

**А. В. Смирнов**<sup>1,3</sup>, **А. Э. Поплавский**<sup>2</sup>, **Н. В. Чернышев**<sup>2</sup>,  
**Н. Г. Паньшин**<sup>1</sup>, **О. В. Чернецкий**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Россия,  
кафедра патологической анатомии, кафедра хирургических болезней № 2 ИНМФО;

<sup>2</sup> Волгоградское областное патологоанатомическое бюро, Россия;

<sup>3</sup> Волгоградский медицинский научный центр, Россия,  
лаборатория патоморфологии

## **К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОСТИ ПРОНИКНОВЕНИЯ SARS-COV-2 ЧЕРЕЗ ГЕМАТОПЛАЦЕНТАРНЫЙ БАРЬЕР (КЛИНИКО-ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

УДК 616-091.5

---

Проанализирован случай посмертного патологоанатомического исследования плода при диагностированном заболевании COVID-19 во время беременности. Заболеваемость COVID-19 повышает риск патологии беременности и неблагоприятного исхода вследствие изменений как в организме матери, так и в организме плода на протяжении гестации. Обнаруженные в нашем исследовании наличие РНК SARS-nCoV-2 в материале плаценты и легкого, а также выраженные морфологические изменения в легких, печени плода и в плаценте, свидетельствуют о проникновении данного вируса через гематоплацентарный барьер, что осложняет течение беременности и требует разработки новых подходов к ведению данной категории пациентов.

***Ключевые слова:** SARS-COV-2, COVID-19,  
посмертное патологоанатомическое исследование, плод, плацента.*

---

**A. V. Smirnov, A. E. Poplavsky, N. V. Chernyshev, N. G. Panshin, O. V. Chernetsky**

## **ON THE POSSIBILITY OF PENETRATION OF SARS-COV-2 THROUGH THE HEMATOPLACENTAL BARRIER (CLINICAL AND PATHOANATOMICAL STUDY)**

---

A case from the pathological practice of postmortem examination of the fetus with diagnosed COVID-19 disease during pregnancy was analyzed. The incidence of COVID-19 increases the risk of pregnancy pathology and poor outcomes due to changes in both maternal and fetal organisms during gestation. The presence of SARS-nCoV-2 RNA, which is found in the placenta and lung, as well as pronounced morphological changes in fetal lungs, liver and in the placenta, indicate the penetration of this virus through the blood-placental barrier. This condition complicates the course of pregnancy and requires the development of new approaches to managing this category of patients.

***Key words:** SARS-COV-2, COVID-19, postmortem examination, fetus, placenta.*

---

В декабре 2019 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о четырех случаях пневмонии неизвестной этиологии в городе Ухане (провинция Хубэй) Китайской Народной Республики. С тех пор новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2), быстро распространилась по всему миру. 11 марта 2020 г. ВОЗ определила вспышку как пандемия. Многие страны ввели ограничения свободы передвижения и ограничения плановой медицинской помощи, чтобы сосредоточить ресурсы на оказании помощи пациентам с COVID-19. Беременные женщины подвергаются большому риску возникновения осложнений и более тяжелому течению заболевания новой коронавирусной инфекции,

включая тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС, SARS) и ближневосточный респираторный синдром (БВРС, MERS).

Данная категория пациентов была определена как уязвимая группа, которой было рекомендовано принять дополнительные меры предосторожности по мере развития пандемии COVID-19 [2, 3]. Иммунная система во время беременности адаптируется для обеспечения роста (плода), что приводит к измененному иммунному ответу на инфекции [7].

SARS-CoV-2 передается респираторным путем, прямым контактом с зараженными предметами, близким контактом человека с человеком. Проникает в организм через носовые пути и поражает легочные клетки через рецепторный ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2),

используя трансмембранную сериновую протеазу 2 (TMPRSS2) для праймирования S-белка. Клетки, в которых ACE-2 и TMPRSS2 колокализированы, вероятно, наиболее восприимчивы к проникновению SARS-CoV-2. Заражение SARS-CoV-2 сопровождается репликацией и высвобождением вируса, вызывая пироптоз (опосредованную воспалением запрограммированную гибель клеток, происходящую в ответ на патологический стимул) клетки-хозяина. Это высвобождает молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP), включая АТФ и нуклеиновые кислоты, которые запускают воспалительную реакцию соседних клеток. Этот провоспалительный ответ включает выработку IL-6, хемокина C-X-C мотива 10 (CXCL10) и интерферонов типа 1, которые действуют как хемоаттрактанты для моноцитов, макрофагов и Т-клеток к месту инфекции. Данный цикл может привести к чрезмерному воспалению и нарушению целостности легкого, что приводит к заражению другими бактериями.

Воспаление, вызванное SARS-CoV-2, также может привести к «цитокиновому шторму», и в последующем к полиорганной недостаточности. Считается, что это чрезмерное воспаление является причиной тяжелой формы COVID-19 и сочетается с высокой заболеваемостью и смертностью. Среди пациентов с легкой формой COVID-19 иммунная система адекватно реагирует на вирусную инфекцию.

Воспаление, вызванное проникновением вируса, притягивает Т-хелперы (Th1 CD4<sup>+</sup>), которые могут уничтожить инфицированные клетки до того, как произойдет дальнейшее распространение и репликация вируса.

Далее вирус блокируется нейтрализующими антителами, а макрофаги уничтожают нейтрализованные вирусы и апоптотические клетки путем фагоцитоза [14].

В дополнение к системным иммунологическим изменениям при беременности, которые потенциально могут оказать влияние на функцию легких, также присутствуют морфологические изменения в дыхательной системе.

Физиологические изменения формы грудной клетки и подъема диафрагмы вызывают изменения в дыхательной функции. Несмотря на увеличение приливного объема на 30–40 %, уменьшение объема грудной клетки приводит к снижению функциональной остаточной емкости, объемов конечного выдоха и остаточных объемов в ранние сроки беременности. Снижение общей емкости легких и неспособность очищать выделения могут сделать беременных женщин более восприимчивыми к респираторным инфекциям [6, 12].

COVID-19 ассоциируется с высокой частотой тромбозомболических осложнений. Это связано с активацией путей свертывания крови и прогрессированием диссеминированной сосудистой коагулопатии (ДВС-синдром) и фибринолиза с последующей динамической гиперкоагуляцией, возникающей наряду с тромбоцитопенией [4].

Смертность при COVID-19 в основном обусловлена острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Новые данные свидетельствуют о том, что дисфункция легочных эндотелиальных клеток играет важную роль в возникновении и прогрессировании ОРДС. При ОРДС эндотелиальный барьер повреждается, что приводит к отеку тканей, чрезмерному воспалению и гиперкоагуляции. Факторы риска серьезных осложнений при COVID-19 (возраст, ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания) также связаны с дисфункцией эндотелиальных клеток [1].

Кроме того, преэклампсия связана со значительными осложнениями у матери (инсульт, остановка сердца, почечная недостаточность, печеночная недостаточность) и плода (ограничение внутриутробного роста, преждевременные роды, мертворождение).

Женщины с преэклампсией имеют недостаточное снижение сосудистого сопротивления в середине и на поздних сроках беременности и связанную с этим дисфункцию эндотелиальных клеток [8].

Роль плацентарного барьера при инфицировании плода SARS-CoV-2 в настоящее время мало изучена. Хотя может иметь место вертикальная передача, механизмы, лежащие в основе этого типа передачи, пока не определены.

Ряд потенциальных механизмов может быть вовлечен в вертикальную передачу вирусов, включая прямое повреждение ворсинчатого дерева с разрывами защитного слоя синцитиотрофобласта; распространение от инфицированного вирусом материнского эндотелия к экстравиллярному трофобласту; движение инфицированных материнских иммунных клеток через синцитиотрофобласт или парацеллюлярный, или трансклеточный транспорт в капилляры плода; и/или восходящую инфекцию из влагалища [5].

Механизмы вирусной инвазии плаценты до сих пор четко не определены. В легких SARS-CoV-2 использует рецептор ACE2 для проникновения в клетки, а сериновая протеаза TMPRSS2 участвует в расщеплении спайкового гликопротеина для слияния. ACE2 экспрессируется в децидуальных стромальных и перивас-

кулярных клетках в первом триместре, а также в ворсинчатых цитотрофобластах и синцитиотрофобластах на поздних сроках гестации. Был обнаружен низкий уровень экспрессии ACE2 в популяциях плацентарных и децидуальных клеток, экспрессия ACE2 и коэкспрессию TMPRSS2 в трофобласте [15, 13].

Возможности потенциального проникновения SARS-Cov-2 через гемато-плацентарный барьер и инфицирование плодов и новорожденных обсуждаются в научной литературе, не представлено описание случаев исследования аутопсийного материала плодов, инфицированных SARS-Cov-2.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести анализ случая посмертного патологоанатомического исследования плода и плаценты при диагностированном заболевании COVID-19 во время беременности.

## МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализирован случай посмертного патологоанатомического исследования плода и плаценты при диагностированном заболевании COVID-19 во время беременности с антенатальной гибелью плода и подтвержденным ПЦП наличием РНК SARS-Cov-2 в тканях плода. Проведено патологоанатомическое исследование плода, операционного материалов плаценты, микропрепаратов лёгких, сердца, головного мозга плода, окрашенных по стандартной методике гематоксилином и эозином.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка в возрасте 40 лет остро заболела, когда появились жалобы на слабость, потерю обоняния, сухой кашель, повышение температуры тела до 37,6 °С, через 4 дня – до 38 °С.

На четвертые сутки после начала заболевания вызывала участкового терапевта на дом, после осмотра была госпитализирована в Родильный дом (сортировочный госпиталь). При обследовании на КТ органов грудной клетки выявлены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии с вероятностью COVID-19, поражение легочной паренхимы 20 %. Мазок из полости носа и ротоглотки – положительный результат. Был поставлен диагноз: Вероятная коронавирусная инфекция COVID-19, среднетяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, средней тяжести. ДН1. Беременность 26 недель.

При сборе эпидемиологического анамнеза был выявлен контакт с мужем, который заболел

неделей ранее и к врачам за помощью не обращался. При сборе гинекологического анамнеза определили, что данная беременность пятая, желанная. Данная беременность протекала без осложнений, на учет встала в сроке 11 недель, регулярно наблюдалась в женской консультации по месту жительства, обследована.

На приеме в ЖК была за 2 дня до госпитализации, жалоб не предъявляла, о болящем супруге не упоминала.

На 6-е сутки после заболевания переведена для продолжения лечения в клиническую больницу.

На 10-е сутки после заболевания состояние пациентки оставалось тяжелое, в связи с очередным повышением температуры до 39 °С переведена в реанимационное отделение.

На 13-е сутки после заболевания на фоне динамического наблюдения в реанимационном отделении отмечалась отрицательная динамика в виде снижения сатурации крови до 92 %, появления тенденции к гипотонии, потребовавшей введения раствора допамина, интенсификации режима высокопоточной кислородотерапии. При исследовании газов артериальной крови  $PaO_2$  – 57 мм рт. ст.,  $PaCO_2$  – 37 мм рт. ст.

В этот же день реанимационной бригадой СМП доставлена в родильный дом. В связи с отрицательной динамикой, развитием тяжелой дыхательной недостаточности (ДН III), некорректируемой терапевтическими методами, развившейся вследствие заболевания легких, антенатальной гибелью плода, консилиумом с привлечением областных специалистов принято решение о проведении экстренного оперативного родоразрешения.

Пациентка переведена на ИВЛ. Проведена лапаротомия, кесарево сечение в нижнем сегменте матки, извлечен мертвый плод женского пола массой 780 г. При проведении патологоанатомического исследования плода обнаружено, что головной мозг полностью выполняет полость черепа, масса – 88,2 г; полушария симметричны, борозды сужены, извилины сглажены; вещество мозга после извлечения из полости черепа форму удерживает плохо, на разрезе граница между серым и белым веществом не определяется, желудочки – эпендима их гладкая, блестящая.

В легких воздушность равномерно снижена по всем отделам, легкие имели тестоватую консистенцию; плевральные листки – гладкие, влажные, под висцеральной плеврой множественные мелкоочаговые кровоизлияния; ткань легкого на разрезе – темно-красного цвета; патологические образования – не выявлены;

фрагменты лёгочной ткани, взятые из разных сегментов обоих лёгких, тонут при погружении в воду; состояние поперечных срезов: сосудов – тонкие, эластичные; бронхов – эластичные, в просвете – мутная слизь; прикорневые и паратрахеальные лимфатические узлы мелкие, практически не пальпируются.

Размеры сердца составили  $3,0 \times 2,5 \times 1,0$  см, масса – 4,6 г; эпикард и перикард – гладкий, блестящий, по передней и задней поверхности эпикарда визуализируются множественные кровоизлияния; консистенция сердечной мышцы – мягкоэластическая; кровенаполнение полостей сердца – тёмная, жидкая кровь; проходимость предсердно-желудочковых отверстий – визуально не нарушена, правое предсердие расширено; толщина стенки желудочка: левого – 0,2 см, правого – 0,2 см, толщина межжелудочковой перегородки – 0,2 см; эндокард гладкий, блестящий; миокард тёмно-красного цвета на разрезе; клапаны сердца – створки тонкие, прозрачные, подвижные; овальное окно диаметром 0,5 см; венечные артерии отходят от аорты в типичном месте, интима гладкая, блестящая; аорта проходима на всем протяжении, интима цвета слоновой кости, диаметр артериального протока – 0,3 см; лёгочная артерия проходима на всем протяжении, в просвете – жидкая кровь, крупные вены содержат жидкую кровь темно-вишнёвой окраски.

Печень размерами  $8,0 \times 5,0 \times 4,5 \times 3,0$  см, массой 34,7 г; форма органа клиновидная, края сглажены; консистенция дряблая, окраска равномерная, тёмно-красного цвета, капсула тонкая, гладкая, целостность легко нарушается при

незначительном механическом воздействии. Ткань печени на разрезе красно-коричневого цвета, рисунок смазан.

### Результаты гистологического исследования плода

В головном мозге отмечаются явления периваскулярного и перичеллюлярного отека, эритроцитарные стазы в сосудах микроциркуляторного русла.

В легких наблюдаются явления первичного ателектаза, в просвете альвеолярных ходов, бронхиол десквамированные клетки эпителия и большое количество содержимого – околоплодных вод, единичные лейкоциты. Отмечаются очаговое полнокровие и кровоизлияния, сладжирование эритроцитов (рис. 1). При вирусологическом исследовании аутопсийного материала легких методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией «Вектор-ПЦРРВ-2019-nCoV-RG» – обнаружена РНК коронавируса SARS-nCoV-2 в левом легком.

В сердце отмечается ишемическая извитость мышечных волокон, фрагментация кардиомиоцитов, эритроцитарные стазы в сосудах микроциркуляторного русла, мелкоочаговые периваскулярные кровоизлияния.

В печени наблюдается резко выраженное полнокровие с расширением центральных вен и синусоидных капилляров, в которых отмечаются эритроцитарные стазы, сладжирование эритроцитов, признаки повреждения эндотелия, очаговые кровоизлияния (рис. 2). В гепатоцитах отмечаются умеренно выраженные дистрофические изменения.

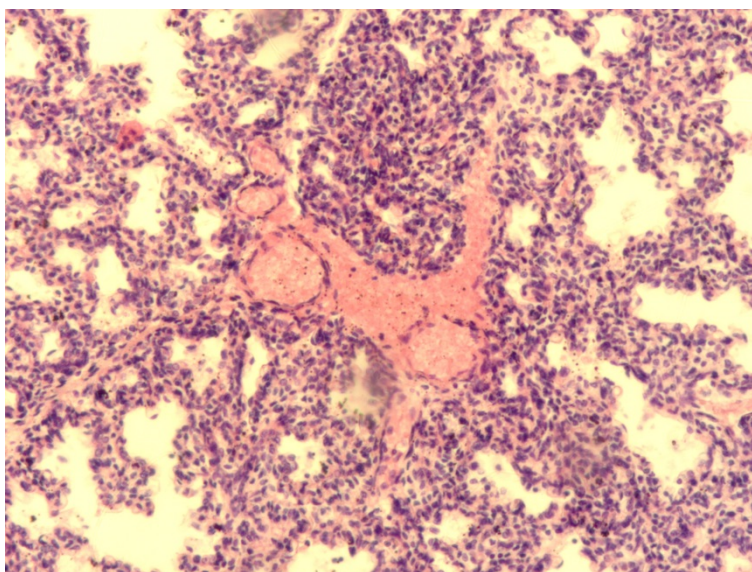
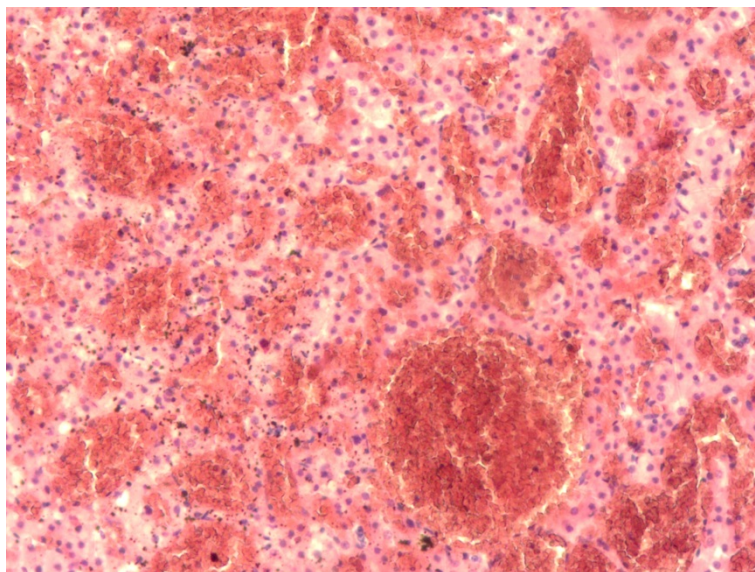


Рис. 1. Патогистологические изменения в легком умершего плода. Очаговое полнокровие и кровоизлияния, сладжирование эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 100$

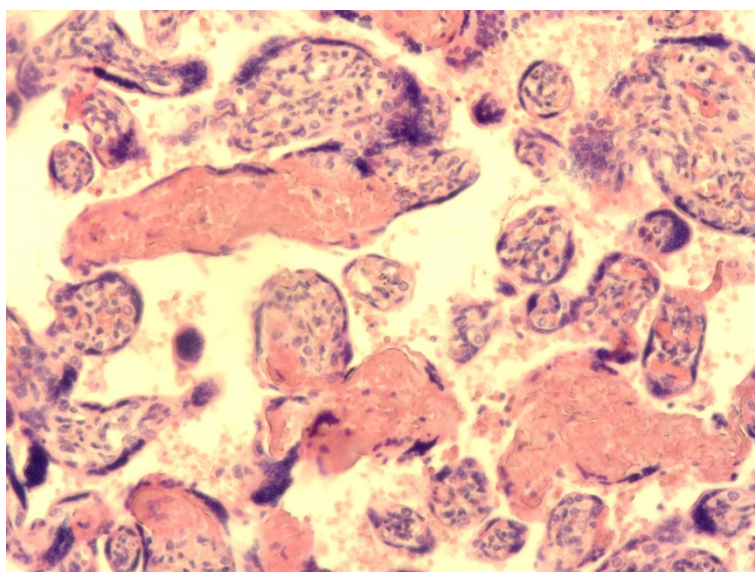


*Рис. 2. Патогистологические изменения в печени умершего плода. Резко выраженное венозное полнокровие. Расширение центральной вены и синусоидных капилляров с полнокровием и очаговыми кровоизлияниями, сладжирование эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 100$*

При исследовании плаценты определены размеры:  $13,0 \times 11,0 \times 1,5$  см, масса плаценты – 178,3 г, ППК – 0,23, МПИ – 4,38 (норма для гестационного срока 26 недель: масса – 210–250 г, ППК – 0,31–0,26, МПИ – 3,57–3,48); хориальная пластина тусклая, серо-синюшного цвета; сосуды амниотической поверхности с неравномерно сниженным кровенаполнением, запустевшие; базальная пластина рельефная, дольчатость сглажена; плацентарная ткань губчатой консистенции, на разрезе тёмно-красного цвета.

Плодные оболочки и пуповина: оболочки амниона тонкие, блестящие, серо-синюшной

окраски; пуповина: прикрепление парацентрального, размеры –  $30,0 \times 1,0$  см, с единичным ложным узлом. При микроскопическом исследовании отмечается, что в структуре плаценты преобладают промежуточные зрелые ворсины. Отмечается умеренный отек ворсин и неравномерное кровенаполнение, признаки повреждения эндотелия капилляров ворсин, очаговые диапедезные кровоизлияния (рис. 3), очаговое выпадение фибрина, дистрофические изменения в трофобласте, увеличение количества синцитиальных почек, мелкоочаговые кровоизлияния, отек базальной пластинки.



*Рис. 3. Патогистологические изменения в плаценте. Полнокровие ворсин. Синцитиальные почки. Очаговые диапедезные кровоизлияния, сладжирование эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 100$*

Таким образом, обнаружена гипоплазия плаценты, масса которой (без пуповины и оболочки амниона) составила 178,3 г, хроническая плацентарная недостаточность с острой декомпенсацией маточно-плацентарного кровообращения, гематогенное инфицирование последа, что установлено на основании вирусологического исследования аутопсийного материала методом ПЦР с гибридно-флуоресцентной детекцией «Вектор-ПЦРРВ-2019-nCoV-RG», обнаружена РНК коронавируса SARS-nCoV-2 в плаценте.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженные нами выраженные морфологические изменения в легких, печени плода и в плаценте, наличие РНК SARS-nCoV-2 в материале плаценты и легкого плода, а также данные о наличии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у матери, подтвержденной наличием вирусной РНК, определенной методом ПЦР, свидетельствуют о проникновении данного вируса через гематоплацентарный барьер. Учитывая, что вирусная РНК SARS-Cov-2 также была обнаружена в амниотической жидкости при тяжелых формах COVID-19 матери [9], можно предположить, что SARS-Cov-2 способен преодолевать гисто-гематические барьеры, распространяясь из организма матери через плаценту в органы и ткани плода. Учитывая тропность указанного вируса к эндотелиоцитам сосудов сердца, почек, кишечника, респираторным эпителиоцитам (альвеолоцитам), клеткам иммунной системы, эпителиоцитам кишечника, клеткам других тканей взрослого [10, 11], наличие вируса в фетальных тканях, в частности в легком, доказывает способность SARS-Cov-2 поражать клетки легочной ткани в пренатальном периоде онтогенеза.

Несмотря на то, что результаты представленного исследования демонстрируют возможность проникновения SARS-nCoV-2 через гемато-плацентарный барьер, а также наличие признаков повреждения эндотелия кровеносных капилляров ворсин хориона, печени и легких плода, очаговых диапедезных кровоизлияний, требуется дальнейшее изучение механизмов повреждения эндотелия и других компонентов гисто-гематических барьеров, частоты инфицирования плодов у беременных с COVID-19.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Патоморфологические особенности поражения органов при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-COV-2. – Текст : непосредственный / Ю. Г. Пархоменко [и др.] // Волгоградский

научно-медицинский журнал. – 2020. – № 2. – С. 52 – 57.

2. **Cheng, V. C.** Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. – Direct text / V. C. Cheng // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2020. – Vol. 41. – P. 493 – 498.
3. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. – Direct text / Q. Li [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 1199 – 1207.
4. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. – Direct text / H. L. Ji [et al.] // *Physiol Rev.* – 2020. – Vol. 100. – P. 1065 – 1075.
5. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. – Direct text / L. C. Poon [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2020. – Vol. 149. – P. 273 – 286.
6. **Goodnight, W. H.** Pneumonia in pregnancy. – Direct text / W. H. Goodnight, D. E. Soper // *Care Med.* – 2005. – Vol. 33. – P. 390 – 397.
7. Mechanisms of maternal immune tolerance during pregnancy In: *Recent Advances in Research on the Human Placenta* / E. John [et al.] // London: InTech, 2012. – 242 p. – Direct text.
8. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications / G. J. Burton [et al.]. – Direct text // *BMJ.* – 2019. – Vol. 366. – P. 381–394.
9. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. – Direct text / M. Zamaniyan [et al.] // *Prenat Diagn.* – 2020. – Vol. 40. – P. 1759 – 1761.
10. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. – Direct text / A. N. Duarte-Neto [et al.] // *Histopathology.* – 2020. – Vol. 77 (2). – P. 186 – 197.
11. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. – Direct text / P. K. Datta [et al.] // *Theranostics.* – 2020. – Vol. 10 (16). – P. 7448 – 7464.
12. Single-cell RNA expression profiling of ACE2 and AXL in the human maternal – Fetal interface. – Direct text / Q. L. Zheng [et al.] // *Reprod Dev Med.* – 2020. – Vol. 4. – P. 167 – 183.
13. The role of Toll-like receptors in pregnancy. – Direct text / E. Amirchaghmaghi [et al.] // *Int J Fertil Steril.* – 2020. – Vol. 7. – P. 147 – 154.
14. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. – Direct text / M. Z. Tay [et al.] // *Nat Rev Immunol.* – 2020. – Vol. 20. – P. 363 – 374.
15. **Weatherbee, B. A. T.** Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and the protease TMPRSS2 suggests susceptibility of the human embryo in the first trimester. – Direct text / B. A. T. Weatherbee, D. M. Glover, M. Zernicka-Goetz // *Open Biol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 2162 – 2181.