

COVID-ассоциированный фунизит

А. Е. Волков, А. Н. Рымашевский, В. В. Волошин, С. С. Тодоров, М. Р. Канцурова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону 344022, Российская Федерация

Резюме. В 25 недель гестации пациентка перенесла НКИ SARS-CoV-2 COVID-19 в легкой форме. В 30+5 недель беременности обнаружено значительное повышение эхогенности стенок обеих артерий и вены пуповины на фоне выраженного отека Вартонова студня. Беременность завершилась в 34+2 недели рождением живого недоношенного мальчика с оценкой по Апгар 7-7 баллов, весом 2450 гр. При гистологическом исследовании в пуповине выявлены склероз стенок и эктазия просветов вены и артерий, отложения солей кальция вокруг адвентиции сосудов. Данная особенность пуповины рассматривается в качестве признака постковидного некротического фунизита.

Ключевые слова: пуповина, кальциноз, SARS-CoV-2 COVID-19, фунизит, беременность, коронавирусная инфекция.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Для цитирования: Волков АЕ, Рымашевский АН, Волошин ВВ, Тодоров СС, Канцурова МР. COVID-ассоциированный фунизит. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(2):107-110. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-107-110

COVID-associated funisitis

A. E. Volkov, A. N. Rymashevsky, V. V. Voloshin, S. S. Todorov, M. R. Kantsurova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don 344022, Russian Federation

Abstract. At 25 weeks of gestation, the patient suffered mild SARS-CoV-2 COVID-19 NCI. At 30+5 weeks of pregnancy, there was a significant increase in the echogenicity of the walls of the lesions in arteries and veins of the umbilical cord against the background of a pronounced oedema of Wharton's jelly. The pregnancy concluded at 34+2 weeks with the birth of a live premature male infant with an Apgar score of 7-7 points, weighing 2450g. Histological examination of the umbilical cord revealed sclerosis of the walls and ectasia of the lumen of veins and arteries, calcium salt deposits around the vascular adventitia. This feature of the umbilical cord is considered to be a sign of postcovid necrotic funisitis.

Key words: umbilical cord, calcification, SARS-CoV-2 COVID-19, funisitis, pregnancy, coronavirus infection.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Volkov AE, Rymashevsky AN, Voloshin VV, Todorov SS, Kantsurova MR. COVID-associated funisitis. *Siberian Medical Review.* 2023;(2):107-110. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-107-110

Введение

Фунизит – воспаление пуповины, для которого характерно наличие фетальных нейтрофилов. В зависимости от распространенности их инвазии выделяют стадии процесса. По мнению С.И. Kim et al. [1], в случае инфильтрации нейтрофилами стенки пупочной вены, говорят о 1 стадии (флебит) воспаления, при вовлечении в процесс стенок одной или обеих пупочных артерий с последующей инвазией в Вартонов студень или без нее – о 2 стадии (артериит). Наличие фетальных нейтрофилов и (или) клеточного мусора в концентрическом кольце вокруг одного из сосудов пуповины рассматривается в качестве признака некротического фунизита (НФ) (стадия 3) [1, 2].

По мнению большинства авторов, НФ является следствием внутриутробного инфицирования полимикробной этиологии, в значительной степени ассоциированный с хориамнионитом [3]. J. Guarner et al. рассматривают НФ прямым следствием сифилиса. Описаны другие патогенные инфекционные агенты, по мнению авторов, определяющих развитие фунизита: *Streptococcus pneumoniae*, *Actinomyces meyeri*, вагинальные дрожжи, возможно формирование НФ вследствие вирусного инфицирования [4, 5].

Последние годы в качестве «претендента» на включение в список участников TORCH-комплекса (Т – Toxoplasma, R – Rubella, С – Cytomegalovirus, Н – Herpes simplex virus) в группе «О» (other – прочие), как причины внутриутробного инфицирования рассматривается новая коронавирусная инфекция (НКИ) SARS-CoV-2 COVID-19 [6]. Вопросы влияния НКИ COVID-19 на фето-плацентарный комплекс в настоящее время, несмотря на большое количество исследований, во многом остаются без ответа, а выдвигаемые гипотезы – контраверсионны [7].

Влияние НКИ на ткани последа изучалось многими специалистами. Описаны как следствие вирусного заболевания варианты выявления вирусной экспрессии в образцах плацент, а также макрофагальных инфильтратов, интервиллитов, васкулитов, мальперфузии сосудов плаценты, тромбоза сосудов пуповины [8].

Большинство специалистов придерживается приоритетного мнения о развитии выраженной эндотелиальной сосудистой дисфункции при COVID-19. Вариантом проявления которой является феномен гиперкоагуляции с последующим тромбообразованием на фоне васкулита. Возможна кальцификация адвентиции сосудистой стенки, возникающая

из фибробластов, преобразованных в свою очередь в миофибробласты в сочетании с трансдифференцировкой мезенхимальных стволовых клеток в остеогенные при воздействии различных кальцифицирующих факторов, вирусов, в частности [9].

Поводом для настоящей публикации явилось пренатальное обнаружение гиперэхогенной («кальцинированной») пуповины у беременной, реконвалесцента после НКИ SARS-CoV-2 COVID-19.

Описание и анализ данного клинического наблюдения проводился в условиях научно-исследовательского института акушерства и педиатрии (НИИАП) ФГБОУ ВО Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России).

Скрининговая эхография в III триместре выполнялась на аппарате Voluson E10 (GE).

ПЦР-тест для определения наличия генетического материала (РНК) вируса в мазке со слизистой носоглотки производителя «Вектор Бест» проводился в лаборатории INVITRO. ПЦР исследования крови, назофарингеальных мазков, соскоба со слизистой щеки новорожденного на выявление цитомегаловирусной инфекции, вирусов типа 1/2 Herpes simplex, типа 4 Epstein-Barr, хламидий, уреаплазмы, микоплазмы хоминис, грибов рода *Candida albicans*, *Streptococcus agalactiae* выполнялись в условиях клинико-диагностической лаборатории НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Исследования проводили с помощью стандартной ПЦР, используя при этом коммерческие ПЦР-диагностические наборы производства АО «ДНК-технология», «ДиаЛат», «Литех» (Москва).

Морфологическое исследование материала (пуповины и плаценты) выполнялось в патологоанатомическом отделении морфологического отдела ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Кусочки пуповины и плаценты фиксировали в 10 % забуференном формалине в течение 48 часов с последующей проводкой в микроволновом гистопроцессоре закрытого типа LOGOS и заливкой в парафиновую среду «HistoMix», кассеты HistoSafe. Полученные парафиновые блоки подвергались резке на ротационном микротоме Leica RM 2125 с получением серийных срезов толщиной 2,0-3,0 мкм. Препараты окрашивались гематоксилином-эозином (обзорная методика) и пикрофуксином по Ван Гизону для оценки коллагеновых волокон и фиброза. Фоторегистрация проводилась с помощью микроскопа Leica DM 1000 с камерой ICC 50 E со встроенной платформой для визуализации (Германия).

Статистическая обработка не проводилась.

Первобеременная К., 22 лет. Соматически здорова, экстрагенитальными заболеваниями не страдала. На диспансерном учете по беременности числилась с 6 недель. Скрининговая эхография I и II триместров

патологии фето-плацентарного комплекса не выявила. По причине схваткообразных болей в гипогастриальной области в 34 недели гестации пациентка была госпитализирована в родильное отделение НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Из анамнеза установлено, что в 25 недель гестации пациентка перенесла НКИ COVID-19 в легкой форме. Диагноз НКИ был подтвержден с помощью ПЦР-теста. Пациентка предъявляла жалобы на заложенность носа, аносмию, головную боль. Гипертермии, изменений клинико-лабораторных показателей, патологических выделений из половых органов не было. Проводилась амбулаторная симптоматическая терапия, на фоне которой в течение трех дней жалобы были купированы. Диагностика, оценка степени тяжести и терапия НКИ COVID-19 проводились в соответствии с регламентом актуальных номенклатурных документов Минздрава России.

В сроке 30⁺⁵ недель при скрининговой эхографии размеры плода соответствовали сроку беременности. Плацента – обычной формы, толщины, локализации и экоструктуры. Количество околоплодных вод – обычное. Пуповина имела «аномальный внешний вид». На фоне значительного отека Вартонова студня отмечалось выраженное повышение эхогенности стенок всех сосудов пуповины (рис. 1). При доплерографии аномальных включений в просвете сосудов пуповины не было, в режиме энергетического картирования определялось адекватное «заполнение» умбиликальных сосудов. Спектральный кровоток и его скоростные характеристики были обычными. При кардиотокографии (КТГ) регистрировался реактивный тип кривой.

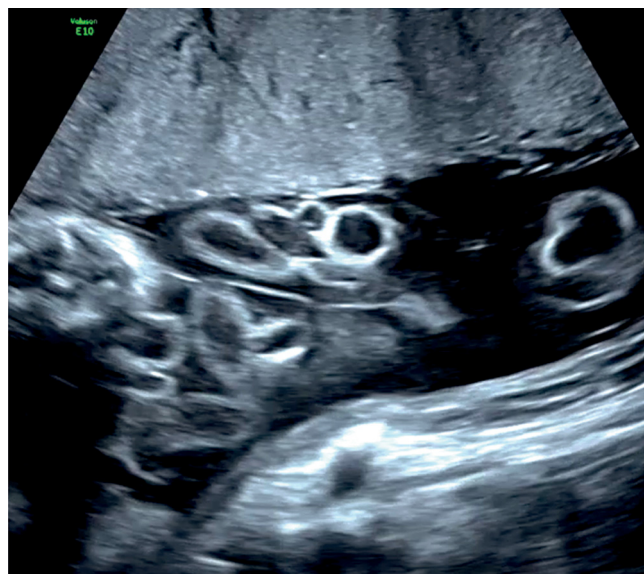


Рисунок 1. Эхограмма пуповины с кальцинозом сосудов (продольное сканирование).

Figure 1. Umbilical cord echogram with vascular calcification (longitudinal scan).

По данным эхографии сформулировано заключение: беременность 30⁺⁵ недель, патологически высокая эхогенность стенок сосудов пуповины, отек Вартонова студня, вероятен неокклюзионный тромбоз. Учитывая отсутствие данных о дистрессе плода и нарушении маточно-плодово-плацентарной гемодинамики, была выбрана активно-выжидательная тактика ведения беременности.

В результате спонтанных преждевременных родов в сроке 34⁺² недели через естественные родовые пути, родился живой недоношенный мальчик массой 2280 г, длиной 49 см, с оценкой по шкале Апгар 7/7 баллов. Состояние новорожденного расценено, как соответствующее средней степени тяжести за счет гипорефлексии, снижения мышечного тонуса.

Плацента при осмотре была обычной формы и размеров. Пуповина длиной 56 см, на протяжении 10,0 см с отеком Вартонова студня. Прикрепление пуповины к плаценте – эксцентричное, количество сосудов – три (две артерии, одна вена). При пережатии пуповины после окончания ее пульсации сформировалось ятрогенное кровоизлияние.

Плацента овоидно-дисковидной формы, диаметром 18 см, толщиной 3,2 см, массой 380 г соответствовала вариантам нормы. Пуповина длиной 56,0 см, диаметром 1,2 см на расстоянии 27 см от места прикрепления к плаценте на протяжении 10,0 см была утолщена, от 2,5 до 3,0 см, красного цвета. На разрезе в этой зоне имело место утолщение стенок сосудов с венчиком из белесоватой ткани по периферии. Отмечалась имбибиция Вартонова студня кровью, объясняющая его красный цвет. Гистологическое исследование пуповины выявило на участке с ятрогенно сформированной гематомой неравномерную эктазию просветов сосудов с накоплением солей кальция вокруг их адвентиции на фоне утолщения и склероза

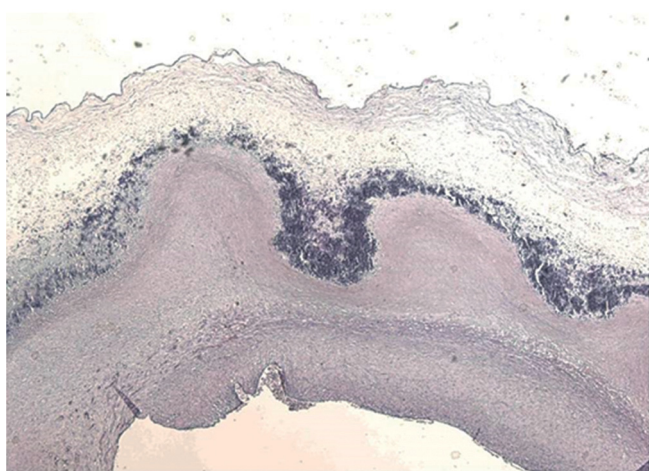


Рисунок 2. Микрофотография поперечного среза пуповины, окраска гематоксилином – эозином, х 250.

Figure 2. Micrograph of the umbilical cord cross section, stained with haematoxylin and eosin, x250.

стенок. Максимальная петрификация была вокруг вены (рис. 2). В Вартоновом студне – значительный отек. Обнаруженная петрификация вокруг сосудов пуповины на ограниченном отрезке при отсутствии воспалительной инфильтрации их стенок на всем протяжении свидетельствовала об имевшем место повреждении воспалительного генеза.

Накопление в Вартоновом желе пуповины некротизированного субстрата, инфильтрированного нейтрофилами, с высоким содержанием кальция как раз и отмечается при воспалительных процессах. Эвакуация данного «некротического мусора» вследствие особенностей строения пуповины (отсутствие макрофагов, а также гемо- и лимфо- микроциркуляторных сосудов) оказывается крайне затрудненной.

У новорожденного ранний неонатальный период был осложнен респираторным дистресс-синдромом, пневмонией, церебральной ишемией 1 ст., синдромом угнетения. Проведенное ПЦР исследование крови, нозофарингеальных мазков, соскоба со слизистой щеки ребенка исключило из списка вероятных «воспалительных агентов» цитомегаловирусную инфекцию, вирусы из семейства *Herpesviridae*, *Epstein-Barr*], хламидии, уреаплазмы вида *urealyticum*, микоплазмы хоминис, грибы рода *Candida albicans*, *Streptococcus agalactiae*. РНК новой коронавирусной инфекции COVID-19 при ПЦР также обнаружено не было. Через 17 суток после родов в удовлетворительном состоянии ребенок был выписан домой. В настоящее время ребенку 2 года, развитие соответствует возрастному нормативу.

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение воспаления пуповины, вероятнее всего вызванное новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в период гестации 25 недель, является редким осложнением беременности. Установленная эндотелиальная сосудистая дисфункция с гиперкоагуляцией, тромбообразованием и кальцификацией адвентиции сосудистой стенки в нашем наблюдении возникла на ограниченном участке пуповины. Выполнение скрининговой эхографии в 30⁺⁵ недель позволило установить признаки этой дисфункции в виде отека Вартонова студня спустя 5 недель после перенесенной НКИ. Эта особенность объясняет гиперэхогенность стенок сосудов пуповины при ультразвуковом сканировании, отмечаемой при некротическом фунизите.

Заключение

Накопление в Вартоновом желе пуповины некротизированного субстрата, инфильтрированного нейтрофилами, с высоким содержанием кальция отмечается при воспалительных процессах. Эвакуация данного «некротического мусора» вследствие особенностей строения пуповины (отсутствие макрофагов, а также гемо- и лимфо- микроциркуляторных

сосудов) оказывается крайне затрудненной. Эта особенность объясняет гиперэхогенность стенок сосудов пуповины при ультразвуковом сканировании [10], отмечаемой при некротическом фунизите. Таким образом, принимая в качестве рабочей гипотезы точку зрения С. Navarro и W.A. Blanc [10], считаем, что описанный выше клинический случай кальциноза сосудов пуповины, развившийся после перенесенной в сроке гестации 25 недель НКИ SARS-CoV-2 COVID-19, свидетельствует о повреждении пуповины, возможно, обусловленным ковидным фунизитом.

Литература / References

1. Kim CJ, Romero R, Chaemssithong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *American Journal Obstetrics Gynecology*. 2015; 213 (4 Suppl): 29-52. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.040

2. Низяева НВ. Гистологические критерии воспалительных изменений плодных оболочек плаценты и пуповины. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018; (3): 180-188. [Nizjaeva NV. Histological criteria for inflammatory changes in the fetal membranes of the placenta and umbilical cord. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2018; (3): 180-188. (In Russian)] DOI: 10.17513/mjpf.12172

3. Coleman C, Carola DL, Sloane AJ, Lafferty MA, Roman A, Cruz Y, Solarin K, Aghai ZH. A comparison of Triple I classification with neonatal early-onset sepsis calculator recommendations in neonates born to mothers with clinical chorioamnionitis. *Journal of Perinatology*. 2020;40(9):1308-1314. DOI: 10.1038/s41372-020-0727-9. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32678316

4. Ouseph MM, Krigman H, He M. Streptococcus pneumoniae – an uncommon but noteworthy cause of intrauterine fetal demise and acute necrotizing funisitis. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2019; 38 (4): 352–358. <https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1587121>

5. Jung E, Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R, Lopez AM, Pacora P, Gomez-Lopez N, Yoon BH, Kim CJ, Berry SM, Hsu CD. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2020;25(4):101146. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101146

6. Волков АЕ, Рымашевский АН, Борщенко ИН. Пренатальные ассоциации с новой коронавирусной инфекцией SARSCoV-2 (COVID-19). Обзор литературы. *Пренатальная диагностика*. 2022;20(1):6-18. [Volkov AE, Rymashevsky AN, Borshenko IN. Prenatal associations with the new coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19). Literature review. *Prenatal Diagnosis*. 2022;21(1):6-18. (In Russian)] DOI 10.21516/2413-1458-2022-21-1-6-18

7. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020; 395 (10226): 809-815. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3

8. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020; 154 (1): 23-32. DOI: 10.1101/2020/05/08/20093239

9. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 383 (2): 120-128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432

10. Navarro C, Blanc WA. Subacute necrotizing funisitis. A variant of cord inflammation with a high rate of perinatal infection. *The Journal of Pediatrics*. 1974; 85(5):689–697. DOI: 10.1016/S0022-3476 (74) 80521-4

Сведения об авторах

Волков Андрей Евгеньевич, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; тел.: +7(928)2793012; e-mail: avolkov@aanet.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5899-1252>

Рымашевский Александр Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29; тел.: +7(918)5547898; e-mail: rymashevskyan@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3349-6914>

Волошин Владимир Викторович, к.м.н., доцент, доцент кафедры патологической анатомии, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; тел.: +7(863)2342423; e-mail: voloshinvv2006@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8632-082X>

Тодоров Сергей Сергеевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29; тел.: +7(863)2342423; e-mail: setodorov@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8467-5606>

Канцурова Мария Руслановна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29; тел.: +7(918)5824211; e-mail: madlax_san@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4916-8042>

Author information

Andrey E. Volkov, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Rostov State Medical University; Address: per. Nakhichevan, 29, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022; Phone: +7(928)2793012; e-mail: avolkov@aanet.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5899-1252>

Alexander N. Rymashevsky, Dr. Med. Sci., Professor, Rostov State Medical University; Address: per. Nakhichevan, 29, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022; Phone: +7(918)5547898; e-mail: rymashevskyan@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3349-6914>

Vladimir V. Voloshin, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Rostov State Medical University; Address: per. Nakhichevan, 29, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022; Phone: +7(863)2342423; e-mail: voloshinvv2006@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8632-082X>

Sergey S. Todorov, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Rostov State Medical University; Address: per. Nakhichevan, 29, Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022; Phone: +7(863)2342423; e-mail: setodorov@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8467-5606>

Maria R. Kantsurova, Department Assistant, Rostov State Medical University; Address: per. Nakhichevan, 29, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022; Phone: +7(918)5824211; madlax_san@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4916-8042>

Дата поступления 09.12.2022
Дата рецензирования 06.02.2023
Принята к печати 14.02.2023

Received 09 December 2022
Revision Received 06 February 2023
Accepted 14 February 2023