

АНТИТЕЛА IgM И IgG К ВИРУСУ SARS-COV-2 У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С COVID-19

А. А. Семешкин, В. И. Вечорко, Б. В. Силаев [✉], Н. Н. Левчук, С. В. Поликарпова, О. В. Аверков

Городская клиническая больница № 15 имени О. М. Филатова, Москва, Россия

Исследование иммунитета у новорожденных, родившихся от матерей с доказанной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, — малоизученный в настоящее время вопрос. Целью работы было проанализировать уровень иммуноглобулинов IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2. Исследование проводили у 20 матерей в возрасте 19–39 лет и 21 новорожденного (родилась одна двойня). В случае обнаружения повышенного уровня иммуноглобулинов IgM, IgG к вирусу SARS-CoV-2 у матери у новорожденного выявляли повышенный уровень IgG. Имеется предположение, что иммуноглобулины IgM к вирусу SARS-CoV-2 не проникают через плаценту от матери к ребенку. Во всех наблюдениях исследование с помощью ПЦР у новорожденных показало отрицательный результат, таким образом, вертикального пути передачи COVID-19, по всей видимости, нет. Необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, пути передачи инфекции, новорожденные, матери, иммунитет новорожденных, иммуноглобулины, IgM, IgG, плацента

Вклад авторов: А. А. Семешкин — сбор материала, забор крови для исследования IgM и IgG у новорожденных, взятие мазков для ПЦР-диагностики у новорожденных, анализ полученных данных, написание статьи; В. И. Вечорко, О. В. Аверков — планирование исследования, анализ полученных данных; Б. В. Силаев — планирование исследования, забор крови для исследования IgM и IgG у матерей, взятие мазков для ПЦР-диагностики у матерей, анализ полученных данных, поиск литературных источников, написание статьи; Н. Н. Левчук — сбор материала, выполнение лабораторных исследований IgM и IgG, анализ полученных данных; С. В. Поликарпова — сбор материала, выполнение ПЦР-диагностики у матерей и новорожденных, поиск литературных источников, анализ полученных данных.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Городской клинической больницы № 15 имени О. М. Филатова (протокол № 5 от 12 мая 2020 г.) все участники исследования и их законные представители подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Борислав Владимирович Силаев
ул. Вешняковская, д. 23/1, г. Москва, 111517; drsilae@yandex.ru

Статья получена: 26.05.2020 **Статья принята к печати:** 13.06.2020 **Опубликована онлайн:** 26.06.2020

DOI: 10.24075/vrgmu.2020.036

IgM AND IgG ANTIBODIES AGAINST SARS-COV-2 IN NEONATES BORN TO MOTHERS WITH COVID-19

Semeshkin AA, Vechorko VI, Silaev BV [✉], Levchuk NN, Polikarpova SV, Averkov OV

Filatov City Clinical Hospital № 15, Moscow, Russia

Immunity against the novel coronavirus infection in neonates born to mothers with PCR-confirmed COVID-19 is an understudied field of research. The aim of this study was to analyze the levels of IgM and IgG antibodies against SARS-CoV-2. The study was carried out in 20 mothers aged 19 to 39 years and 21 neonates (including a pair of twins). Babies born to mothers with elevated IgM and IgG against SARS-CoV-2 also had elevated IgG. There is a hypothesis that anti-SARS-CoV-2 IgM are not passed on to the child across the placenta. In all cases studied in this work, neonates were PCR-negative for the virus, which suggests the absence of vertical COVID-19 transmission. Further research is needed.

Keywords: novel coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, transmission routes, neonate, mother, neonatal immunity, immunoglobulin, IgM, IgG, placenta

Author contribution: Semeshkin AA — data acquisition, blood collection for antibody tests in neonates, nasopharyngeal swab collection for PCR tests in neonates, analysis of the obtained data, manuscript preparation; Vechorko VI, Averkov OV — study planning, analysis of the obtained data; Silaev BV — study planning, blood collection for antibody tests in mothers, nasopharyngeal swab collection for PCR tests in mothers, data analysis, literature analysis, manuscript preparation; Levchuk NN — data acquisition, laboratory tests for IgM and IgG, analysis of the obtained data; Polikarpova SV — data acquisition, PCR tests in mothers and neonates, literature analysis, analysis of the obtained data.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of Filatov City Clinical Hospital No. 15 (Protocol No. 5 dated May 12, 2020). Informed consent was obtained from all study participants or their legal representatives.

✉ **Correspondence should be addressed:** Borislav V. Silaev
Veshnyakovskaya, 23/1, Moscow, 111517; drsilae@yandex.ru

Received: 26.05.2020 **Accepted:** 13.06.2020 **Published online:** 26.06.2020

DOI: 10.24075/brsmu.2020.036

Исследование иммунитета новорожденных, рожденных от матерей с генетически доказанной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, представляет большой интерес в связи с продолжающейся пандемией, вызванной COVID-19. В зарубежной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные этому вопросу. Представленные авторами данные в отношении иммунитета новорожденных к новой коронавирусной инфекции COVID-19 единичны, а результаты наблюдений требуют дальнейшего углубленного изучения и анализа. Считается, что вертикальный путь передачи новой коронавирусной инфекции COVID-19 от матери к ребенку крайне маловероятен [1]. Описано всего несколько достаточно спорных случаев возможной вертикальной передачи вируса в Китае [2, 3] и в Перу [4].

Согласно действующему руководству ВОЗ, анализы на коронавирус COVID-19 необходимо проводить с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) как наиболее точного и надежного метода диагностики вирусной инфекции [5]. Он позволяет определить даже очень небольшое количество РНК вируса в биологическом материале человека. Тестирование заболевших на наличие антител IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2 в настоящее время применяют достаточно широко, и использование этой методики в отношении новорожденных и матерей представляется достаточно интересным методом для изучения иммунитета новорожденных, родившихся от матерей с генетически доказанной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Целью работы было исследовать

иммунитет новорожденных, появившихся от матерей с генетически доказанной коронавирусной инфекцией COVID-19. Наличие иммуноглобулинов класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 у новорожденных позволяет судить о наличии врожденного иммунитета и носит прогностический характер.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для исследования была отобрана группа рожениц ($n = 20$), возраст которых составлял от 19 до 39 лет, поступивших на роды в родильный дом ГКБ № 15 имени О. М. Филатова в период с 01.05.2020 по 20.05.2020. При поступлении в родильный дом всем роженицам была выполнена ПЦР-диагностика COVID-19. Кроме того, на первом-втором дне жизни всем новорожденным ($n = 21$, в одном случае родилась двойня) также проводили ПЦР-исследование. Критерии включения пациенток в исследование: диагностирование COVID-19 в предродовом периоде; наличие легких и среднетяжелых клинических проявлений COVID-19, тяжесть течения заболевания оценивали согласно Временным методическим рекомендациям [6]. Критерии исключения: в исследовании не вошли родильницы с ОРВИ, а также родильницы с отрицательными результатами ПЦР-диагностики на РНК вируса SARS-CoV-2.

Лабораторную (молекулярно-биологическую) диагностику новой коронавирусной инфекции (COVID-19) проводили в соответствии с актуальной на момент исследования версией временных методических рекомендаций [6].

Забор биоматериала для ПЦР-диагностики коронавируса SARS-CoV-2 проводили согласно действующим нормативным документам [7]. Этиологическая диагностика новой коронавирусной инфекции COVID-19 заключается в установлении факта инфицирования коронавирусом SARS-CoV-2 на основе выявления в биоматериале от пациента РНК SARS-CoV-2 с использованием методов

амплификации нуклеиновых кислот. В нашей лаборатории выделение РНК коронавируса SARS-CoV-2 проводили на тест-системах «Ампли-Тест SARS-CoV-2», разработанных в Центре стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья Федерального медико-биологического агентства (ЦСП ФМБА; Россия).

Проводили тестирование на антитела класса IgM и IgG к штамму вируса SARS-CoV-2 в сыворотке у родильниц и новорожденных на первый-второй день жизни с целью количественного определения антител к вирусу, вызывающему COVID-19. Взятие, транспортировку и хранение биологического материала осуществляли в соответствии с рекомендациями разработчика тест-системы. Исследования выполняли на анализаторе CL 6000i (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.; Китай).

Качественное определение антител IgG и IgM к вирусу SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2-IgG, SARS-CoV-2-IgM) проводили иммунохемилюминесцентным методом (чувствительность и специфичность метода составляют, согласно данным разработчика, 97,8 и 97,9% соответственно). Референсные значения для примененной нами методики определения антител класса IgM и IgG к вирусу, вызывающему COVID-19, составляли 0,00–0,999 ОСЕ и 0,00–9,90 Ед./мл соответственно.

Родоразрешение проводили через естественные родовые пути ($n = 16$). В четырех наблюдениях было выполнено кесарево сечение в нижнематочном сегменте по общепринятой методике. Все мамы носили маски, все медицинские сотрудники использовали защитные костюмы и маски класса защиты FFP2-3 в соответствии с требованиями эпидемиологического режима.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Младенцы были изолированы от матерей сразу после родов. Все дети имели на первой минуте рождения 8–9 баллов по

Таблица 1. Уровень антител класса IgM и IgG к вирусу COVID-19 у матерей и новорожденных

Наблюдение	IgM		IgG	
	У матери	У ребенка	У матери	У ребенка
1	2,51	0,15	0,40	0,49
2	8,84	0,30	34,76	11,24
3	9,29	0,43	136,02	109,84
4	0,96	0,26	0,53	0,97
5	1,19	0,24	17,54	15,01
6	0,48	0,24	0,32	0,70
7	2,01	0,24	24,81	9,69
8	1,19	0,18	92,4	42,12
9	6,70	0,26	116,04	24,41
10	6,80	0,14	66,32	89,12
11	0,68	0,25	1,54	1,20
12	0,31	0,21	0,32	0,58
13	14,43	0,15	38,86	23,90
14	2,85	1 ребенок 0,14 2 ребенок 0,16	47,77	1 ребенок 8,44 2 ребенок 6,83
15	1,26	0,62	39,30	12,67
16	2,52	0,95	6,52	2,11
17	0,41	0,12	103,02	38,64
18	1,94	0,41	19,86	12,54
19	2,48	0,94	6,34	1,15
20	10,08	8,54	24,12	16,87

шкале Апгар, на пятой минуте — 9–10 баллов. Неонатальные мазки из носа и носоглотки, взятые на первый–второй день жизни, имели отрицательные результаты ПЦР-теста у всех новорожденных. Одновременно с выполнением ПЦР-диагностики COVID-19 выполняли исследование крови на IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2.

В сыворотке у всех новорожденных были обнаружены антитела. У одного младенца были повышены уровни IgM и IgG, у четырех новорожденных уровень IgM и IgG находился в пределах референсных значений, такие же результаты были получены и у матерей. У 14 новорожденных выявлено превышение уровня IgG, при этом у матерей были выше референсных значений и уровень IgM, и уровень IgG (табл. 1).

У всех детей, рожденных от обследованных матерей с подтвержденным COVID-19, РНК вируса SARS-CoV-19 не была обнаружена в мазке из горла методом ПЦР. Тем не менее у всех новорожденных в образцах сыворотки крови были выявлены вирусспецифичные антитела класса IgG.

Уровень IgG был повышен у 16 детей, но в тех же случаях, когда он был повышен и у матери ($n = 16$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исходя из полученных нами данных, можно сделать вывод, что, по всей видимости, антитела класса IgG пассивно переносятся кровотоком матери через плаценту к плоду во время конца второго триместра и достигают наибольшего уровня к моменту рождения. По данным других источников,

антитела класса IgM, которые в нашем исследовании были обнаружены у одного новорожденного, не передаются от матери к плоду из-за его большого молекулярного веса [1–4]. Однако IgM мог продуцировать сам младенец, если вирус, вызывающий COVID-19, проник в плаценту. Наши данные совпадают с результатами китайских исследователей, полученными на меньшем числе наблюдений [8–10]. Мы не проводили исследование плаценты, поэтому данное суждение всего лишь предположение. Наше наблюдение ограничено небольшим размером выборки, отсутствием исследования вируса и антител в амниотической жидкости и грудном молоке. Тем не менее полученные данные могут быть важны для понимания серологических характеристик новорожденных, чьи матери инфицированы вирусом SARS-CoV-2.

ВЫВОДЫ

1. В крови новорожденных от матерей с генетически доказанной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на первый–второй день жизни в крови обнаружен повышенный уровень IgG.
2. Повышенный уровень вирусспецифичного IgG может свидетельствовать о наличии врожденного иммунитета к этой инфекции.
3. Отсутствие повышенного уровня вирусспецифичного IgM у новорожденных от матерей с генетически доказанной COVID-19 обусловлено с большой степенью вероятности невозможностью трансплацентарного переноса от матери IgM в связи с большим молекулярным весом.

Литература

1. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero? More Definitive Evidence Is Needed. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1788–9. DOI: 10.1001/jama.2020.4868.
2. Shaoshuai Wang, Lili Guo, Ling Chen, Weiyong Liu, Yong Cao, Jingyi Zhang, et al. A Case Report of Neonatal 2019 Coronavirus Disease in China. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa225, Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa225>.
3. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. Published March 26, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.4621.
4. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *Am J Perinatol*. 2020; 10.1055/s-0040-1710050. DOI: 10.1055/s-0040-1710050.
5. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases: interim guidance 2020. Posted January 17, 2020. Accessed March 5, 2020. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
6. Временные методические рекомендации МЗ РФ.

- «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия № 6 (24.04.2020). Доступно по ссылке (активна на 09 июня 2020 г.): <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74067237/>.
7. Временная инструкция МЗ РФ от 10.04.2020 г. № 17-1/И1-2004 «Временная инструкция по вопросу забора биологического материала у всех пациентов с подозрением на пневмонию или с подтвержденной пневмонией, поступающих на госпитализацию в стационары». Доступно по ссылке (активна на 11 июня 2020 г.): <http://base.garant.ru/74167237/>.
 8. Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1848–9. DOI: 10.1001/jama.2020.4861.
 9. Parazzini F, Bortolus R, Mauri PA, Favilli A, Gerli S, Ferrazzi E. Delivery in pregnant women infected with SARS-CoV-2: A fast review. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Jul; 150 (1): 41–46. DOI: 10.1002/ijgo.13166. Epub 2020 May 1.
 10. Liu P, Zheng J, Yang P, Wang X, Wei C, Zhang S, et al. The Immunologic Status of Newborns Born to SARS-CoV2-infected Mothers in Wuhan, China *J Allergy Clin Immunol*. 2020 May 10; S0091-6749(20)30640-0. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.038.

References

1. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero? More Definitive Evidence Is Needed. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1788–9. DOI: 10.1001/jama.2020.4868.
2. Shaoshuai Wang, Lili Guo, Ling Chen, Weiyong Liu, Yong Cao, Jingyi Zhang, et al. A Case Report of Neonatal 2019 Coronavirus Disease in China. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa225, Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa225>.
3. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of

- SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. Published March 26, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.4621.
4. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *Am J Perinatol*. 2020; 10.1055/s-0040-1710050. DOI: 10.1055/s-0040-1710050.
 5. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel

- coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases: interim guidance 2020. Posted January 17, 2020. Accessed March 5, 2020. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
6. Vremennye metodicheskie rekomendacii MZ RF. «Profilaktika, diagnostika i lechenie novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19)» versija # 6 (24.04.2020). Available from (aktivna na 09 ijunja 2020 g.): <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74067237/>. Russian.
 7. Vremennaja instrukcija MZ RF ot 10.04.2020 g. # 17-1/11-2004 «Vremennaja instrukcija po voprosu zabora biologicheskogo materiala u vseh pacientov s podozreniem na pnevmoniju ili s podtverzhdennoj pnevmoniej, postupajushih na gospitalizaciju v stationary». Available from (aktivna na 11 ijunja 2020 g.): <http://base.garant.ru/74167237/>. Russian.
 8. Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1848–9. DOI: 10.1001/jama.2020.4861.
 9. Parazzini F, Bortolus R, Mauri PA, Favilli A, Gerli S, Ferrazzi E. Delivery in pregnant women infected with SARS-CoV-2: A fast review. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Jul; 150 (1): 41–46. DOI: 10.1002/ijgo.13166. Epub 2020 May 1.
 10. Liu P, Zheng J, Yang P, Wang X, Wei C, Zhang S, et al. The Immunologic Status of Newborns Born to SARS-CoV2-infected Mothers in Wuhan, China *J Allergy Clin Immunol*. 2020 May 10: S0091-6749(20)30640-0. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.038.