

УДК 618.3:616.988:618.36-008.6+616-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.9

**Т. К. Знаменська¹, Т. Д. Задорожна¹,
О. О. Мельник², Ю. М. Бондаренко¹,
Ю. В. Марушко³**

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства
НАМН України»¹ (м. Київ, Україна),
Донецький національний медичний університет²
(м. Кропивницький, Україна),
Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця³ (м. Київ, Україна)

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНЕ ЗІСТАВЛЕННЯ ЗМІН У СИСТЕМІ «МАТИ-ПЛАЦЕНТА- ПЛІД-НОВОНАРОДЖЕНИЙ» ПІД ВПЛИВОМ COVID-19 ПРОТЯГОМ ВАГІТНОСТІ

Резюме

COVID-19 є глобальною медико-соціальною проблемою лікарів різних спеціальностей. SARS-COV-2 інфекція може впливати на перебіг вагітності у жінок, пренатальний стан плода та адаптацію новонародженої дитини після народження. Специфічний симптомокомплекс проявів під впливом дії вірусу SARS-COV-2 на організм вагітної, призводить до значних змін плацентарного кровообігу та порушує послідовний розвиток плода та адаптацію новонародженого.

Мета дослідження: Проведення клініко-морфологічного дослідження змін у системі «мати-плацента-плід-новонароджений» у матерів, що перенесли COVID-19 під час вагітності.

Результати та їх обговорення: Ретроспективно-проспективне дослідження проводилося на базі ДУ протягом 2021-2023 рр. ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Всього в дослідженні взяли участь 141 вагітна жінка: основну групу склали 116 вагітних, які перехворіли на COVID-19 в залежності від триместру вагітності (група I-III), контрольна група складала 25 здорових жінок. Проведено морфологічне дослідження їхніх плацент та новонароджених відповідно до біоетичних вимог Гельсінської декларації. Всі жінки основної групи мали певні проблеми під час вагітності та формували відповідні фактори ризику для народження їхніх немовлят. У плацентах жінок з перенесенням COVID-19, переважно в I та III триместрах вагітності, діагностовано ознаки плацентарної дисфункції, передчасного дозрівання з гіпо/гіперплазією, петрифікацією, деструкцією судин та тромбозом. Порушення постнатальної адаптації було встановлено у дітей, переважно в I та III основних груп, при $p = 0,018$. Діти цих груп частіше народжувались в середньо-тяжкій та тяжкій асфіксії, $p = 0,011$; респіраторні порушення мали в 2,4 рази частіше діти III групи та потребували інтенсивної терапії, $p = 0,015$. Постгіпоксична кардіопатія діагностована у кожній з 3 дитини з цих груп, $p = 0,016$. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, $p = 0,005$, СЕК та ВШК за даними нейросонографії у 2,8 рази та 1,9 рази частіше виявлялися у новонароджених I та III груп. Були виявлені запальні зміни внутрішніх органів у дітей основної групи.

Висновок: Результати проведених досліджень свідчать про необхідність вивчення механізму передачі інфекції від матері до дитини, змін фето-плацентарного бар'єру та характерних порушень перебігу неонатального періоду у дітей від матерів, що перехворіли на COVID-19.

Ключові слова: COVID-19; система «мати-плацента-плід-новонароджений»; діти; SARS-COV-2 інфекція; фето-плацентарний бар'єр; порушення; морфологічне дослідження.

Вступ.

COVID-19 є глобальною медико-соціальною проблемою, його поширеність зростає у всьому світі. SARS-COV-2 призводить до пошкодження внутрішніх органів та формування мультисистемного запального синдрому з ураженням органів і систем людини [1]. За даними літератури, він може впливати на перебіг вагітності у жінок, пренатальний стан плода та постнатальну адаптацію новонародженої дитини [2].

Окремі літературні дані свідчать про негативний вплив перенесеного COVID-19 у жінок під час вагітності на стан фето-плацентарного кровообігу в плода та новонародженої дитини постнатально [3,4,14]. Відомо, що зміни плаценти матерів, які перенесли COVID-19 під час вагітності, сприяють розвитку гіпоксії, ендотеліальної дисфункції та забезпечують гіперергічний характер імунних реакцій. Цей специфічний симптомокомплекс призводить до значних змін плацентарного кровообігу та порушує послідовний розвиток плода [3,5,6,7,14].

Плацента – стратегічно важливий орган під час вагітності, виконує бар'єрну, імунну, обмінну, трофічну

та дихальну функції, є есенціальним джерелом розвитку та росту дитини. Вірус SARS-CoV-2 може безпосередньо інфікувати клітини плаценти через рецептори ACE2, які експресуються у синцитіотрофобласті, та спричиняє його дегенерацію, зменшуючи товщину плацентарного бар'єру, сприяє проникненню вірусу та токсичних метаболітів до тканин плода. Морфологічні зміни плаценти у жінок із COVID-19 включають судинні, запальні, структурні та функціональні порушення [8,9,10,11]. Водночас, ці зміни впливають на розвиток плода, можуть призводити до затримки внутрішньоутробного розвитку, передчасних пологів чи, у найбільш критичних випадках, до загибелі плода при її дисфункції. Плацента жінок, інфікованих COVID-19, нерідко має аномально велику масу, що пов'язано з компенсаторними механізмами у відповідь на гіпоксію плода [12-17]. Під час гістологічного аналізу часто виявляються вогнища інфаркту та кальцифікатів як результату локальних тромбозів і ішемії тканин плаценти. Фібринові відкладення та мікроінфаркти порушують нормальну функцію плаценти з формуванням ділянок

некрозу та гіперперфузії плаценти. Це зменшує кількість функціональних ворсин та порушує обмінну і трофічну функції [18-22]. На даний час патофізіологічні механізми внутрішньоутробного програмування порушень в системі «мати-плацента-плід-новонароджений» ще остаточно не з'ясовані та потребують уточнення.

Доведено, що ризик неонатальної SARS-COV-2 інфекції в результаті перинатальної/постнатальної передачі невеликий при дотриманні рекомендованих запобіжних заходів, але медична допомога дитині при реалізації інфікування дотепер є проблемним питанням [23]. За даними літератури, перебіг неонатального періоду у дітей від матерів, інфікованих COVID-19, в більшості випадків буває легким або безсимптомним [24,25]. Однак, побоювання з приводу швидкого погіршення дихання внаслідок ураження дихальної системи при субклінічному перебігу захворювання, в окремих випадках і обмежених варіантах лікування означають, що новонароджені від матерів, інфікованих COVID-19, класифікуються як «група ризику» [26]. У той же час, інфіковані новонароджені без симптомів або з легкими клінічними проявами можуть зберігати гіпоксемию протягом різного періоду та бути мовчазними носіями вірусу в епітелії дихальних шляхів з тривалим безсимптомним виділенням вірусу [23,27].

Таким чином, усі наявні дані щодо патогенезу розповсюдження вірусу у жінок під час вагітності, формування порушень фето-плацентарного бар'єру, впливу вірусного навантаження на внутрішньоутробний розвиток плода, клінічних особливостей перебігу неонатального періоду у дітей від матерів, що перехворіли на COVID-19, чітко не визначені. Все це потребує ретельного вивчення та об'єктивного клінічного дослідження.

Мета. Провести клініко-морфологічне зіставлення змін у системі «мати-плацента-плід-новонароджений» у матерів, що перенесли COVID-19 під час вагітності.

Матеріали та методи дослідження

Ретроспективно-проспективне дослідження проводилося на базі ДУ протягом 2021-2023 рр. ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», на даний час – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ. Всього взяли участь 141 жінка, які перехворіли на COVID-19 під час вагітності, проведено морфологічне дослідження їхніх плацент, далі були обстежені їх новонароджені діти. Усі учасниці були проінформовані та надали письмову згоду на участь у дослідженні та обробку персональних даних. Протокол дослідження узгоджено і підтримано керівництвом закладу та оформлено відповідно до вимог Гельсінської декларації.

До основної групи увійшло 116 жінок, яку додатково розподілили у залежності від часу захворювання на COVID-19 під час вагітності, та їх доношені новонароджені діти: I група – 30 жінок (30 дітей), що перехворіли на COVID-19 від 1 до 13 тижня вагітності; II група – 43 вагітні (43 новонароджених), що хворіли в термінах з 14-27 тижня вагітності; III група – 43 вагітні (43 немовляти), що захворіли на COVID-19 на 28-42 тижнях вагітності. Контрольна група – 25 здорових матерів, які не хворіли на COVID-19 протягом вагітності. Вік

пацієнток становив від 18 до 41 років. Всі вагітні мали одноплідну вагітність у терміні 38-41 тиждень. Під час вагітності всім пацієнткам проводили ультразвуковий моніторинг апаратами Canon i600 та Philips HD11XE.

Для визначення гістопатологічних особливостей та закономірностей уражень плаценти (плацентарної дисфункції) було проведено гістологічне та імуногістохімічне дослідження 60 плацент жінок з урахуванням новітньої класифікації уражень плаценти Amsterdam (2015-16 р.), та сертифікату плаценти (авторське право 2015-2016 р.) на основі протоколу плаценти (затвердженого наказом МОЗ України від 19.08.2004 р. № 417). Морфо-гістологічне дослідження плацент проводилося згідно триместрам, в якому хворіли на COVID-19 під час вагітності, у порівнянні з групою контролю (на COVID-19 не хворіли, здорові): I гр. – 15, II гр. – 20, III гр. – 20 спостережень, контрольна група – 5.

Морфологічне дослідження плаценти проводили відповідно з урахуванням новітньої класифікації уражень плаценти (Amsterdam, 2015), та сертифіката плаценти (авторське право 2016) на основі протоколу плаценти (затвердженого наказом МОЗ України від 19.08.2004 № 417). Після макроскопічного дослідження зразки плацентарної тканини вирізали з парацентральної зони плацентарного диска та фіксували в 10% нейтральному формаліні. Морфологічний аналіз досліджуваних плацент проводили на підставі даних «Сертифіката плаценти» та «Протоколу плаценти». Гістологічне дослідження проводили на парафінових зрізах, забарвлених гематоксиліном та еозином. Кількість синцитіальних вузлів і міжворсинчастих містків оцінювали в термінальних і незрілих проміжних ворсинках у 10 полях зору мікроскопа за збільшення $\times 200$. Для аналізу даних використовували достовірний статистичний метод.

Обробка отриманих даних проведена за допомогою варіаційної статистики програм EZR v. 1.54, MedStat, застосовані параметричні та непараметричні методи в залежності від типу розподілу матеріалу дослідження. При розподілі кількісних показників первинна статистична обробка включала обчислення середнього арифметичного значення кожного з показників (M) та похибки середньої арифметичної (m) при нормальному розподілі. Визначене медіанне значення (Me), міжквартильний інтервал (QI – QIII), при розподілі вибірки відмінної від нормального розподілу, Me (QI – QIII). Для якісних показників визначена частота порушень, абсолютна кількість, %, при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті проведеного аналізу доведена відмінність між групами та групами по ускладненням перебігу вагітності. При оцінці анамнезу матерів з'ясовано поступове зростання частоти реалізації ускладнень вагітності у залежності від термінів інфікування коронавірусною інфекцією жінок основної групи у порівнянні з групою контролю -відповідно I гр. – 73,0%, II гр. – 88,0%, III гр. – 90,0%, у той час як у групі контролю – 32,0%, при $p < 0,001$. Саме при інфікуванні жінок в 3-му триместрі вагітності відзначалася найбільша частота реалізації ускладнень перебігу вагітності.

При аналізі ante-, перинатальних факторів між основною та контрольною групами встановлена статистично значуща відмінність щодо тривалості безводного періоду (> 12 годин) у жінок. Саме у III групі вагітних, які захворіли на COVID-19 у 3 триместрі, в 1,5 рази частіше діагностувався безводний проміжок > 12 годин, ніж на ранніх термінах вагітності, що значно підвищувало ризик інфікування плоду в перинатальному періоді. Частота бактеріального вагінозу в I групі жінок була в 4,7 разів вище за групи контролю, у II групі – в 5,8, у III групі – в 4,3 рази вище, ніж в групі контролю. Тобто ризик внутрішньоутробного інфікування плодів підвищувався у випадках захворювання жінок на коронавірусну інфекцію в 1 та 2 триместрах вагітності. При аналізі характеристик навколоплідних вод (багатоводдя/маловоддя) не було визначено відмінності між групами, $p = 0,203$. Їх кількість в I та II групах була однаковою та становила по 23%, що у 5 разів більше, ніж в групі контролю, а у III групі – у 4,6 разів порівняно з групою контролю. Серед впливових факторів ризику зазначено забруднення навколоплідних вод – у групах I і II відповідно 7% та 25,6%, у III групі жінок показник був значно більшим і становив 32,6%, що в 1,3 разів вище, ніж при діагностиці COVID-19 у вагітних 1 та 2 триместрах, $p = 0,019$. Істміко-цервікальну недостатність було діагностовано у всіх жінок основної групи, $p = 0,204$.

У групі контролю всі вагітності перебігали без значної патології чи раннім розкриттям шийки матки, як фактором ризику передчасних пологів. Так, виявлена статистично значуща відмінність між групами по частоті загрози передчасних пологів ($p = 0,005$). Більшість загрозливих станів переривання вагітності встанов-

лено у вагітних жінок, що захворіли на COVID-19 на першому та третьому триместрах вагітності, що становило – 50 та 47% відповідно, та у 42% жінок при захворюванні на COVID-19 під час другого триместру вагітності у порівнянні з 8% вагітних, що були здорові протягом всієї вагітності.

У всіх жінок основної групи діагностувались порушення внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода, не виявлено статистично значуща відмінність між групами, $p = 0,460$. Показники ЗВУР плода були на одному рівні в усіх групах основної групи. У групі контролю всі діти розвивалися згідно терміну гестації.

Отже, найбільш уразливою категорією жінок, що мали більшу частоту реалізації ускладнень перебігу вагітності, були матері, що перенесли коронавірусну інфекцію у 3 триместрі. Саме в них частіше діагностувались ознаки порушень в системі «мати-плід-новонароджений», що значно підвищувало ризик зриву постнатальної адаптації дітей відразу після народження.

Наступним кроком було вивчення морфологічних та морфометричних особливостей плацент жінок основної групи у порівнянні з контролем. Протягом дослідження встановлені морфологічні зміни плацент у матерів основної групи.

Макроскопічно маса плацент основної групи достовірно не відрізнялася, при $p = 0,811$ (Me I = 660 (722,5-790) г, II = 635 (570-720) г, III = 640 (595-700) г). Товщина посліду поступово зменшувалася залежно від тижня вагітності (Me I = 36 (34-39) см, у II = 35 (38-45) см, в III = 34 (40-52) см), при порівнянні з контрольною групою, при $p < 0,001$.

Морфологічні зміни плацент жінок обох груп представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл морфологічних змін плацент основної та контрольної груп, абс. к-ть, %.

Плацента		I група, n=30	II група n=43	III група n=43	Контроль n=25	p
Структурні зміни	0	16 (53,3)	22 (51,2)	15 (34,9)	25 (100)	$< 0,001$
	1	14 (46,7) ⁴	21 (48,8) ⁴	28 (65,1) ⁴	0 (0) ¹²³	
Передчасне дозрівання	0	15 (50)	17 (39,5)	11 (25,6)	24 (96)	$< 0,001$
	1	15 (50) ⁴	26 (60,5) ⁴	32 (74,4) ⁴	1 (4) ¹²³	
Петрифікати	0	17 (56,7)	20 (46,5)	10 (23,3)	13 (52)	0,017
	1	13 (43,3)	23 (53,5)	33 (76,7)	12 (48)	
Гіперплазія	0	24 (80)	34 (79,1)	33 (76,7)	19 (76)	0,978
	1	6 (20)	9 (20,9)	10 (23,3)	6 (24)	
Плацентарна дисфункція	0	19 (63,3)	19 (44,2)	15 (34,9)	25 (100)	0,050
	1	11 (36,7)	24 (55,8)	28 (65,1)	0 (0)	
Гіпоплазія	0	27 (90)	38 (8,4)	40 (93)	23 (92)	$< 0,001$
	1	3 (10) ⁴	5 (11,6) ⁴	3 (7) ⁴	2 (8) ¹²³	
Товщина, Me (QI-QIII)		36 (34-39) ⁴	35 (38-45) ⁴	34 (40-52) ⁴	31 (30-33) ¹²³	$< 0,001$
Маса, Me (QI-QIII)		660 (722-790)	635 (570-720)	640 (595-700)	600 (540-712,5)	0,336

Примітки: порівняння проводилося за критерієм χ^2 -квадрат або Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проводилося за критерієм Мараскуїлло або Данна, відповідно:

¹ – відмінність від пацієнтів Gr1 статистично значуща, $p < 0,05$;

² – відмінність від пацієнтів Gr2 статистично значуща, $p < 0,05$;

³ – відмінність від пацієнтів Gr3 статистично значуща, $p < 0,05$;

⁴ – відмінність від пацієнтів Gr4 статистично значуща, $p < 0,05$.

Ознаки плацентарної дисфункції виявлені тільки в плацентах основної групи жінок, $p=0,050$. Тенденція до збільшення проявів плацентарної дисфункції зберігається в залежності від триместру вагітності в 1,8 разів до моменту пологів (див. табл. 1).

При огляді плодової частини плацент відмічено тромбоз судин плаценти та пуповини, наявність білих інфарктів центрального та/або крайового розташування, а також псевдовузли пуповини, більш виражені у жінок, які перенесли коронавірусне інфікування в ранній період вагітності. Щодо материнської частини плацент, виявлені кальцифікати дифузного поширення, білі інфаркти центрального та крайового розташування, а також тромботичні згустки крові також були більш характерні для жінок, які перенесли COVID-19 в ранній період вагітності.

Передчасне дозрівання плацент у жінок основної групи виявлено частіше, $p<0,001$. У групі контролю тільки в 4% випадків були подібні зміни. Морфологічні ознаки передчасного дозрівання плацент збільшувалися в 1,5 рази з 1 до 3 триместру відповідно в основній групі. У порівнянні з контрольною групою це збільшення було відповідно у 12,5, у 15 та 18 разів відповідно (див. табл. 1).

При морфологічній оцінці досліджуваних плацент встановлена відмінність в структурі плацент між групами I, II, та III в порівнянні з контрольною групою, $p < 0,001$, зі збільшенням їх кількості у 1,4 рази у залежності від триместру вагітності з 1 до 3 триместру відповідно (див. табл. 1).

Кількість ділянок петрифікатів у плацентах основної групи жінок підвищувалася у залежності від триместру вагітності – 43%, 53,5% та 77%, при $p = 0,017$, що в 1,7 рази більше з 1 до 3 триместру відповідно, при цьому в групі контролю майже у половини (48%) випадків були подібні зміни (див. табл. 1).

Гіпоплазія плаценти при вивченні характеристики плаценти на наявність гіпоплазії виявлена відмінність на рівні $p<0,001$. Рівні гіпоплазії плаценти в групі III та в контрольній групі були однаковими та були на рівні 7% та 8% відповідно. Виявлення частоти гіпоплазії плаценти у вагітних основної групи I – у 1,25 раз та у 1,5 рази більше у групі II, ніж у майбутніх матерів в групі контролю.

Здебільшого гістологічно плаценти не були уражені запальним процесом. У плаценті однієї жінки з гіпоплазією виявлено мікровогнища лімфоцитарних інфільтратів у децидуальній оболонці та вогнища незрілих ворсинок (затримка дозрівання ворсинок), мікровогнища екстравільозного трофобласта. У плацентах з гіперплазією (600,0 г) встановлено гістопатологічні зміни у вигляді внутрішніх материнських інфарктів, відкладень фібрину і тромбозу у судинах децидуальної оболонки, а також міжворсинчатих структур. В пуповині у 20% спостережень плацент з COVID-19 відмічене помірний набряк Вартонових драглів, а в децидуальній оболонці – частину судин з повнокров'ям, що спостерігалось при гіперплазії плаценти. Переважно структура плацентарного бар'єру (понад 50%) відповідала терміну гестації 38-40 тижнів вагітності.

Аналіз отриманих даних виявив у понад 60% плацентах жінок, які перенесли COVID-19, у прозорі фетальних мікросудин термінальних та проміжних ворсинок відмічається наявність тромбів, мікротромбів з вираженою експресією тромбоспондина-1 порівняно з групою контролю. Крім того, у частині судин відмічався частковий пристінковий тромбоз.

Паралельно в плацентах жінок, які перенесли коронавірусне інфікування, досліджено ультраструктуру плацентарного бар'єру. Виявлено наявність віріона COVID-19 у структурах синцитіотрофобласта. У мікросудинах відмічено стаз та початок тромбозу в фетальних капілярах на тлі периваскулярного набряку. Діагностовано нерівномірне розширення гладкого ендоплазматичного ретикулуму та зменшення крипт в мітохондріях.

Таким чином, у плацентах жінок з перенесеним COVID-19, переважно на ранніх і пізніх термінах вагітності, діагностовано ознаки плацентарної дисфункції, передчасного дозрівання з гіпо/гіперплазією, петрифікацією, деструкцією судин та тромбозом із позитивною експресією тромбоспондин-1 в материнській частині плаценти.

Загалом порушення постнатальної адаптації було встановлено у дітей основної групи, у той час у групі контролю всі діти були здорові ($p = 0,018$). В обстежених групах найчастіше зрив перебігу раннього неонатального періоду діагностувався в новонароджених, матері яких перехворіли на COVID-19 протягом 1 та 3 триместру вагітності (30% та 27,9% відповідно), тобто кожна 3 дитина з цих груп потребувала перебування у відділенні інтенсивної терапії або постінтенсивного догляду, поглибленого спостереження та лікування. Найменша частота порушень постнатальної адаптації встановлено у новонароджених II групи – 11,6%.

Діти від матерів, хворих на COVID-19 в 1 та 3 триместрах вагітності, частіше народжувалися в стані середньо-тяжкої та тяжкої асфіксії в порівнянні з новонародженими II групи та групою контролю ($p = 0,011$). У дітей від матерів, що хворіли на COVID-19 в 1 та 3 триместрах, порівну в 2 рази частіше діагностувалась гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) у порівнянні зі здоровими новонародженими, при $p = 0,005$.

Частота субепендимальних кіст (СЕК) та внутрішньошлуночкових крововиливів (ВШК) у новонароджених (за даними НСГ) не виявило відмінностей між групами, $p = 0,222$. Причому у новонароджених, матері яких хворіли на COVID-19 в 1 та 3 триместрах, в 2,8 рази та 1,9 рази частіше діагностувалося випадки СЕК та ВШК.

Під час обстеження дітей основної групи у кожній 3 дитини I та III груп на 1-2 добу після народження за даними ЕКГ та ЕХО-КГ діагностована постгіпоксична кардіопатія з ознаками аритмії (тахі/браді), поодиноких екстрасистол, загального зниження вольтажа, скоротливості серця, регургітації на 3-стулковому клапані серця, гіпертрофії шлуночків та міжшлуночкової перетинки. Встановлена статистично значима відмінність частоти кардіопатій у дітей від матерів, що перенесли коронавірусну інфекцію в 3 триместрі, та групою контролю, $p = 0,016$. Випадків ураження серця в контрольній групі не відзначено.

Респіраторні порушення були діагностовані у новонароджених основної групи. Визначена статистично значуща відмінність частоти респіраторних розладів у дітей III групи та групи контролю, при $p = 0,015$. У порівнянні зі здоровими новонародженими у немовлят від матерів, що хворіли на COVID-19 в 1 триместрі – у 2 рази, в 3 триместрі – у 2,4 рази частіше від народження спостерігалися дихальні розлади.

У дітей основної групи діагностувалися внутрішньоутробні пневмонії, у той час як в групі контролю всі діти були здорові. Не було відмінностей між групами, $p = 0,077$. Пневмонія у новонароджених зустрічалася з більшою частотою в групах I та III – в 10% та 14% відповідно. В групі II цей показник становив 2,3%. Саме у немовлят від матерів з COVID-19 в 1 та 3 триместрах у 4,3 рази та 6 разів більше, ніж в 2 триместрі та групі контролю реалізувалася внутрішньоутробна пневмонія.

Ранній неонатальний сепсис майже не спостерігався в контрольній групі та групі II. У той час як у новонароджених I та III груп РНС реалізувався в 10% та 2,3% відповідно, причому в 4,3 рази вище в групі I, при $p = 0,051$.

Ультразвукові ознаки та біохімічні показники печінкового профілю свідчили про порушення функції печінки у дітей основної групи, при $p = 0,058$. Більшість змін діагностувалась у дітей, матері яких хворіли в 1 та 3 триместрах, та становила – 23,3% та 14% відповідно, що в 2,5 рази та 1,5 рази частіше ніж в групі здорових дітей.

Порушення толерантності харчування зі статистично значущою відмінністю між групами не виявлено, $p = 0,746$. Однак, були встановлені зміни по всіх основних групах дітей, при відсутності в контрольній групі. У дітей від хворих на коронавірусну інфекцію матерів у 2 та 3 триместрах у 1,4 рази частіше спостерігалися випадки зриву плану ентерального харчування.

Література:

1. Dubel R, Ruszel K, Chodun W. PIMS-TS (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome – Temporally Associated with SARS-CoV-2) – a new challenging medical condition. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(9):116. DOI: <http://doi.org/10.12775/jehs.2021.11.09.001>
2. Mourad M, Jacob T, Sadovsky E, Bejerano S, Simone GS, Bagalkot TR, et al. Placental response to maternal SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep*. 2021;11(1):14390. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-021-93931-0> PMID: 34257394; PMCID: PMC8277865.
3. Peng Z, Zhang J, Shi Y, Yi M. Research progresses in vertical transmission of SARS-CoV-2 among infants born to mothers with COVID-19. *Future Virol*. 2022;10.2217/fvl-2021-0213. DOI: <http://doi.org/10.2217/fvl-2021-0213> PMID: 35173797; PMCID: PMC8833011.
4. Kreis NN, Ritter A, Louwen F, Yuan J. A Message from the Human Placenta: Structural and Immunomodulatory Defense against SARS-CoV-2. *Cells*. 2020;9(8):1777. DOI: <http://doi.org/10.3390/cells9081777> PMID: 32722449; PMCID: PMC7465902.
5. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020;16(3):240-6. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5> PMID: 32026148; PMCID: PMC7091166.
6. Li A, Schwartz DA, Vo A, VanAbel R, Coler C, Li E, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on the placenta and fetus. *Semin Perinatol*. 2024;48(4):151919. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.semperi.2024.151919> PMID: 38897829; PMCID: PMC11288977.
7. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(5):415-26. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017> PMID: 32105680; PMCID: PMC7093856.
8. Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. A Case of 2019 Novel Coronavirus in a Pregnant Woman With Preterm Delivery. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):844-6. DOI: <http://doi.org/10.1093/cid/ciaa200> PMID: 32119083; PMCID: PMC7108126.
9. Zhang JP, Wang YH, Chen LN, Zhang R, Xie YF. Clinical analysis of pregnancy in second and third trimesters complicated severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2003;38(8):516-20. PMID: 14521763.
10. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 2020;154(1):23-32. DOI: <http://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089> PMID: 32441303; PMCID: PMC7279066.

Висновки

Усі жінки основної групи мали певні проблеми під час вагітності незалежно від того, на якому терміні перехворіли на COVID-19. Однак, найбільш уразливою категорією жінок, що мали більшу частоту реалізації ускладнень перебігу вагітності, були матері, що перенесли коронавірусну інфекцію в 3 триместрі. Виявлений характер патологічних змін у плацентах жінок, що перенесли коронавірусну інфекцію під час вагітності, особливо у 1 та 3 триместрах, підтвердив формування стресових умов для розвитку плода, що призводили до плацентарної недостатності, ЗВУР, загрози передчасних пологів та ін. Саме після перенесення COVID-19 на початку та наприкінці вагітності частіше діагностувалися порушення в системі «маті-плацента-плід-новонароджений», що значно підвищувало ризик зриву постнатальної адаптації новонароджених відразу після народження.

Усі діти основних груп народилися вчасно, не мали відхилень показників фізичного розвитку. В обстежених групах найчастіше зрив перебігу раннього неонатального періоду діагностувався в новонароджених, матері яких перехворіли на COVID-19 протягом 1 та 3 триместру вагітності, кожна 3 дитина з цих груп потребувала перебування у відділенні інтенсивної терапії або постінтенсивного догляду, поглибленого спостереження та лікування. Найменша частота порушень постнатальної адаптації встановлено у новонароджених II групи.

Таким чином, встановлені клініко-морфологічні паралелі в системі «маті-плацента-плід-новонароджений» після перенесеної коронавірусної інфекції жінками під час вагітності доповняють уявлення про формування каскаду патоморфологічних змін, що обумовлюють стан дітей після народження новонароджених, дозволить вчасно прогнозувати стан дітей групи ризику від народження, своєчасно коригувати потенційні порушення адаптації з використанням сучасних стратегій запобігання реалізації як коротко-строківих, так й довгострокових ускладнень у немовлят.

11. Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MZ, Chan M, Islam MS, Haider N, et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021;39(4):667-77. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.078> PMID: 33342635; PMCID: PMC7833125.
12. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol. Rev.* 2021;101(1):303-18. DOI: <http://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>
13. Dubucs C, Groussolles M, Ousselin J, Sartor A, Van Acker N, Vayssi re C, et al. Severe placental lesions due to maternal SARS-CoV-2 infection associated to intrauterine fetal death. *Hum Pathol.* 2022;121:46-55. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.humpath.2021.12.012> PMID: 34995674; PMCID: PMC8730375.
14. Gao L, Ren J, Xu L, Ke X, Xiong L, Tian X, et al. Placental pathology of the third trimester pregnant women from COVID-19. *Diagn Pathol.* 2021;16(1):8. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13000-021-01067-6> PMID: 33441152; PMCID: PMC7806280.
15. Giordano G, Petrolini C, Corradini E, Campanini N, Esposito S, Perrone S. COVID-19 in pregnancy: placental pathological patterns and effect on perinatal outcome in five cases. *Diagn Pathol.* 2021;16(1):88. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13000-021-01148-6> PMID: 34602071; PMCID: PMC8487453.
16. Saadaoui M, Kumar M, Al Khodor S. COVID-19 Infection during Pregnancy: Risk of Vertical Transmission, Fetal, and Neonatal Outcomes. *J Pers Med.* 2021;11(6):483. DOI: <http://doi.org/10.3390/jpm11060483> PMID: 34071251; PMCID: PMC8227688.
17. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U. S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383(4):334-46. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680> PMID: 32598831; PMCID: PMC7346765.
18. Kumrah R, Vignesh P, Rawat A, Singh S. Immunogenetics of Kawasaki disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(1):122-39. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12016-020-08783-9> PMID: 32200494.
19. Vorobiova OV, Melnyk OO. MIS (Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome) as a manifestation of SARS-CoV-2 in newborns: a review of the literature. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2023;8(136): 106-15. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2023.136.106>
20. Seymen CM. Being pregnant in the COVID-19 pandemic: Effects on the placenta in all aspects. *J Med Virol.* 2021;93(5):2769-73. DOI: <http://doi.org/10.1002/jmv.26857> PMID: 33559937; PMCID: PMC8013594.
21. 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;13(9):1337. DOI: <http://doi.org/10.3390/jpm13091337> PMID: 37763105; PMCID: PMC10533032.
22. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2021;193(16): E540-8. DOI: <http://doi.org/10.1503/cmaj.202604> PMID: 33741725; PMCID: PMC8084555.
23. Prochaska E, Jang M, Burd I. COVID-19 in pregnancy: Placental and neonatal involvement. *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(5): e13306. DOI: <http://doi.org/10.1111/aji.13306> PMID: 32779810; PMCID: PMC7404599.
24. Mother To Baby | Fact Sheets [Internet]. Brentwood (TN): Organization of Teratology Information Specialists (OTIS); 1994-. COVID-19. 2023 May. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582655/>
25. Ikhtiyarova G, Dustova N, Khasanova M. Pathomorphological changes of the placenta in pregnant women infected with coronavirus COVID-19. *Int. J. Pharmaceut. Res.* 2021;2021:1935-42.
26. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, et al. Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):418-23. DOI: <http://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138> PMID: 32114744.
27. Jang WK, Lee SY, Park S, Ryoo NH, Hwang I, Park JM, et al. Pregnancy Outcome, Antibodies, and Placental Pathology in SARS-CoV-2 Infection during Early Pregnancy. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(11):5709. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijerph18115709> PMID: 34073422; PMCID: PMC8198033.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL COMPARISON OF CHANGES IN THE SYSTEM «MOTHER-PLACENTA-FETUS-NEONATE» UNDER THE INFLUENCE OF COVID-19 DURING PREGNANCY

T. Znamenska¹, T. Zadorozhna¹, O. Melnyk², Yu. Bondarenko¹, Yu. Marushko³

**SI «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Sciences of Ukraine»¹ (Kyiv, Ukraine),
Donetsk National Medical University² (Kropyvnytskyi, Ukraine),
Bogomolets National Medical University³ (Kyiv, Ukraine)**

Summary.

COVID-19 is a global medical and social problem for physicians of various specialties. SARS-COV-2 infection can have an impact on the course of pregnancy in women, on the prenatal condition of the fetus and on the postnatal adaptation of the newborn. The specific symptom complex of manifestations under the influence of the SARS-COV-2 virus on the body of a pregnant woman results in significant changes in the placental circulation and disrupts the steady development of the fetus and adaptation of the newborn.

Aim of the study: To conduct a clinical and morphological study of changes in the «mother-placenta-fetus-newborn» system in mothers who had COVID-19 during pregnancy.

Results and their discussion: On the basis of the «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, during 2021-2023 a retrospective-prospective study was conducted. A total of 141 pregnant women participated in the study: the main group consisted of 116 pregnant women who had COVID-19, depending on the trimester of pregnancy (subgroup I-III), the control group consisted of 25 healthy women. In accordance with the bioethical requirements of the Declaration of Helsinki, a morphological study of their placentas and newborns was performed. All women in the main group had some problems during pregnancy. These problems were relevant risk factors for the birth of their babies. Signs of placental dysfunction, premature maturation with hypo-/hyperplasia, fossilization, vascular destruction and thrombosis were diagnosed in the placentas of women with COVID-19, mainly in the 1st and 3rd trimesters of pregnancy. Impaired postnatal adaptation was found in the children, especially in the main subgroups I and III ($p = 0.018$). Children of these subgroups were more often born with moderate and severe asphyxia, $p = 0.011$. Respiratory disorders were 2.4 times more frequent in children of subgroup III and required intensive care, $p = 0.015$. In these subgroups,

posthypoxic cardiopathy ($p = 0.016$) was diagnosed in 1 in 3 children. Hypoxic-ischemic encephalopathy, $p = 0.005$, subependymal and intraventricular hemorrhages on neurosonograms were 2.8 and 1.9 times more frequent in newborns of subgroups I and III, respectively. In children of the main group, inflammatory changes in internal organs were detected.

Conclusion: Study of the mechanism of transmission of infection from mother to child, changes in the feto-placental barrier and characteristic disorders of the neonatal period in children from mothers who had COVID-19.

Keywords: COVID-19; Mother-Placenta-Fetus-Newborn System; Children; SARS-COV-2 Infection; Feto-Placental Barrier; Disorders; Morphological Study.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступниця генерального директора з питань перинатальної медицини, менеджменту та інноваційного розвитку ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», завідувачка відділу неонатології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», Президент ВГО «Асоціація неонатологів України» (м. Київ, Україна).

e-mail: tkznamenska@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-6588-2018>

Задорожна Тамара Данилівна – д. мед. н, професор, член-кор. НАМН України, завідувачка лабораторії патоморфології, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (м. Київ, Україна)

e-mail: zadorozhnatd2018@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2787-603X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6506424599>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/GPK-4730-2022>

Мельник Оксана Олексіївна – асистент кафедри педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій ДНМУ (м. Кропивницький, Україна).

e-mail: kinlem-78@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1384-9102>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/HTT-4962-2023>

Бондаренко Юрій Михайлович – доктор філософії, лікар-патологоанатом, провідний науковий співробітник лабораторії патоморфології при ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (м. Київ, Україна)

e-mail: urabondarenko151@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0635-3969>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/GNP-2127-2022>

Марушко Юрій Володимирович – д.мед.н, професор, завідувач кафедри педіатрії ПО НМУ ім. О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)

e-mail: iurii.marushko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57375654800>

Contact Information:

Tetiana Znamenska – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, DM, Professor, Deputy Director General for Perinatal Medicine, Management and Innovative Development of the SI «Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Head of the Department of Neonatology SI «Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine», President of the Association of Neonatologists of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

E-mail: tkznamenska@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-6588-2018>

Tamara Zadorozhna – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor, Head of the Department of Pathomorphology SI «Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: zadorozhnatd2018@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8819-8901>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6506424599>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/GPK-4730-2022>

Oksana Melnyk – Donetsk National Medical University, assistant of the department of Pediatrics, Neonatology and Children's Infections (Kropyvnytskyi, Ukraine)

e-mail: kinlem-78@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1384-9102>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/HTT-4962-2023>

Yurii Bondarenko – junior researcher of the Department of Pathomorphology SI «Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», (Kyiv, Ukraine)

e-mail: urabondarenko151@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0635-3969>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/GNP-2127-2022>

Yurii Marushko – MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

e-mail: iurii.marushko@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57375654800>



Надійшло до редакції 08.02.2025 р.

Підписано до друку 20.03.2025 р.