

УДК: 618.3+616-053.1:616.9-036.21-06

DOI: 10.37800/RM.2.2022.38-44

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ SARS-COV-2 У ПЛОДА И ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ОТ МАТЕРИ РЕБЕНКУ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.Е. Омертаева¹, Н.С. Григорян¹, И.М. Карпызина¹, А.Н. Кидралиева¹, А.Б. Маграмова¹
¹НАО «Медицинский Университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: Во всем мире сообщается о росте числа беременных женщин с COVID-19 и повышении вероятности передачи SARS-CoV-2 от матери ребенку (вертикальная передача) внутриутробно, во время родов или в раннем послеродовом периоде. При этом, доказательства внутриутробной передачи других респираторных коронавирусных инфекций (SARS-CoV или MERS-CoV) отсутствуют и имеется лишь несколько сообщений о случаях передачи других респираторных патогенов, как грипп.

В настоящее время степень вертикальной передачи SARS-CoV-2 и сроки такой передачи неясны. Определение инфекции у новорожденного и времени ее возникновения является сложной задачей. Отсутствуют стандартизированные международные протоколы, что имеет ключевое значение для сравнения разных исследований и определения обязательных тестов для верификации вируса.

Цель исследования – анализ современных данных по изучению механизма и времени передачи SARS-CoV-2 от инфицированной матери ребенку для прогнозирования направлений и перспектив будущих исследований.

Методы: Поиск научной литературы был произведен по заголовкам и аннотациям статей, опубликованных в PubMed, MEDLINE, Google Scholar с марта 2020 года по март 2022 года.

Результаты: На сегодняшний день сложно определить вероятность вертикальной передачи SARS-CoV-2. Большинство данных о вертикальной передаче были основаны на одном положительном неонатальном РТ-ПЦР в образце из верхних дыхательных путей со значительными различиями во времени забора образца. Механизм, с помощью которого потенциальная внутриутробная инфекция плода может привести к неонатальному назо- или ротоглоточному положительному результату, достоверно неясен. Специфичность образцов плаценты или амниотической жидкости, положительных на SARS-CoV-2, для выявления внутриутробной инфекции неясна, а использования только SARS-CoV-2 IgM/IgA для диагностики неонатальной инфекции не достаточно, учитывая многочисленные данные о ложноположительных тестах на IgM при бессимптомном течении болезни у новорожденных с отрицательным результатом назофарингеальной ОТ-ПЦР.

Заключение: В настоящее время не имеется достаточно данных о масштабах вертикальной передачи SARS-CoV-2, включая время ее передачи. Это связано с чувствительностью и специфичностью диагностических тестов, а также с отсутствием единых рекомендаций по забору образцов. Указанный недостаток исследований объясняется отсутствием стандартизированных протоколов, которые позволили бы сравнивать данные различных исследований по всему миру.

Ключевые слова: COVID-19 (SARS-CoV-2), беременность и роды при COVID-19 (SARS-CoV-2), плацента, внутриутробный плод, вертикальная трансмиссия COVID-19 (SARS-CoV-2).

Введение: Во всем мире сообщается о росте числа беременных женщин с COVID-19 и повышении вероятности передачи SARS-CoV-2 от матери ребенку (вертикальная передача) внутриутробно, во время родов или в раннем послеродовом периоде. В целом, респираторные вирусы, такие как SARS-CoV-2, не так легко передаются внутриутробно; доказательства внутриутробной передачи других респираторных коронавирусных инфекций (SARS-CoV или MERS-CoV) отсутствуют и имеется лишь несколько сообщений о случаях передачи других респираторных патогенов, как грипп [1].

В настоящее время степень вертикальной передачи SARS-CoV-2 и сроки такой передачи неясны. Действительно, определение инфекции у новорожденного и времени ее возникновения является сложной задачей. Несмотря на то, что были предложены две системы классификации определения инфекции у новорожденных [2, 3], отсутствуют стандартизированные протоколы, принятые на международном уровне, что имеет ключевое значение для сравнения разных исследований и определения обязательных тестов для верификации вируса.

Цель исследования – анализ современных данных по изучению механизма и времени передачи SARS-CoV-2 от инфицированной матери ребенку для прогнозирования направлений и перспектив будущих исследований.

Материалы и Методы: Поиск научной литературы был произведен в PubMed, MEDLINE, Google scholar с марта 2020 года по март 2022 года. Мы использовали комбинации следующих ключевых слов: «COVID-19», «SARS-CoV-2», «беременность при COVID-19 (SARS-CoV-2)», «плацента при COVID-19 (SARS-CoV-2)». Заголовки и аннотации были проанализированы на соответствие теме исследования.

Результаты:

1. Возможность вертикальной передачи SARS-CoV-2 Внутриутробная передача

С патофизиологической точки зрения внутриутробная передача SARS-CoV-2 возможна. Виремия, вызванная SARS-CoV-2, хотя и нечастая (10 %; 95 % ДИ 5–18 %, 200/1512 образцов крови), чаще встречается у пациентов с тяжелым течением заболевания [4].

В клетках плаценты были идентифицированы связанный с клеточной мембраной рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE-2) и трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2), необходимые для проникновения SARS-CoV-2 в клетки плаценты, хотя данные, относящиеся к степени совместной экспрессии и дифференцированной экспрессии в зависимости от гестационного срока, противоречивы [5, 6]. Наконец, передача SARS-CoV-2 может быть связана с поражением сосудов, включая гиперкоагулопатию у беременных.

В систематическом обзоре гистопатологические признаки мальперфузии сосудов наблюдались в 35,3% (95% ДИ 27,7–43,0%, 53/150) случаев у плода и 46% (95% ДИ 38,1–53,9%, 69/150) случаев у матери в плаценте [7]. При ишемическом повреждении плаценты SARS-CoV-2 может инфицировать плод, не поражая плацентарных клеток. ACE-2 и TMPRSS2 можно обнаружить в легких, а также других тканях плода [8, 9]. Таким образом, если вирус достигнет плода, возможно его заражение.

Интранатальная передача

SARS-CoV-2 редко обнаруживается в вагинальных мазках у беременных женщин (сообщено о 5 случаях) [10]. Однако РНК SARS-CoV-2 часто (43%, 934/2149) выделяется с фекалиями инфицированных рожениц [11]. Фекальное заражение родовых путей или вульвы может привести к заражению вирусом SARS-CoV-2 носоглотки новорожденного во время вагинальных родов [12]. Возможна также вирусная контаминация окружающей среды во время или сразу после родов каплями и аэрозолями, выделяемыми инфицированными роженицами, а также материнскими фекалиями, что может привести к инфицированию новорожденного сразу после рождения [13]. Это может затруднить дифференциальную диагностику детской вирусной инфекции во время прохождения через родовые пути от горизонтальной вирусной инфекции SARS-CoV-2 в постнатальном периоде.

Постнатальная передача

Постнатальная передача SARS-CoV-2 является причиной большинства инфекций, зарегистрированных у новорожденных, что связано с контактами с инфицированной матерью, другими лицами, осуществляющими уход, или фомитами [11, 14]. Хотя SARS-CoV-2 был обнаружен в грудном молоке с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), он встречается редко и на сегодняшний день вирус, способный к репликации, не обнаружен [15]. IgG, IgM и IgA, специфичные для SARS-CoV-2, были обнаружены в грудном молоке [16, 17], однако пока неизвестно, будут ли эти антитела защищать от инфекции младенца, находящегося на грудном вскармливании.

2. Система классификации времени вертикальной передачи SARS-CoV-2

Оценка частоты и времени вертикальной передачи SARS-CoV-2 вызывает некоторые методологические проблемы. Вирус в основном передается респираторным путем и для диагностики в основном используются образцы из дыхательных путей, что затрудняет дифференциацию внутриутробной или интранатальной передачи от постнатальной передачи.

3. Верификация вируса и сроки возникновения материнской инфекции

Материнская инфекция верифицируется в соответствии с рекомендациями ВОЗ по COVID-19 [18]. В случаях самопроизвольных выкидышей в первом или начале второго триместра у женщин с симптомами COVID-19 не было зарегистрировано обнаружения SARS-CoV-2 в плаценте и/или у плода [19, 20]. Важно отметить, что частота самопроизвольных аборт (<13 недель беременности) у женщин с инфекцией SARS-CoV-2 в первом триместре не увеличивается по сравнению с женщинами, у которых вирус не был идентифицирован (11%, 11/100 против 9,3%, 12/125) [21]. Также не выявлено признаков инфекции амниотической жидкости при амниоцентезе женщин с инфекцией SARS-CoV-2 [22, 23]. Однако, поскольку вероятность внутриутробной передачи инфекции на ранних сроках беременности неизвестна, для диагностики

внутриутробной инфекции считается подходящим документально подтвержденное инфицирование SARS-CoV-2 в любой момент беременности; для диагностики интранатальной и постнатальной передачи инфекция у матери должна быть диагностирована от 14 дней до 2 дней после родов.

Вирусологическое тестирование

Анализ ОТ-ПЦР на SARS-CoV-2 выявляет наличие генетических фрагментов вируса и не оценивает наличие реплицирующегося вируса. Таким образом, один положительный результат ОТ-ПЦР в образце из дыхательных путей у новорожденного может указывать либо на активную репликацию вируса, приобретенного при прохождении через родовые пути или из ближайшего постнатального окружения, или транзитное поверхностное заражение новорожденного, не приводящее к фактической неонатальной инфекции [3].

В отчете скрининга ОТ-ПЦР носоглотки на SARS-CoV-2 тесты 2,2% (9/418) новорожденных дали положительный результат в течение 24 часов после рождения. Из них, у восьми матерей были отрицательные результаты в носоглотке и отсутствовали симптомы, а у семи повторно протестированных новорожденных второй тест был отрицательным [24]. Это иллюстрирует сложность интерпретации одного положительного теста ОТ-ПЦР на SARS-CoV-2 у новорожденных. Сохранение положительного результата теста на последующих образцах имеет решающее значение для того, чтобы отличить поверхностное загрязнение (приводящее к ложноположительному тесту) от реальной неонатальной инфекции. Выделение вируса также может быть ложноположительным из-за поверхностной контаминации. Наличие дополнительных положительных результатов обычно стерильных типов образцов (например, неонатальной крови, образцов из нижних дыхательных путей, спинномозговой жидкости) может предоставить важную информацию, позволяющую дифференцировать контаминацию от неонатальной инфекции.

Серологическое тестирование

Из-за трансплацентарного переноса материнских антител во втором и третьем триместре IgG, обнаруженный у новорожденного, в первую очередь отражает материнские антитела и, следовательно, не может использоваться для диагностики внутриутробной инфекции. Материнские IgM и IgA не проникают через плаценту, за исключением случаев разрыва плаценты, и считается, что они представляют собой иммунный ответ плода на инфекцию. Однако чувствительность и специфичность тестов IgM различаются и обычно менее надежны, чем тесты молекулярной диагностики, основанные на амплификации и обнаружении нуклеиновых кислот [25]. Сообщалось как о ложноотрицательных тестах на IgM у младенцев с рядом других врожденных патогенов, так и о ложноположительных тестах у здоровых младенцев без инфекции [26, 27]. Таким образом, положительный серологический тест всегда требует подтверждающего тестирования второго образца, предпочтительно с использованием молекулярных диагностических тестов для непосредственного обнаружения патогена или, в противном случае, более позднего серологического теста. Предполагается, что IgM к SARS-CoV-2 у новорожденных в период между рождением и менее чем через 7 дней после рождения представляют собой реакцию плода на внутриутробную инфекцию, тогда как отрицательный IgM в период менее чем через 7 дней с последующим обнаружением неонатального иммунного ответа после 7-го

дня отражает интранатальную или внутриутробную инфекцию или раннюю постнатальную инфекцию [3].

Способ родов

Отбор проб во время кесарева сечения, когда и плацента, и плод могут быть доставлены в стерильных условиях, менее подвержен контаминации, чем при вагинальных родах, хотя при кесаревом сечении все еще имеется значительный риск загрязнения материала материнской кровью. Например, обнаружение вируса с помощью ОТ-ПЦР на поверхности плаценты после кесарева сечения может с меньшей вероятностью отражать потенциальное заражение.

Анализ плацентарной ткани и/или ткани плода

В исследовании, сравнивающем обнаружение SARS-CoV-2 с помощью гибридизации *in situ* (ISH) или иммуногистохимического (ИХ) анализа с золотым стандартом RT-PCR SARS-CoV-2, специфичность положительного теста была намного выше при использовании ISH, чем ИХ (100% против 53,4%) [28]. Кроме того, идентификация вирусных частиц с помощью электронной микроскопии потенциально может давать ложноположительные результаты [29]. Следовательно, идентификация SARS-CoV-2 в тканях плаценты или плода с помощью ОТ-ПЦР или анализов ISH (с соответствующими положительными и отрицательными контролями) считается более точной, чем использование ИГХ, микроскопии или ПЦР-тестирования плацентарного мазка.

Образцы плацентарной ткани и амниотической жидкости для диагностики

В то время, как образец плацентарной ткани или амниотической жидкости, положительный на патоген, рассматривается как диагностический признак инфекции у женщины, он не обязательно является диагностическим признаком врожденной инфекции у новорожденного и требует подтверждающего тестирования. Хотя в нескольких отчетах о случаях сообщалось об обнаружении SARS-CoV-2 с помощью ОТ-ПЦР в плаценте, присутствие вируса в плаценте не всегда коррелировало с положительным результатом ОТ-ПЦР у новорожденного [30, 31]. Точно также, обнаружение вируса только в амниотической жидкости не коррелирует с инфекцией у плода [32, 33]. Таким образом, положительный результат теста на SARS-CoV-2 только в ткани плаценты или амниотической жидкости не рассматривается как подтверждающее доказательство внутриутробной инфекции.

Пуповинная кровь

Инфицирование пуповинной крови может произойти из-за перекрестного инфицирования материнской кровью во время взятия пробы, попадания клеток материнской крови в кровоток плода через плаценту во время беременности или, что чаще, во время родов в результате сокращений матки [34]. Таким образом, положительный ПЦР пуповинной крови требует подтверждения с помощью тестирования образца периферической крови плода либо другого стерильного или нестерильного образца.

Обнаружение вируса в стерильных и нестерильных образцах

Обнаружение вируса в стерильном образце (например, крови новорожденных, образцах из нижних дыхательных путей, спинномозговой жидкости) предпочтительнее, чем в более поверхностных, нестерильных образцах (например, неонатальный мазок из носо- и ротоглотки, слюна, кал), которые подвержены более высокому риску загрязнения при прохождении через родовой канал и т.п.

4. Симптомы и признаки у новорожденных

Инфекция SARS-CoV-2 у новорожденных может про-

текать бессимптомно. В мета-анализе 74 исследований, 45% из 176 новорожденных с положительным ОТ-ПЦР мазка из носо- или ротоглотки или наличием специфических IgM не имели симптомов [14]. Клинические проявления, такие как респираторный дистресс у новорожденных, не являются специфическими для инфекции SARS-CoV-2, особенно у недоношенных детей [27].

5. Грудное вскармливание

В обзоре ВОЗ о грудном вскармливании и COVID-19, опубликованном 23 июня 2020 г., указано, что нельзя утверждать, что SARS-CoV-2 может передаваться после рождения от инфицированной матери к ребенку через грудное молоко, и что преимущества грудного вскармливания, в сочетании с соблюдением мер профилактики кормящими матерями, перевешивают потенциальный риск [16]. ВОЗ рекомендует поощрять матерей с подозрением или подтвержденным диагнозом COVID-19 начинать и продолжать грудное вскармливание [35].

Обсуждение: На сегодняшний день сложно определить вероятность вертикальной передачи SARS-CoV-2 на основании опубликованных данных. Большинство статей о вертикальной передаче были основаны на одном положительном неонатальном RT-PCR в образце из верхних дыхательных путей со значительными различиями во времени забора образца. Механизм, с помощью которого потенциальная внутриутробная инфекция плода может привести к неонатальному нозо- или ротоглоточному положительному результату, достоверно неясен. Специфичность образцов плаценты или амниотической жидкости, положительных на SARS-CoV-2, для выявления внутриутробной инфекции неясна, а использования только SARS-CoV-2 IgM/IgA для диагностики неонатальной инфекции не достаточно, учитывая многочисленные данные о ложноположительных тестах на IgM при бессимптомном течении болезни у новорожденных с отрицательным результатом нозофарингеальной ОТ-ПЦР. Таким образом, для своевременного лечения новорожденных требуется изменить существующие рекомендации по определению вируса у новорожденных, а именно, ввести первичные и подтверждающие тесты для определения возникновения и времени заражения вирусом.

Заключение: В настоящее время не имеется достаточно данных о масштабах вертикальной передачи SARS-CoV-2, включая время ее передачи. Это связано с чувствительностью и специфичностью диагностических тестов, а также с отсутствием единых рекомендаций по забору образцов. Указанный недостаток исследований объясняется отсутствием стандартизированных протоколов, которые позволили бы сравнивать данные различных исследований по всему миру.

Учитывая отсутствие вакцин против коронавирусной инфекции для младенцев и детей младшего возраста, крайне важно провести качественные унифицированные исследования для формирования рекомендаций о перинатальном уходе для родителей и медицинских работников.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schwartz D., Dhaliwal A. Infections in Pregnancy With COVID-19 and Other Respiratory RNA Virus Diseases Are Rarely, If Ever, Transmitted to the Fetus: Experiences With Coronaviruses, Parainfluenza, Metapneumovirus Respiratory Syncytial Virus, and Influenza // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2020. – Vol. 144 (8) – P.920-928. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0211-SA>
2. Shah P., Diambomba Y., Acharya G., Morris K., Bitnun A. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2020. – Vol.99(5) – P.565–568. <https://doi.org/10.1111/aogs.13870>
3. Blumberg A., Underwood A., Hedriana L., Lakshminrusimha S. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: What is the Optimal Definition? // *Am J Perinatol.* – 2020. – Vol. 37(08). – P.769-772. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712457>
4. Andersson I., Arancibia-Carcamo V., Auckland K., Baillie K., Barnes E., Beneke T., Bibi S., Brooks T., Carroll M., Crook D., Dingle K., Dold C., Downs O., Dunn L., Eyre W., Gilbert J., Harvala H., Hoosdally S., Ijaz S., James T., Zambon M. SARS-CoV-2 RNA detected in blood products from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus // *Wellcome Open Res.* – 2020. – Vol. 5. – P.181. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16002.2>
5. Gengler C., Dubruc E., Favre G., Greub G., de Leval L., Baud D. SARS-CoV-2 ACE-receptor detection in the placenta throughout pregnancy // *CMI ESCMID* – 2021. – Vol. 27(3). – P. 489–490. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.049>
6. Pique-Regi R., Romero R., Tarca L., Luca F., Xu Y., Alazizi A., Leng Y., Hsu D., Gomez-Lopez N. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? // *Elife.* – 2020. – Vol. 9. – P. e58716. <https://doi.org/10.7554/eLife.58716>
7. Sharps M. C., Hayes D., Lee S., Zou Z., Brady C. A., Almoghrabi Y., Kerby A., Tamber K. K., Jones C. J., Adams Waldorf K. M., Heazell A. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection // *Placenta.* – 2020. – Vol. 101. – P. 13-29. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.018>
8. Li M., Chen L., Zhang J., Xiong C., Li, X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study // *PloS one.* – 2020. – Vol. 15. – №. 4. – P. e0230295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230295>
9. Faure-Bardon V., Isnard P., Roux N., Leruez-Ville M., Molina T., Bessieres B., Ville Y. Protein expression of angiotensin-converting enzyme 2, a SARS-CoV-2-specific receptor, in fetal and placental tissues throughout gestation: new insight for perinatal counseling // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* – 2021. – Vol. 57. – №. 2. – P. 242-247. <https://doi.org/10.1002/uog.22178>
10. Yap M., Debenham L., Kew T., Chatterjee S. R., Allotey J., Stallings E., Coomar D., Lee S. I., Qiu X., Yuan M., Clavé Llavall A., Dixit A., Zhou D., Balaji R., van Wely M., Kostova E., van Leeuwen E., Mofenson L., Kunst H., Khalil A.. Clinical manifestations, prevalence, risk factors, outcomes, transmission, diagnosis and treatment of COVID-19 in pregnancy and postpartum: a living systematic review protocol // *BMJ open.* – 2020. – Vol. 10. – №. 12. – P. e041868. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041868>
11. van Doorn A. S., Meijer B., Frampton C., Barclay M. L., de Boer N. Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 52. – №. 8. – P. 1276-1288. <https://doi.org/10.1111/apt.16036>
12. Carosso A., Cosma S., Borella F., Marozio L., Coscia A., Ghisetti V., Di Perri G., Benedetto C. Pre-labor anorectal swab for SARS-CoV-2 in COVID-19 pregnant patients: is it time to think about it? // *EJOGRB* – 2020. – Vol. 249. – P. 98-99. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.04.023>
13. Hermes A. C., Horve P. F., Edelman A., Dietz L., Constant D., Fretz M., Messer W. B., Martindale R., Van Den Wymelenberg K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) environmental contamination and childbirth // *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 136. – №. 4. P.827. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004112>
14. Raschetti R., Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Loi B., Benachi A., De Luca D. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections // *Nat Commun.* – 2020. – Vol. 11. – №. 1. – P. 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18982-9>
15. Centeno-Tablante E., Medina-Rivera M., Finkelstein J. L., Rayco-Solon P., Garcia-Casal M. N., Rogers L., Ghezzi-Kopel K., Ridwan P., Peña-Rosas J. P., Mehta S. Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review // *NYAS.* – 2021. – Vol. 1484. – №. 1. – P. 32-54. <https://doi.org/10.1111/nyas.14477>
16. World Health Organization. Breastfeeding and COVID-19: scientific brief, 23 June 2020. – World Health Organization, 2020. – №. WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Breastfeeding/2020.1. [WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Breastfeeding-2020.1-eng.pdf](https://www.who.int/iris/handle/10665/333752)
17. Demers-Mathieu V., Do D. M., Mathijssen G. B., Sela D. A., Seppo A., Järvinen K. M., Medo E. Difference in levels of SARS-CoV-2 S1 and S2 subunits-and nucleocapsid protein-reactive SIgM/IgM, IgG and SIgA/IgA antibodies in human milk // *Journal of Perinatology.* – 2021. – Vol. 41. – №. 4. – P. 850-859. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00805-w>
18. World Health Organization. Public health surveillance for COVID-19: interim guidance, 16 December 2020. – World Health Organization, 2020. – №. WHO/2019-nCoV/SurveillanceGuidance/2020.8. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333752>
19. Wong T. C., Lee Z. Y., Sia T., Chang A., Chua H. H. Miscarriage risk in COVID-19 infection // *SN comprehensive clinical medicine.* – 2020. – Vol. 2. – №. 9. – P. 1449-1452. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00443-5>

20. Rana M. S., Usman M., Alam M. M., Khalid A., Ikram A., Salman M., Zaidi S., Faryal R., Qadir M., Umair M., Roohullah, Sufian M. M. First trimester miscarriage in a pregnant woman infected with COVID-19 in Pakistan // *Journal of Infection*. – 2021. – Vol. 82. – №. 1. – P. e27-e28. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.002>
21. Cosma S., Carosso A. R., Cusato J., Borella F., Carosso M., Bovetti M., Filippini C., D'Avolio A., Ghisetti V., Di Perri G., Benedetto C. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2021. – Vol. 224. – №. 4. – P. 391. e1-391. e7.. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.005>
22. Rubio Lorente A. M., Pola Guillén M., López Jimenez N., Moreno-Cid Garcia-Suelto M., Rodriguez Rodriguen E., Pascual Pedreño A. Study of amniotic fluid in pregnant women infected with SARS-CoV-2 in first and second trimester. Is there evidence of vertical transmission? // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2020. – P. 1-3. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1811669>
23. Yu N., Li W., Kang Q., Zeng W., Feng L., Wu J. No SARS-CoV-2 detected in amniotic fluid in mid-pregnancy // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 20. – №. 12. – P. 1364. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30320-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30320-0)
24. McDevitt K., Ganjoo N., Mlangeni D., Pathak S. Outcome of universal screening of neonates for COVID-19 from asymptomatic mothers // *Journal of Infection*. – 2020. – Vol. 81. – №. 3. – P. 452-482. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.037>
25. Kimberlin D. W., Stagno S. Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero?: more definitive evidence is needed // *Jama*. – 2020. – T. 323. – №. 18. – C. 1788-1789. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4868>
26. Voordouw B., Rockx B., Jaenisch T., Fraaij P., Mayaud P., Vossen A., Koopmans M. Performance of Zika assays in the context of *Toxoplasma gondii*, parvovirus B19, rubella virus, and cytomegalovirus (TORCH) diagnostic assays // *Clinical microbiology reviews*. – 2019. – Vol. 33. – №. 1. – P. e00130-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00130-18>
27. Schwartz D. A., Morotti D., Beigi B., Moshfegh F., Zafaranloo N., Patané L. Confirming vertical fetal infection with coronavirus disease 2019: neonatal and pathology criteria for early onset and transplacental transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from infected pregnant mothers // *Archives of pathology & laboratory medicine*. – 2020. – Vol. 144. – №. 12. – P. 1451-1456. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0442-SA>
28. Massoth L. R., Desai N., Szabolcs A., Harris C. K., Neyaz A., Crotty R., Chebib I., Rivera M. N., Sholl L. M., Stone J. R., Ting D. T., Deshpande V. Comparison of RNA in situ hybridization and immunohistochemistry techniques for the detection and localization of SARS-CoV-2 in human tissues // *The American journal of surgical pathology*. – 2021. – Vol. 45. – №. 1. – P. 14-24. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001563>
29. Kniss D. A. Alternative interpretation to the findings reported in visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2020. – Vol. 223(5). – P. 785-786. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.016>
30. Penfield C. A., Brubaker S. G., Limaye M. A., Lighter J., Ratner A. J., Thomas K. M., Meyer J. A., Roman A. S. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples // *American journal of obstetrics & gynecology MFM*. – 2020. – Vol. 2. – №. 3. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100133>
31. Baud D., Greub G., Favre G., Gengler C., Jaton K., Dubruc E., Pomar L. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection // *Jama*. – 2020. – Vol. 323. – №. 21. – P. 2198-2200. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7233>
32. Zamaniyan M., Ebadi A., Aghajanoor S., Rahmani Z., Haghshenas M., Azizi S. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection // *Prenat Diagn*. – 2020. – Vol. 40. – №. 13. – P. 1759-1761. <https://doi.org/10.1002/pd.5713>
33. Schwartz D. A., Mohagheghi P., Beigi B., Zafaranloo N., Moshfegh F., Yazdani A. Spectrum of neonatal COVID-19 in Iran: 19 infants with SARS-CoV-2 perinatal infections with varying test results, clinical findings and outcomes // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2022. – Vol. 35. – №. 14. – P. 2731-2740. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1797672>
34. Masuzaki H., Miura K., Miura S., Yoshiura K., Mapendano C. K., Nakayama D., Yoshimura S., Niikawa N., Ishimaru T. Labor increases maternal DNA contamination in cord blood // *Clinical chemistry*. – 2004. – Vol. 50. – №. 9. – P. 1709-1711. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.036517>
35. World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021. – World Health Organization, 2021. – Doc. ID WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338882/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-rus.pdf?sequence=17&isAllowed=y>

ҰРЫҚТАҒЫ SARS-COV-2 ПОЗИТИВТІЛІГІ ЖӘНЕ АНАДАН БАЛАҒА БЕРІЛУ ЖОЛЫ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Д.Е. Омертаева¹, Н.С. Григорян¹, И.М. Карпызина¹, А.Н. Кидралиева¹, А.Б. Маграмова¹
¹НАО «Қарағанды қаласының медициналық университеті», Қарағанды, Қазақстан Республикасы

Андатпа

Өзектілігі: Дүние жүзінде COVID-19 жұқтырған жүкті әйелдер санының артуы және SARS-CoV-2-нің анадан балаға (вертикальді берілу) жатырда, босану кезінде немесе анадан балаға берілу ықтималдығы туралы хабарланды. босанғаннан кейінгі ерте кезең. Жалпы алғанда, SARS-CoV-2 сияқты респираторлық вирустар жатырда оңай берілмейді, басқа респираторлық коронавирустық инфекциялардың (SARS-CoV немесе MERS-CoV) құрсақішілік берілуінің дәлелі жоқ және басқа респираторлық патогендердің берілуі туралы мәліметтер аз. тұмау сияқты.

Қазіргі уақытта SARS-CoV-2 вертикальды берілу дәрежесі және оның берілу уақыты белгісіз. Шынында да, неонатальды инфекцияны және оның қашан пайда болғанын анықтау қиын болды. Екі жіктеу жүйесі ұсынылғанына қарамастан, халықаралық деңгейде қабылданған стандартталған анықтамалар жоқ. Мұндай дәйекті анықтамалар әртүрлі зерттеулерден алынған деректерді салыстыру және клиникалық нәтижелерді жақсарту үшін ықтимал араласуды анықтау үшін кілт болып табылады.

Зерттеудің мақсаты болашақ зерттеулердің бағыттары мен перспективаларын одан әрі болжау үшін SARS-CoV-2 жұқтырған анадан балаға берілу механизмдері мен мерзімдері туралы ағымдағы деректерді талдау болып табылады.

Әдістері: Ғылыми әдебиеттерді іздеу PubMed, MEDLINE, Google scholar қолданбаларында 2020 жылдың наурызынан 2022 жылдың наурызына дейін жүргізілді. Тақырыптар мен тезистер зерттеу тақырыбына сәйкестігіне талдау жасалды.

Нәтижелер: Әдебиеттерге шолу вирустың ұрыққа/жаңа туылған нәрестеге берілу механизмдері мен мерзімдері туралы соңғы жоғары сапалы зерттеу деректерін ұсынады, статусы расталған әйелдерде. Бүгінгі күні SARS-CoV-2 вертикальды таралу ықтималдығын анықтау қиын. Тік берілу туралы деректердің көпшілігі үлгіні жинау уақытында айтарлықтай айырмашылықтары бар жоғарғы тыныс жолдарынан алынған үлгідегі бір оң неонаталдық RT-ПТР (кері транскрипция – полимеразды тізбекті реакция) негізінде жасалған. Ұрықтың ықтимал құрсақішілік инфекциясы неонатальды мұрын немесе орофарингеальды оң нәтижеге әкелуі мүмкін механизм жақсы түсінілмеген. Құрсақішілік инфекцияны анықтау үшін SARS-CoV-2 үшін оң болатын плацентарлы немесе амниотикалық сұйықтық үлгілерінің ерекшелігі анық емес және неонатальды инфекцияны диагностикалау үшін тек SARS-CoV-2 IgM/IgA пайдалану жеткіліксіз. мұрын-жұтқыншақтық RT-ПТР нәтижесі теріс жаңа туған нәрестелердегі ауру симптомсыз жағдайлар.

Қорытынды: Қазіргі уақытта SARS-CoV-2 вертикальды берілуіне дәлелдер жеткіліксіз, оның ішінде берілу уақыты, диагностикалық сынақтардың сезімталдығы мен ерекшелігі, сынама алу бойынша бірыңғай нұсқаулардың жоқтығы. Бұл зерттеулердің болмауы бүкіл әлем бойынша әртүрлі зерттеулердің деректерін салыстыруға мүмкіндік беретін стандартталған хаттамалардың болмауына байланысты.

Түйінді сөздер: COVID-19 (SARS-CoV-2), COVID-19 жүктілік және босану (SARS-CoV-2), плацента, ұрық, COVID-19 (SARS-CoV-2) тік берілу.

SARS-COV-2 POSITIVITY IN FETUS AND ROUTE OF MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION: A LITERATURE REVIEW

D.E. Omertaeva¹, N.S. Grigoryan¹, I.M. Karpyzin^{1a}, A.N. Kidralieva¹, A.B. Magramova¹

¹NAO «Medical University of Karaganda,» Karaganda, the Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: The number of pregnant women with COVID-19 and a higher likelihood of SARS-CoV-2 mother-to-child (vertical) transmission in utero, during childbirth, or in the early postpartum period is reported around the world. In general, respiratory viruses such as SARS-CoV-2 are not easily transmitted in utero; evidence for intrauterine transmission of other respiratory coronavirus infections (SARS-CoV or MERS-CoV) is lacking, and there are only a few reports of transmission of other respiratory pathogens such as influenza.

At present, the extent of vertical transmission of SARS-CoV-2 and the timing of such transmission is unclear. Indeed, determining the infection in the newborn and the timing of its onset is challenging. Although two classification systems have been proposed for determining infection in neonates, there are no internationally accepted standardized protocols. Such consensus recommendations are key to comparing different studies and determining the required tests for virus verification.

The study aimed to analyze current data on the mechanism and timing of SARS-CoV-2 transmission from an infected mother to the child to predict the directions and prospects for further research.

Methods: Scientific literature search was performed in PubMed, MEDLINE, and Google Scholar from March 2020 to March 2022. Titles and abstracts were analyzed for relevance to the research topic.

Results: The literature review provides the latest high-quality research data on mechanisms and timing of the virus transmission from women with verified status to the fetus/newborn. To date, it is difficult to determine the likelihood of vertical transmission of SARS-CoV-2. Most data on vertical transmission were based on a single positive neonatal RT-PCR in a sample from the upper respiratory tract with significant differences in sample collection time. The mechanism by which a potential intrauterine infection of the fetus can lead to a positive neonatal naso- or oropharyngeal test is not well understood. The specificity of SARS-CoV-2-positive placental or amniotic fluid specimens to detect intrauterine infection is unclear. Using only SARS-CoV-2 IgM/IgA to diagnose neonatal infection is insufficient given the numerous reports of false-positive IgM tests in asymptomatic cases of the disease in neonates with a negative nasopharyngeal RT-PCR result.

Conclusion: There is currently insufficient evidence for vertical transmission of SARS-CoV-2, including the transmission timing, sensitivity and specificity of diagnostic tests, and lack of uniform sampling guidelines. This lack of research is due to the lack of standardized protocols that would allow the comparison of data from different studies around the world.

Keywords: COVID-19 (SARS-CoV-2), pregnancy and childbirth with COVID-19 (SARS-CoV-2), placenta, fetus, COVID-19 (SARS-CoV-2) vertical transmission.

Данные авторов

Омертаева Д.Е. – Докторант, ассистент кафедры «Акушерство и гинекология» НАО «Медицинский Университет Караганды» г. Караганда, Казахстан. e-mail omertaevadinara@list.ru ORCID 0000-0002-9111-3275

Григорян Н.С. – резидент по направлению «Акушерство и гинекология» НАО «Медицинский Университет Караганды» г. Караганда, Казахстан. e-mail nar.grigo@bk.ru ORCID 0000-0003-2415-0380

Карпызина И.М. – резидент по направлению «Акушерство и гинекология» НАО «Медицинский Университет Караганды» г. Караганда, Казахстан. e-mail irinasuper@mail.ru ORCID 0000-0002-0057-9097

Кидралиева А.Н. – резидент по направлению «Акушерство и гинекология» НАО «Медицинский Университет Караганды» г. Караганда, Казахстан. e-mail: alua_k_96@mail.ru ORCID 0000-0001-8556-2296

Маграмова А.Б. – резидент по направлению «Акушерство и гинекология» НАО «Медицинский Университет Караганды» г. Караганда, Казахстан. e-mail: aida97__02@mail.ru ORCID 0000-00026606-0802

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Омертаева Д.Е., Григорян Н.С.**

научный дизайн – **Омертаева Д.Е., Карпызина И.М.**

исполнение заявленного научного исследования – **Омертаева Д.Е., Кидралиева А.Н.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Маграмова А.Б.**

создание научной статьи – **Карпызина И.М., Кидралиева А.Н.**

Адрес для корреспонденции: Григорян Нарине Самвеловна e-mail nar.grigo@bk.ru

НАО «Медицинский Университет Караганды», 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, д.40

Финансирование: финансирование данной статьи не проводилось.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.