

# Infekce SARS-CoV-2 a novorozenci

doc. MUDr. Jiří Dort, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Alice Mocková, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Magdalena Daumová, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neonatologické oddělení, FN Plzeň

<sup>2</sup>Šiklův patologicko-anatomický ústav, FN Plzeň

Článek pojednává o riziku přenosu infekce SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related coronavirus) pro plod v děloze. Transplacentární přenos viru je možný, ale je vzácný díky speciálnímu ochrannému vybavení placenty. Ve vlastním souboru rodiček, který autoři sestavili, bylo riziko nákazy plodu a novorozence nízké. U nemocných rodiček vyšetřovali histologické změny placenty a popsali obraz placentitidy způsobený infekcí SARS-CoV-2. Autoři přidali ilustrační kazuistiku nedonošeného dítěte s vrozenou infekcí SARS-CoV-2. V diskuzi pak autoři popisují možnosti a podrobnosti přenosu SARS-CoV-2 na plod a novorozence, onemocnění novorozenců a prognózu na základě literárních referencí.

**Klíčová slova:** infekce SARS-CoV-2, gravidita, vertikální přenos, placentitida.

## SARS-CoV-2 infection and newborns

This article discusses the risk of transmission of SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) infection to the fetus in utero. Transplacental transmission of the virus is possible but is rare due to the special protective equipment of the placenta. In the authors' own cohort of parturients, the risk of fetal and neonatal infection was low. They examined histological changes in the placentas of the affected mothers and described a picture of placentitis caused by SARS-CoV-2 infection. The authors added an illustrative case report of a premature infant with congenital SARS-CoV-2 infection. In the discussion, the authors then describe the possibilities and details of SARS-CoV-2 transmission to the fetus and newborn, neonatal disease, and prognosis based on literature references.

**Key words:** SARS-CoV-2 infection, pregnancy, vertical transmission, placentitis.

## Úvod

Virus SARS-CoV-2 patří do čeledi *Coronaviridae*, původně objevené v 60. letech 20. století. Původní virus se v humánní medicíně projevoval jako původce onemocnění horních cest dýchacích. Později se objevily mutace viru, které vyvolávaly na rozdíl od původního viru, již závažná až smrtící respirační onemocnění, postupně SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), MERS (Middle East Respiratory Syndrome) a nyní SARS-CoV-2. U těhotné nemocné ženy s infekcí SARS-CoV-2 virus je za určitých podmínek schopen vyvolat covidovou placentitidu a dále infikovat dítě v děloze a vyvolat jeho onemocnění. Předpokladem transplacentárního přenosu je viremie. Bylo však zjištěno, že existuje ur-

čitý obranný mechanismus placenty, bránící průniku viru do buňky.

## Vlastní pozorování

### Metodika

Provedli jsme observační studii v Perinatologickém centru FN Plzeň v období 10/2020–12/2021. V tomto časovém úseku zde porodilo 4 042 žen. Všechny rodičky měly při přijetí proveden PCR test na přítomnost SARS-CoV-2 viru. Sledovali jsme počet PCR pozitivních rodiček s lehkými respiračními příznaky, počet žen s těžkým průběhem nemoci a počet žen bez klinických projevů SARS-CoV-2. Placenty, které po vypuzení z těla rodiček jeví patologické změny, byly odeslá-

ny na Šiklův patologicko-anatomický ústav k provedení histologického vyšetření.

U novorozenců jsme sledovali gestační věk, porodní hmotnost a klinický stav. PCR testy jsme u novorozenců rutinně neprováděli. Pouze novorozenci, porození matkou s pozitivním PCR testem, měli PCR test provedený v případě jejich umístění na JIRP/JIP.

## Výsledky

V daném časovém období porodilo 4 042 žen, u 64 žen (1,6 %) byla zjištěna pozitivita PCR SARS-CoV-2 testu. Lehké respirační příznaky (tj. nejčastěji rýma, popřípadě kašel, bez horečky) mělo 34 (53,1 %) PCR pozitivních rodiček, těžký průběh byl diagnostikován u 1 ženy (1,6 %) a bez klinických projevů



doc. MUDr. Jiří Dort, Ph.D.  
Neonatologické oddělení, FN Plzeň  
[dortj@fnplzen.cz](mailto:dortj@fnplzen.cz)

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2023;24(5):321-324

Článek přijat redakcí: 12. 6. 2023

Článek přijat k publikaci: 4. 9. 2023

SARS-CoV-2 bylo 29 žen s PCR pozitivním testem (45,3%).

Histologické vyšetření placentární tkáně bylo provedeno ve 13 případech, ve třech byla nalezena triáda morfologických změn, typických při covidové placentitidě.

64 žen s pozitivním PCR-SARS-CoV-2 testem porodilo celkem 64 novorozenců, 59% dětí bylo porozeno předčasně. Průměrný gestační věk novorozenců byl 33 + 3 týdny (rozmezí 28 + 1–40 + 5), průměrná porodní hmotnost 2 085 g (1 170–4 780 g). PCR testy u novorozenců nebyly rutinně prováděny. Počet novorozenců bez příznaků infekce SARS-CoV-2 činil 63 (98,4%), u 1 nezralého novorozence byl diagnostikován těžký průběh (viz dále).

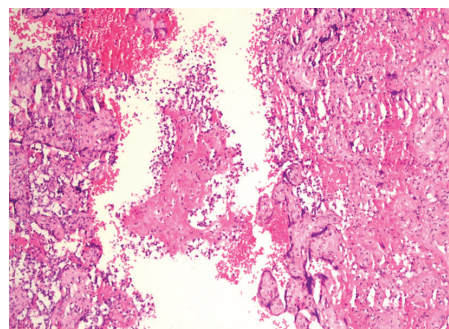
## Kazuistika

Dítě se narodilo z II. sledované gravidity, prenatalní screeniny a ultrasonografická vyšetření byla s normálním nálezem. Týden před porodem, tj. v 27. týdnu gestace, se u matky projevil příznaky respirační infekce (dráždivý kašel), test PCR SARS-CoV-2 byl pozitivní. Jeden den před porodem matka udávala bolesti v podbřišku, slabší pohyby plodu, kardiografický záznam byl supekní, proto s těmito nálezy byla hospitalizována. V laboratorním vyšetření před porodem byla u matky snižená hladina fibrinogenu (<0,8 g/l, norma 1,8–4,2 g/l), trombocytů ( $119 \times 10^9/l$ , norma  $150 \times 10^9/l$ ), leukocytů ( $5,4 \times 10^9/l$ , norma  $9–18 \times 10^9/l$ ) a mírná elevace C-reaktivního proteinu (24 mg/l, norma do 10 mg/l). Matce byl před porodem podán fibrinogen a čerstvě zmrazená plazma, pro elevaci CRP a rtg obraz pneumonie aplikován Klacid. Maturace plic nebyla dokončena (podána 1. dávka Diprophosu).

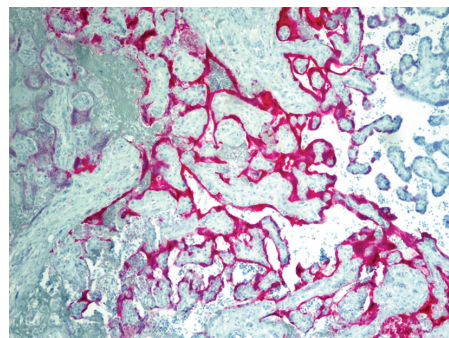
Po porodu bylo provedeno histologické vyšetření placentární tkáně, které prokázalo nález charakteristických morfologických změn pro covidovou placentitidu (chronická histiocytární intervillozitida, nekróza vilózního trofoblastu a zmnožení perivilózního fibrinoidu) (Obr. 1). Imunohistochemickým vyšetřením byla ve vilózním trofoblastu prokázána přítomnost nukleokapsidového proteinu viru SARS-CoV-2 (Obr. 2). Molekulární genetické vyšetření prokázalo přítomnost RNA SARS-CoV-2.

Gravidita byla ukončena operativním porodem pro hrozící hypoxii plodu v gestačním týdnu 28 + 1. Byl vybaven silně nezralý asfyk-

**Obr. 1.** SARS-CoV-2 placentitida. Zánětlivý infiltrát v intervilózních prostorách placenty, nekrózy vilózního trofoblastu, přítomnost perivilózního fibrinoidu (barvení HE, zvětšení 100×)



**Obr. 2.** Pozitivní imunohistochemický průkaz SARS-CoV-2 (barvení SARS2-BioSB, zvětšení 100×)



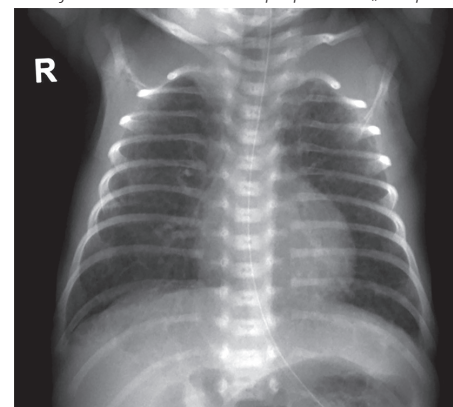
tický novorozenec s bradykardií 40/min a bez spontánní dechové aktivity (skóre Apgarové 3-5-6, pH pupečnickové krve 7,15), endotracheální intubace byla provedena na sále, na JIRP následně pokračováno v umělé plicní ventilaci. Pro závažný syndrom dechové tísně (RDS) byla provedena 2× aplikace surfaktantu. Na rtg plic byl obraz bílé plice oboustranně. Vývoj plicního onemocnění dítěte zobrazují rtg obrázky (Obr. 3, 4, 5). Příjmová mikrobiologická vyšetření neprokázala žádný bakteriální patogen, v krevním obrazu na počátku byla prokázána leukopenie ( $5,7 \times 10^9/l$ ), v krevní biochemii byly nalezeny hodnoty C-reaktivního proteinu (<1 mg/l) a prokalcitoninu (0,57 ng/ml) bez nápadnější elevace. V akutní fázi byly zvýšené hodnoty natriuretického peptidu typu B (proBNP) > 35 000, kreatininkinázy (CK) 19,1 a troponinu 351 ng/l. V krvi dítěte byl metodou fluorescenční imunochromatografie zjištěn pozitivní průkaz antigenu viru SARS-CoV-2 (hodnota virového antigenu 16,44 pg/ml, hranice positivity 8,9 pg/ml).

Při komplexní intenzivní terapii zahrnující dále parenterální nutriční, antibiotickou léčbu (ampicilin, gentamicin, Sefotak) 4× podání čerstvě zmrazené plazmy se stav dítěte stabilizoval a došlo postupně k normalizaci laboratorních

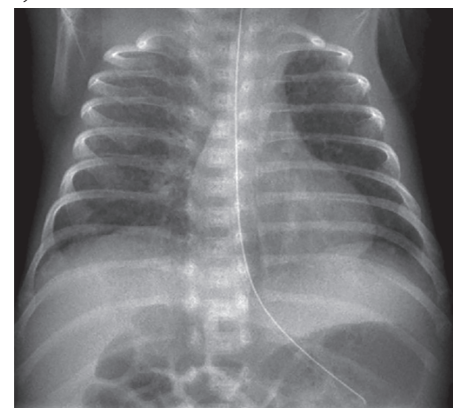
**Obr. 3.** Rtg plic začátek prosince 2021. Obraz „bílá plíce“ bilaterálně s negativním bronchogramem



**Obr. 4.** Rtg plic o 12 dnů později – prosinec 2021. Plice rozvinuty, s drobnými okrsky snižené vzdušnosti jako nevelké reziduum po původní „bílých plicích“



**Obr. 5.** Rtg plic začátek ledna 2022. Plice rozvinuty, plicní kresba normalizována, ložiska v parenchymu vymizela



hodnot. Chlapec byl po 6 dnech extubován a převeden na neinvazivní ventilační podporu (9 dní) a následně do věku 6 týdnů byl dependentní na

oxygenoterapii cestou vysokoprůtokové nosní kanyly (High Flow Nasal Cannula, HFNC). Dítě splnilo kritéria pro diagnózu bronchopulmonální dysplazie I. stupně. Při sonografickém vyšetření mozku bylo prokázáno intraventrikulární krvácení II. stupně bilaterálně, sonografické vyšetření nitro-břišních orgánů bylo s normálním nálezem. Oční vyšetření bylo bez známek retinopatie.

Chlapec dobře toleroval postupně zaváděnou enterální výživu a byl dimitován ve věku 40 dnů (postkoncepční věk 38 + 1) s hmotností 2980 g, před propuštěním byla zahájena profylaxe RSV viru preparátem Synagis.

Dítě je zařazeno do dlouhodobého ambulantního sledování v Centru vývojové péče, ve věku 12,5 měsíců (korekce -3 měsíce) měl hmotnost 8340 g, délku 72 cm, obvod hlavy 45 cm a jeho somatický a psychomotorický vývoj dobře pokračuje.

## Diskuze

Hlavní mechanismus vstupu viru SARS-CoV-2 do cílových buněk se uskutečňuje prostřednictvím vazby na membránový angiotenzin konvertující enzym 2 (ACE2). Tato vazba je usnadněna koexpresí proteázy serinu 2 (TMPRSS2), přičemž přítomnost obou proteinů byla již v minulosti nalezena na maternofetálním rozhraní. Nedávné údaje konkrétně potvrdily, že zmíněné proteiny jsou koexprimovány v syncytiotrofoblastu a vilózním a extravilózním cytotrofoblastu.

Z dostupných prací rovněž vyplývá, že vertikální přenos infekce SARS-CoV-2 u gravidních žen není častý, neboť infekce SARS-CoV-2 nebývá spojena s vysokou úrovní viremie, nutnou k intrauterinnímu přenosu virového patogenu. Rovněž nízký výskyt koexprese ACE2 a TMPRSS2 v placentární tkáni je považován za protektivní faktor, snižující transplacentární přenos infekce.

Perinatální infekce u novorozenců není častá (2,6–3,2 %). Vysvětlením určité rezistence novorozenců proti nákaze SARS-CoV-2 by mohl být i relativní rozdíl v receptorech ACE 2 oproti starším jedincům (1, 2, 3, 4).

Důležitou skutečností nicméně zůstává, že u infikovaných gravidních žen může SARS-CoV-2 vyvolat imunopatologickou odpověď, tzv. cytokinovou bouři, vedoucí k uvolňování velkého množství prozánětlivých cytokinů imunitním systémem a neimunitními buňkami. Tato reakce se děje pomocí aktivace dráhy

nukleárního faktoru kappa B (NFκB). U těhotných žen se SARS-CoV-2 byly nalezeny vyšší hladiny zánětlivého cytokinu IL-6 ve srovnání s netěhotnými ženami (5).

Imunitní odpověď u covidu-19 je převážně neutrofilní, což je pro virovou infekci neobvyklé, a silnější vrozená imunitní odpověď s menším rozvojem adaptivní imunity může u novorozenců zabránit hyperzánětu a cytokinové bouři.

Placentární zánět může mít za následek selhání orgánů a úmrtí plodu prostřednictvím uvolňování zánětlivých cytokinů. Histologická vyšetření placent infikovaných žen s SARS-CoV-2 odhalila známky maternální vaskulární malperfuze (přítomnost trombóz, infarktů, remodelace cévní stěny) a zánětlivých změn, které bývají asociovány s klinickými projevy prematurity, fetální růstové restrikce a úmrtím plodu (5).

Jak prokázala i naše studie, jsou příznaky infekce SARS-CoV-2 u novorozenců mírnější než u starších dětí či dospělých, většina nakažených novorozenců zůstává asymptomatických. Mezi příznaky mírnější neonatální infekce můžeme zařadit kašel, tachypnoe, dyspnoe, febrilie, průjem, poruchu pití či zvracení (6).

Základem terapie závažné formy neonatální infekce SARS-CoV-2 je symptomatická péče, udržující základní životní funkce dítěte (ventilační podpora, oxygenoterapie, parenterální výživa, aplikace surfaktantu, léčba bakteriálních superinfekcí atd.). V některých kazuistikách byly v terapii novorozenců zkoušeny různé léky např. hydroxychlorochin, favipiravir, remdesivir, kortikosteroidy či intravenózní imunoglobuliny (6). Jednoznačný farmakoterapeutický konsensus v terapii závažné neonatální SARS-CoV-2 infekce však nebyl dosud vytvořen.

Z literatury dále vyplývá, že většina infekcí SARS-CoV-2 zjištěných u novorozenců po narození, je způsobena horizontálním přenosem od pečovateli (primárně infikované matky). Údaje o bezpečnosti kojení matkami, infikovanými SARS-CoV-2, jsou však uklidňující. Preventivní úloha kojení je založena na silné protilátkové odpovědi sIgA, přítomnou v lidském mléce po infekci matky, se specifickou reaktivitou na celý protein SARS-CoV-2 Spike, na jeho receptoremovou vazebnou doménu (sIgA, IgG a/nebo IgM), na podjednotky S1 nebo S2 a nukleokapsid SARS-CoV-2 (8).

Při důsledném používání chirurgických roušek a hygienických opatření (mytí rukou, vzdálenost postýlky dítěte dva metry od postele matky) nebyl v literatuře zjištěn zvýšený pozdní postnatální přenos (definovaný jako přenos po 72 hodinách života) v souvislosti s kojením. Neodůvodněná separace novorozence od matky, infikované SARS-CoV-2, se tedy nedoporučuje (6).

Lepší pochopení patogenních mechanismů infekce SARS-CoV-2 společně s důsledným monitorováním následků, specifických pro jednotlivé věkové skupiny, by se mělo stát předmětem dalších prospektivních studií.

## Závěr

Uvedená observační studie přinesla zajímavé a nové informace ohledně vztahu infekce SARS-CoV-2, porod a novorozence. Počet PCR pozitivních rodiček byl nečekaně nízký (1,6 %), měly jen lehké příznaky (s výjimkou případu, uvedeného v kazuistice) nebo byly zcela bez příznaků. Novorozenci pozitivních matek neměli žádné příznaky nemoci (kromě jednoho v kazuistice). Přenos infekce SARS-CoV-2 z matky na plod, resp. novorozence možný je, ale je vzácný díky předpokládanému ochrannému molekulárnímu uspořádání (ACE2 receptor a serinová proteáza).

## Stojí za zapamatování

- Předpokladem transplacentárního přenosu je **viremie**.
- Majorita těhotných žen exprimuje na povrchu placentárních buněk receptor ACE2.
- Pro vstup SARS-CoV-2 do buněk je nutná vazba na **ACE2 a současná** proteolytická aktivita transmembránové **serinové proteázy**.
- Expresí serinové proteázy placentárními buňkami je vzácná, a to by mohl být **možný obranný mechanismus transplacentárního přenosu a infekce plodu**.
- Onemocnění SARS-CoV-2 je spojeno s histopatologickými změnami placenty.

Námi prezentovaná kazuistika demonstruje případ těžké, vs. SARS-CoV-2 pneumonie nezralého dítěte se signifikantní viremíí, ale s nečekaně rychlou úpravou plicního nálezu



tak, že lze uvažovat o léčebném efektu protilátok od matky nebo obsažených v dárčovské plazmě, kterou dostalo opakovaně. V 1. roce mělo dítě přiměřený růst a vývoj odpovídající jeho věku a významné prematuritě.

## LITERATURA

1. Beesley MA, Davidson JR, Panariello F, et al. COVID-19 and vertical transmission: assessing the expression of ACE2/TMPRSS2 in the human fetus and placenta to assess the risk of SARS-CoV-2 infection. BJOG. 2022;129(2):256-266.
2. Blumberg DA, Underwood MA, Hedriana HL, et al. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: What is the Optimal Definition? Am J Perinatol. 2020;37(8):769-772.
3. Peng Z, Zhang J, Shi Y, et al. Research progresses in vertical

## Doporučení jak pečovat o novorozence covid-19 pozitivních rodiček:

Onemocnění covidem-19 matky by nemělo ovlivnit způsob porodu, kojení či postnatální kontakt matky a dítěte (8).

- Dítě má být kojeno !!! (ev. odstříkané mléko, je-li matka oddělena).
- Matka má nosit roušku.
- Personál dodržuje bariérový protiepidemický režim.

- transmission of SARS-CoV-2 among infants born to mothers with COVID-19. Future Virol. 2022 Jan;10.2217/fvl-2021-0213.
4. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2):177-186.
  5. Joma M, Fovet CM, Seddiki N, et al. COVID-19 and Pregnancy: Vertical Transmission and Inflammation Impact on Newborns. Vaccines (Basel). 2021;9(4):391.
  6. Ryan L, Plötz FB, van den Hoogen A, et al. Neonates and

- COVID-19: state of the art: Neonatal Sepsis series. Pediatr Res. 2022;91(2):432-439.
7. Cheema R, Partridge E, Kair LR, et al. Protecting Breastfeeding during the COVID-19 Pandemic. Am J Perinatol. 2023;40(3):260-266.
  8. WHO Frequently Asked Questions: Breastfeeding and COVID-19 For health care workers. J Hum Lact. 2020;36(3):392-396.