейтрального формалина в течение 24 ч при температуре +4 – +5°C, после чего рутинным методом с использованием заливки в парафин были изготовлены серийные гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием иммуноштейнера Ventana BenchMark Ultra и антител CD15 (MMA), CD3 (MRQ-39), CD68 (KP-1), CD138 (DB-A38).

Спектроскопически были исследованы образцы ткани плаценты, легкого и почки плода с использованием спектрометра «Ин-Спектр М», вариант исполнения: М-532 (РУ № РЗН 2015/2419 от 18.06.2021 г., производитель: ООО «РамМикс», Россия), состоящего из оптического микроскопа Olympus CX41 и блока спектрометра с длиной волны возбуждающего излучения 532 нм. Диаметр лазерного пятна в фокусе составлял 10 мкм, мощность лазерного излучения – 10 мВт. Управление прибором, регистрацию и запись спектров проводили с помощью компьютерной программы ИнСпектр, разработанной сотрудниками ООО «РамМикс» (г. Черноголовка). Программа осуществляла идентификацию химических веществ и регистрировала изменения их количественного и качественного состава в изучаемых группах по спектрам, сочетающим сигнал рамановского рассеяния и флуоресценции.

Пациентка Б., 45 лет, находящаяся на сроке первой беременности 15–16 недель, возникшей в результате экстракорпорального оплодотворения и подсадки эмбриона, поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии инфекционной больницы по экстренным показаниям в состоянии крайней степени тяжести. Заболевание развилось за 5 суток до госпитализации и выражалось в чувстве общей слабости, нехватке воздуха в покое, частом, сухом приступообразном кашле, повышении температуры до 38°C.

При госпитализации была выявлена дыхательная недостаточность тяжелой степени, потребовавшая начало вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВВ-ЭКМО) 5,0–5,2 л/мин, была диагностирована двусторонняя полисегментарная интерстициальная вирусная пневмония с объемом поражения ткани легких более 95% с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и признаки развивающегося цитокинового шторма. При помощи ультразвукового исследования диагностирована прогрессирующая беременность 16–17 недель, брадикардия у плода.

Вирусологическое исследование мазка из полости носа и ротоглотки (№33793046) выявило наличие вируса SARS-CoV-2.

На 6-е сутки после госпитализации в связи с неблагоприятным прогнозом дальнейшего протекания беременности выполнено оперативное родоразрешение путем нижнесрединной лапаротомии и гистеротомии (малого кесарева сечения). Операционный материал (плод в плодово-плацентарном комплексе) отправлен на патологоанатомическое исследование.

## Результаты и их обсуждение

При патологоанатомическом исследовании плодово-плацентарного комплекса макроскопически (рис. 1) определялись сохраненные плодные оболочки с наличием околоплодной жидкости. Размеры плацентарного диска составляли 11×9×см, масса – 69,8 г. Пуговина длиной 16 см, диаметром 0,5 см фиксирована по центру плацентарного диска. Плодные оболочки серо-синюшного цвета, прозрачные. Плодная поверхность плацентарного диска серо-синюшная, без кист, кровоизлияний и очаговых изменений, со спавшимися сосудами с прямым ходом. Материнская поверхность плацентарного диска не разделена на котиледоны, серо-красного цвета, с участками разрывов. Плод длиной 13,5 см, массой 117 г, окружностью головы 13 см, шириной плеч 5,8 см. Плод предположительно мужского пола. Для гистологического исследования были взяты ткани пуповины, плодных оболочек, плацентарного

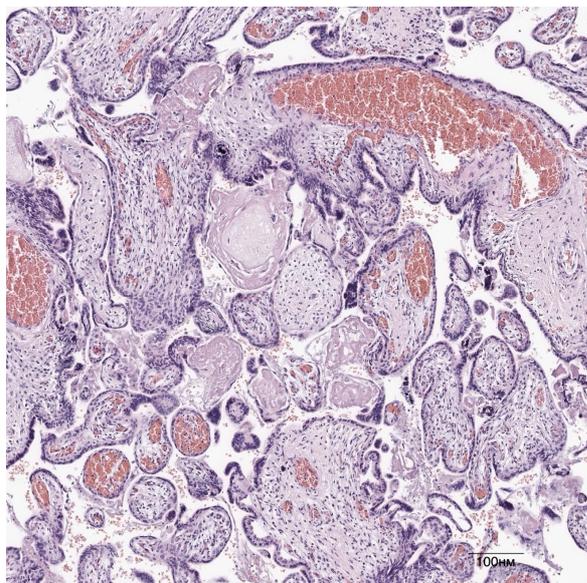


Рис. 2. Фокусы некрозов трофобласта с отложением обильного количества фибриноида в межворсинчатом пространстве. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

Pic. 2. Foci of trophoblast necrosis with deposition of abundant fibrinoid in the intervillous space. Hematoxylin and eosin staining. Magn. 100

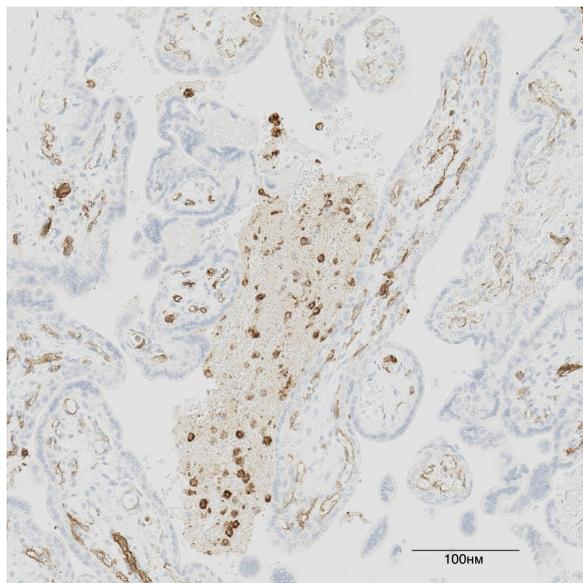


Рис. 3. CD15-позитивные клетки в строме ворсин и межворсинчатом пространстве. Иммуногистохимическое исследование с антителами к CD15 (коричневый хромоген). Ув. 200.

Pic. 3 CD15-positive cells in the stroma of villi and intervillous space. Immunohistochemical examination with antibodies to CD15 (brown chromogen). Magn. 200.

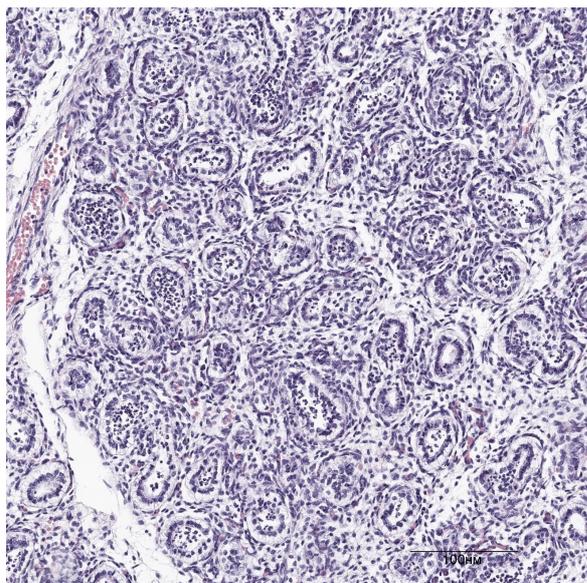


Рис. 4. Воспалительный инфильтрат в просвете альвеол второго и третьего порядков. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Pic. 4 Inflammatory infiltrate in the lumen of second- and third-order alveoli. Hematoxylin and eosin staining. Magn. 200.

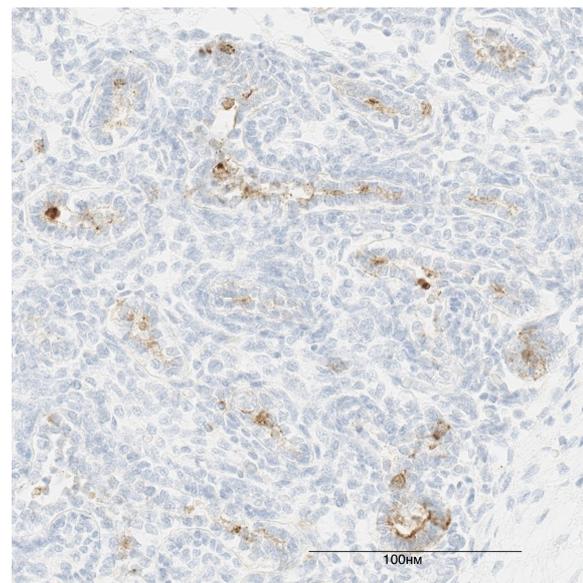


Рис. 5. CD15-позитивные клетки в просвете альвеол второго и третьего порядков. Иммуногистохимическое исследование с антителами к CD15 (коричневый хромоген). Ув. 400.

Pic 5. CD15-positive cells in the lumen of second- and third-order alveoli. Immunohistochemical examination with antibodies to CD15 (brown chromogen). Magn. 400.

диска, легких, сердца, печени, селезенки, почек плода, пяточная и бедренная кости. Также в процессе преаналитической подготовки были взяты мазки из тканей пуповины, плаценты (материнской части) и легких плода на вирусологическое исследование.

При гистологическом исследовании тканей плаценты определялись диффузный слабовыраженный воспалительный инфильт-

рат в пределах плодных оболочек, в стенке вены пуповины; очаговый воспалительный инфильтрат в строме ворсин, базальной пластинке и межворсинчатом пространстве. При исследовании ткани плацентарного диска определились единичные мезенхимальные ворсины, в большей степени стволовые, незрелые промежуточные и зрелые промежуточные ворсины. Также определялись формирую-

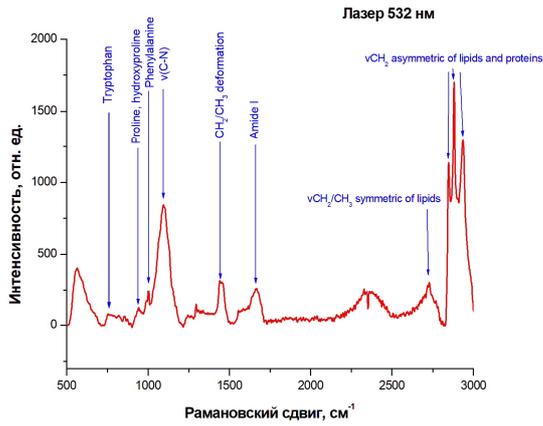


Рис. 6. Результаты спектроскопического исследования образцов плаценты в случае COVID-19-ассоциированного повреждения.  
 Pic. 6. Results of spectroscopic examination of placental samples in COVID-19-associated lesions.

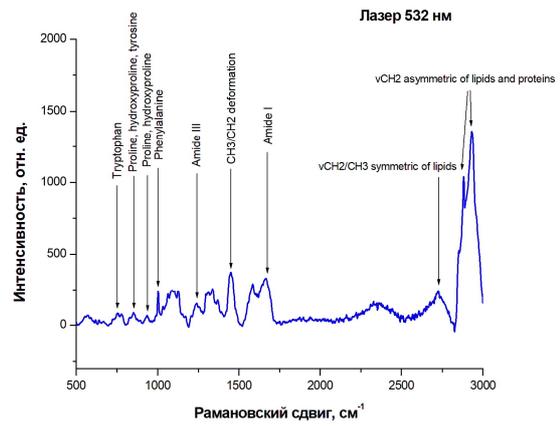


Рис. 7. Результаты спектроскопического исследования образцов легкого плода в случае COVID-19-ассоциированного повреждения.  
 Pic. 7. Results of spectroscopic examination of fetal lung samples in COVID-19-associated lesions.

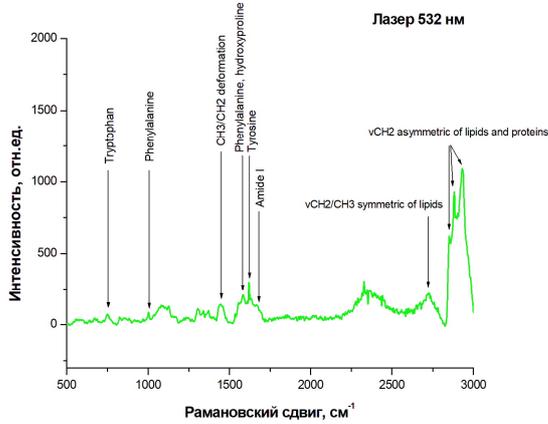


Рис. 8. Результаты спектроскопического исследования образцов почки плода в случае COVID-19-ассоциированного повреждения.  
 Pic. 8. Results of spectroscopic examination of fetal kidney samples in a case of COVID-19-associated damage.

щиеся тромбы створовых и вторичных ворсин, очаговый эритростаз в сосудах створовых и вторичных ворсин, периваскулярные кровоизлияния в строме вторичных ворсин, очаговый хорангиоз, тромбы межворсинчатого пространства, формирующиеся тромбы хоральной пластинки, фокусы некрозов трофобласта с обильным отложением перивиллезного фибрина (рис. 2).

При иммуногистохимическом исследовании экспрессии антител к CD3, CD15, CD68, CD138 выявлены CD3- и CD15-позитивные клетки в толще плодных оболочек и стенке вены пуповины, а также CD3-, CD15-, CD68-, CD138- позитивные клетки в строме ворсин, базальной пластинке и межворсинчатом пространстве (рис. 3).

При гистологическом исследовании органов плода выявлено соответствие их мор-

фологического строения сроку гестации, в печени и селезенке определялся типический гемопоэз, в пяточной и бедренной костях – инициация остеогенеза. В тканях легкого в альвеолах второго и третьего порядков определялся воспалительный инфильтрат (рис. 4), позитивный на антитела к CD15 (рис. 5).

В мазках пуповины, материнской части плацентарного диска и легких плода (№33944200; 36131468; 36131470) вирусологически идентифицирован вирус SARS-CoV-2.

Спектры образцов последа (рис. 6) и органов плода (рис. 7, 8) охватывали широкий спектральный диапазон (от 166,4 до 3500 см<sup>-1</sup>) и содержали большое число идентифицируемых аналитов. Пик 1004,3 см<sup>-1</sup> соответствовал молекулярным колебаниям фенилаланина, а пик 1155,7 см<sup>-1</sup> – тирозина. Значения 1446,4 см<sup>-1</sup> были обусловлены деформационными колебаниями СН<sub>2</sub>- и СН<sub>3</sub>-групп, 1629,7 см<sup>-1</sup> – амида I (α-helix), ассоциированного с молекулярными колебаниями триптофана, пик 2980 см<sup>-1</sup> соответствовал валентным колебаниям СН<sub>2</sub>-, входящим в состав молекул изоформ белка и липидов. Дополнительно диагностированы Рамановские пики, соответствовавшие молекулярным колебаниям пролина и гидроксипролина (936,3 см<sup>-1</sup>), амида III (1236,4 см<sup>-1</sup>), алкинов (2390,7 см<sup>-1</sup>), карбоновых кислот (2722,2 см<sup>-1</sup>) и алканов (2847,5 см<sup>-1</sup>). Отмечено также существенное изменение значения локализации Рамановского пика триптофана (770,8–757,2 см<sup>-1</sup>).

## Заключение

Характерные для COVID-19-ассоциированного повреждения плаценты изменения в виде некроза трофобласта, хронического гистиоцитарного интервиллусита, повышенного отложения перивиллезного фибрина, выявленные в наблюдаемом случае, связаны с тяжелым течением заболевания у

матери, трансплацентарной передачей вируса и репликацией вируса на клетках синцитиотрофобласта [5]. Морфологические признаки острого хориоамнионита и нарушения маточно-плацентарного кровотока с развитием синдрома мальперфузии сосудов плаценты не имеют убедительных доказательств конъюнкции с COVID-19 и SARS-CoV-2, и, более вероятно, вызваны воспалительным/цитокинным ответом организма на COVID-19 и персистирующим инфицированием плаценты даже после выздоровления матери [3].

В описываемом наблюдении результаты спектроскопического исследования плаценты и некоторых органов плода дают основание предполагать, что их COVID-19-ассоциированное повреждение проявляется модификацией биосинтеза белка. Свидетельством этого является изменение количественного и качественного состава аминокислот пролина, фенилаланина, тирозина и триптофана, а также появление некоторых нестандартных аминокислот (гидроксипролин) и изоформ белка. Кроме того, идентификация в образцах последа и органах плода карбоновых кислот, алканов и алкинов в той или иной степени свидетельствует о неустойчивости кислотно-основного равновесия в исследуемых тканях. В этих условиях использование результатов мультиплексного анализа биологических объектов оказывается исключительно полезным для понимания биологических основ и сущности данной патологии, реализуемой в условиях беременности, её профилактики и терапии.

#### Информация об авторах

✉ Родинон Владимир Эдуардович – врач-патологоанатом Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка»; ул. Сосенский Стан, 8, Коммунарка, Москва, 142770, Россия; rodionovforever@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-0842-4169>  
 SPIN 3053-4683

Авдалян Ашот Меружанович – д-р мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка»;  
<https://orcid.org/0000-0002-2229-1713>  
 SPIN 9890-8817

Ничипоров Андрей Ильич – сотрудник Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка»; andrei.ni4iporov@yandex.ru  
<https://orcid.org/0009-0006-6895-5278>  
 SPIN 6774-0532

Кукушкин Владимир Игоревич – канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник лаборатории неравновесных электронных процессов Института физики твердого тела РАН;  
<https://orcid.org/0009-0001-6731-9508>  
 SPIN 7739-2010

Чернов Игорь Алексеевич – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины Тюменского государственного медицинского университета; Chernov@tyumsmu.ru  
<https://orcid.org/0009-0002-6475-5731>

Кириллов Юрий Александрович – д-р мед. наук, профессор, врач-патологоанатом Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка»; youri\_kirillov@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-3555-0902>  
 SPIN 6514-5577

#### Список литературы / References

1. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://covid19.who.int/>. - 19.07.2024  
 World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) [Internet]. World Health Organization. 2023. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/maternal-mortality>. - 2023. World Health Organization. Maternal Mortality [Internet]. World Health Organization. World Health Organization: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/maternal-mortality>
3. Glynn SM, Yang YJ, Thomas C, Friedlander RL, Cagino KA, Matthews KC, et al. SARS-CoV-2 and Placental Pathology. *American Journal of Surgical Pathology*. 2021 Jul 26;46(1):51–7. doi: 10.1097/PAS.0000000000001772
4. Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N, et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Modern Pathology*. 2020 Nov 1;33(11):2092–103. doi: 10.1038/s41379-020-0639-4
5. Schwartz DA, Baldewijns M, Benachi A, Bugatti M, Bulfamante G, Cheng K, et al. Hofbauer Cells and COVID-19 in Pregnancy. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2021 Nov 1;145(11):1328–40. doi: 10.5858/arpa.2021-0296-SA
6. Watkins JC, Torous VF, Roberts DJ. Defining Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Placentitis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2021 Aug 2;145(11):1341–9. doi: 10.5858/arpa.2021-0246-SA

#### Information about the authors

✉ Vladimir E. Rodionov – pathologist of Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; ul. Sosenskii Stan, 8, Kommunarka, Moscow, 142770, Russia; rodionovforever@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-0842-4169>  
 SPIN 3053-4683

Ashot M. Avdalyan – Doct. Sci. (Med.), Head of the Pathological Anatomy Department of Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka";  
<https://orcid.org/0000-0002-2229-1713>  
 SPIN 9890-8817

Andrei I. Nichiporov – employee of Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; andrei.ni4iporov@yandex.ru  
<https://orcid.org/0009-0006-6895-5278>  
 SPIN 6774-0532

Vladimir I. Kukushkin – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher at the Laboratory of Nonequilibrium Electronic Processes Institute of Solid State Physics of RAS;  
<https://orcid.org/0009-0001-6731-9508>  
 SPIN 7739-2010

Igor' A. Chernov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine of Tyumen State Medical University; Chernov@tyumsmu.ru  
<https://orcid.org/0009-0002-6475-5731>

Yurii A. Kirillov – Doct. Sci. (Med.), Professor, pathologist of Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; youri\_kirillov@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-3555-0902>  
 SPIN 6514-5577