

Ảnh hưởng của SARS-CoV-2 đối với khả năng sinh sản ở nữ giới và thai kỳ

Ngô Ngọc Phương Thùy, Trần Huy Dũng*



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

TÓM TẮT

SARS-CoV-2 gây ra đại dịch suy hô hấp cấp ở người, bắt nguồn ở Vũ Hán, Trung Quốc vào năm 2019 và sau đó lan rộng ra toàn cầu. Không chỉ xâm nhiễm ở các cơ quan thuộc hệ hô hấp, nhiều nghiên cứu cho thấy virus này có thể gây ra các xâm nhiễm thứ cấp ở các cơ quan khác như tim, thận, tinh hoàn,... thông qua sự tương tác với hai protein là ACE2 và TMPRSS2. Cho đến nay, bằng chứng về khả năng xâm nhiễm của SARS-CoV-2 trên cơ quan sinh sản ở nữ giới, giao tử, phôi cũng như nguy cơ lây truyền virus từ mẹ sang con trong quá trình mang thai vẫn còn khá hạn chế và các kết quả nghiên cứu vẫn còn gây nhiều tranh cãi. Bài viết này tổng hợp những bằng chứng mới nhất cho thấy SARS-CoV-2 ít có khả năng xâm nhiễm trên các tế bào thuộc hệ cơ quan sinh sản ở nữ giới nhưng lại có khả năng xâm nhiễm vào noãn và phôi do sự khác biệt về tình trạng biểu hiện hai protein xuyên màng ACE2 và TMPRSS2 ở các loại tế bào này. SARS-CoV-2 làm tăng nguy cơ gây ra các tác động tiêu cực đến thai kì với các mức độ khác nhau ở các giai đoạn khác nhau và tiềm ẩn nguy cơ lây truyền từ mẹ sang con. Với các bằng chứng hiện tại, trong thực hành lâm sàng chúng ta cần lưu ý hơn trong quá trình theo dõi sức khỏe ở các thai phụ nhiễm SARS-CoV-2, đặc biệt là trong ba tháng đầu của thai kỳ.

Từ khóa: SARS-CoV-2, khả năng sinh sản ở nữ giới, thai kỳ, lây truyền dọc

GIỚI THIỆU

Từ cuối năm 2019, loạt ca nhiễm SARS-CoV-2 được báo cáo ở Vũ Hán, Trung Quốc và sau đó lan rộng ra quy mô toàn cầu¹. SARS-CoV-2 ban đầu được cho rằng có nguồn gốc từ dơi², sau đó theo quá trình tiến hoá của virus, đã cải thiện khả năng xâm nhiễm đa vật chủ và lây nhiễm sang người³ cũng như lây nhiễm giữa người với người⁴. Cho đến nay, đã có hơn 200 quốc gia và vùng lãnh thổ báo cáo các số liệu thống kê về sự bùng phát SARS-CoV-2 với hơn 214 triệu ca nhiễm và hơn 4 triệu ca tử vong⁵. Virus này chủ yếu xâm nhiễm vào các tế bào thuộc hệ hô hấp và gây ra hội chứng suy hô hấp cấp ở bệnh nhân nhiễm virus⁶. Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu khác cũng cho thấy ở một số cơ quan khác trong cơ thể, ngoài hệ hô hấp, vẫn tiềm ẩn nguy cơ bị xâm nhiễm bởi virus này⁶. Vấn đề được đặt ra là với nguy cơ xâm nhiễm vào các mô/cơ quan khác, SARS-CoV-2 có gây ra các ảnh hưởng lên chức năng của các mô/cơ quan đó hay không? Bài viết này sẽ thảo luận về ảnh hưởng của sự xâm nhiễm SARS-CoV-2 đến khả năng sinh sản ở nữ giới và thai kỳ.

TỔNG QUAN VỀ SARS-COV-2

SARS-CoV-2 được viết tắt từ Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Coronavirus gây ra hội

chứng suy hô hấp cấp), là một chủng virus thuộc họ Coronaviridae, gây ra Hội chứng suy hô hấp cấp ở người. Virus này gây ra đại dịch từ cuối tháng 12 năm 2019 nên còn được tổ chức Y tế thế giới (WHO – World Health Organization) gọi là COVID-19. Cấu trúc virion của Coronavirus là dạng virus có vỏ bao, cấu trúc hình cầu với đường kính 65 – 125nm, mang vật chất di truyền có bản chất RNA (Ribonucleic Acid) mạch dương (+ssRNA – positive single - strand RNA) có kích thước 30kb⁷. Bộ gene của SARS-CoV-2 mã hoá cho ba protein cấu trúc chính, gồm: protein S (spike protein), protein M (Membrane protein) và protein E (Envelop protein). Protein M có vai trò quyết định hình dạng virion của virus (Hình 1). Và protein E đóng vai trò thiết yếu kiểm soát quá trình đóng gói cấu trúc virion của virus trong quá trình tăng sinh virus bên trong tế bào vật chủ⁸. Protein S là protein xuyên màng nhô ra phía ngoài bề mặt cấu trúc virion của virus, gồm tiểu phần S1 quyết định khả năng bám virus vào thụ thể của tế bào vật chủ và tiểu phần S2 quyết định khả năng hoà nhập giữa virion virus và màng tế bào chủ trong quá trình xâm nhiễm⁹. Dựa vào protein S, chúng ta có thể xác định được biến chủng của virus vì các đột biến ở virus chủ yếu xảy ra ở protein này.

Theo Trung tâm kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ (CDC – Centers for Disease Control and Pre-

Trung tâm nghiên cứu Di truyền và Sức khoẻ sinh sản (CGRH), Khoa Y, Đại học Quốc gia TP.HCM, Việt Nam

Liên hệ

Trần Huy Dũng, Trung tâm nghiên cứu Di truyền và Sức khoẻ sinh sản (CGRH), Khoa Y, Đại học Quốc gia TP.HCM, Việt Nam

Email: thdung@medvnu.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 07-9-2021
- Ngày chấp nhận: 02-10-2021
- Ngày đăng: 06-11-2021

DOI: 10.32508/stdjhs.v2i2.489

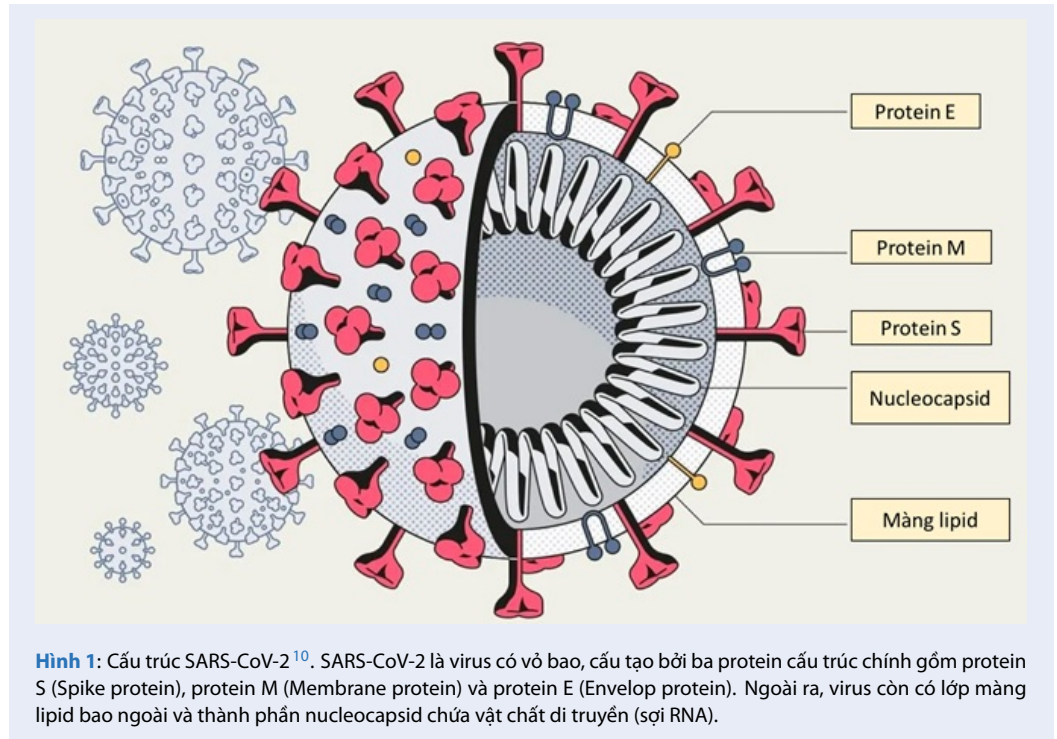


Bản quyền

© ĐHQG TP.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Trích dẫn bài báo này: Thùy N N P, Dũng T H. Ảnh hưởng của SARS-CoV-2 đối với khả năng sinh sản ở nữ giới và thai kỳ. *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2(2):271-280.



Hình 1: Cấu trúc SARS-CoV-2¹⁰. SARS-CoV-2 là virus có vỏ bao, cấu tạo bởi ba protein cấu trúc chính gồm protein S (Spike protein), protein M (Membrane protein) và protein E (Envelop protein). Ngoài ra, virus còn có lớp màng lipid bao ngoài và thành phần nucleocapsid chứa vật chất di truyền (sợi RNA).

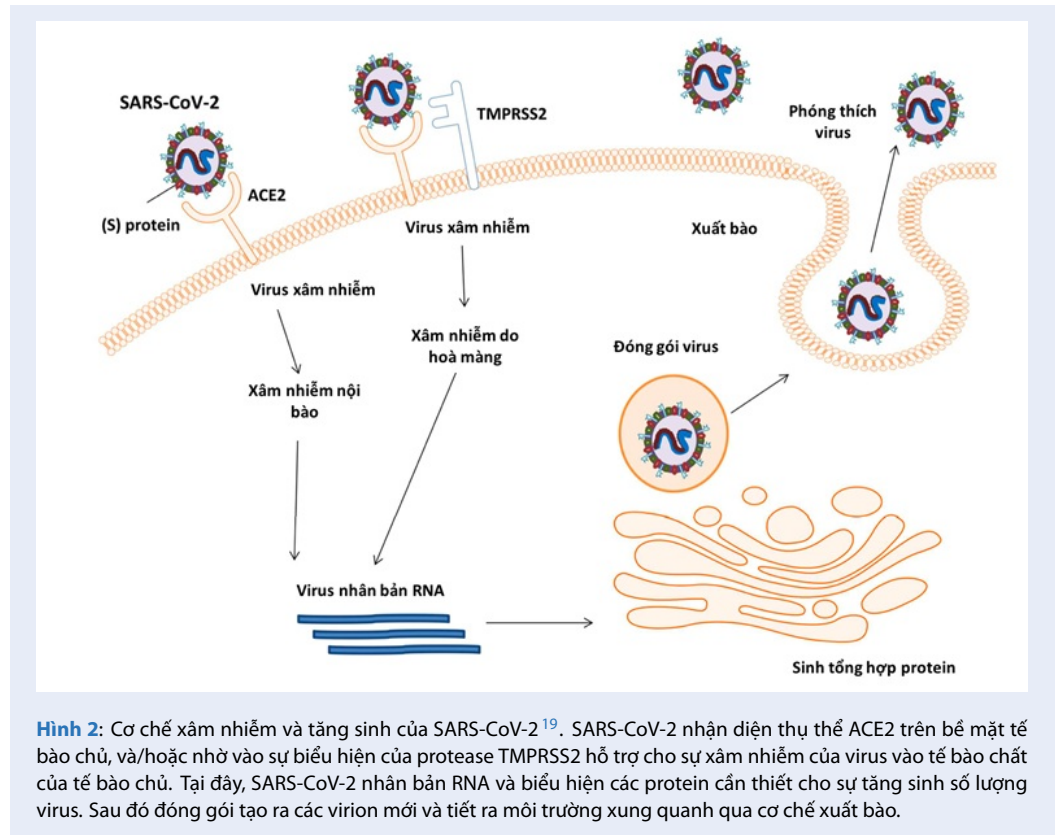
vention) từ lúc đại dịch COVID bùng phát đến nay, đã có bốn chủng SARS-CoV-2 lưu hành trên các quốc gia và vùng lãnh thổ, gồm: biến chủng α (alpha), β (beta), γ (gamma) và δ (delta)¹¹. Gần đây, ở các quốc gia Nam Mỹ báo cáo đã xuất hiện biến chủng mới, biến chủng λ (lambda). Biến chủng này mang các đột biến trên protein S làm tăng khả năng xâm nhiễm cũng như ảnh hưởng đến quá trình trung hoà virus của kháng thể¹².

CƠ CHẾ PHÂN TỬ QUYẾT ĐỊNH SỰ XÂM NHIỄM CỦA SARS-COV-2 VÀO TẾ BÀO CHỦ

Protein S của SARS-CoV-2 có ái lực rất cao với thụ thể ACE2 (Angiotensin-Converting enzyme 2) trên tế bào vật chủ¹³, là thụ thể chức năng trên các tế bào biểu mô type 2 thuộc phế nang và là thụ thể duy nhất virus có thể bám vào để bắt đầu quá trình xâm nhiễm. Sau khi virus bám lên thụ thể thành công, virus cần sự có mặt của protease TMPRSS2 (Transmembrane protease serine 2) trên tế bào vật chủ để có thể phân cắt protein S, cho phép quá trình hoà nhập màng virion và tế bào vật chủ diễn ra (Hình 2). Như vậy, có thể nói trên cơ thể vật chủ, tế bào đồng biểu hiện hai protein ACE2 và TMPRSS2 đều trở thành tế bào đích, thuận lợi cho sự xâm nhiễm của virus¹⁴. Ngoài ra, marker bề mặt CD147 ở tế bào vật chủ cũng được cho

rằng có vai trò hỗ trợ quá trình xâm nhiễm của SARS-CoV-2¹⁵. Sau khi hoà nhập màng tế bào chủ, virus sẽ phóng thích RNA vào tế bào chất của tế bào chủ, và tiến hành các cơ chế vừa nhân bản vừa dịch mã sợi RNA virus để tăng sinh số lượng virus bên trong tế bào chủ. Sau khi các protein S, protein M, protein E được biểu hiện hoàn tất, quá trình đóng gói tạo thành virus mới sẽ diễn ra. Các virus mới sẽ được di chuyển đến màng tế bào và phóng thích ra môi trường xung quanh và tiếp tục các chu kỳ xâm nhiễm mới¹⁶.

Thụ thể ACE2 và protease TMPRSS2 đồng biểu hiện ở đa số các tế bào thuộc hệ hô hấp của người. Một nghiên cứu cho thấy mức độ biểu hiện của hai protein này ở trẻ em thấp hơn đáng kể so với người trưởng thành, và mức độ biểu hiện này tăng cao đáng kể ở những người có tiền sử tiếp xúc với thuốc lá và những người mắc bệnh lý phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD – Chronic obstructive pulmonary disease)¹⁷. Nghiên cứu của Zou X. và cộng sự phân tích mức độ biểu hiện thụ thể ACE2 cho thấy thụ thể này biểu hiện trên nhiều loại tế bào khác nhau: 7,5% tế bào cơ tim biểu hiện thụ thể ACE2; tỉ lệ này ở tế bào hồi tràng là 30%, ở tế bào thận là 4%, tế bào cơ bàng quang là 2,4% và chỉ khoảng 2% ở các tế bào thuộc hệ hô hấp. Nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng, mô và cơ quan đích chỉ cần có trên 1% tế bào biểu hiện thụ thể này đều có thể là mục tiêu xâm nhiễm của SARS-CoV-2¹⁸.



Hình 2: Cơ chế xâm nhiễm và tăng sinh của SARS-CoV-2¹⁹. SARS-CoV-2 nhận diện thụ thể ACE2 trên bề mặt tế bào chủ, và/hoặc nhờ vào sự biểu hiện của protease TMPRSS2 hỗ trợ cho sự xâm nhiễm của virus vào tế bào chất của tế bào chủ. Tại đây, SARS-CoV-2 nhân bản RNA và biểu hiện các protein cần thiết cho sự tăng sinh số lượng virus. Sau đó đóng gói tạo ra các virion mới và tiết ra môi trường xung quanh qua cơ chế xuất bào.

ẢNH HƯỞNG CỦA SARS-COV-2 ĐẾN KHẢ NĂNG SINH SẢN Ở NỮ

Khả năng xâm nhiễm của virus lên các tế bào thuộc hệ sinh sản ở nữ

Thụ thể ACE2 là một thành phần thiết yếu trong hoạt động của hệ thống Renin-angiotensin (RAS – Renin-Angiotensin System), đóng vai trò điều hoà phản ứng phân cắt Angiotensin II (Ang-II) và Ang-(1-7). Sau khi xâm nhiễm vào tế bào chủ, virus gây gián đoạn hoạt động hệ thống RAS của tế bào chủ thông qua điều hoà giảm biểu hiện thụ thể ACE2 trên tế bào bị nhiễm, dẫn đến gia tăng các đáp ứng tiền viêm do Ang-II²⁰. Ang-II, Ang-(1-7) và ACE2 được chứng minh là có liên quan đến cơ chế điều hoà hoạt động quá trình phát sinh nang noãn, sinh tổng hợp các hormone có bản chất steroid, sự trưởng thành noãn và cả quá trình phóng noãn²¹. Theo lý thuyết này, nếu SARS-CoV-2 có thể xâm nhiễm lên các tế bào thuộc hệ sinh sản ở nữ, virus có thể ảnh hưởng đến các quá trình trên thông qua can thiệp hoạt động của thụ thể ACE2.

Cho đến nay, vẫn chưa có báo cáo nào xác nhận sự hiện diện của SARS-CoV-2 ở các tế bào thuộc hệ sinh sản ở nữ, trong khi đã có vài báo cáo cho thấy virus

này có xâm nhiễm trên các tế bào thuộc hệ sinh sản ở nam giới. Nghiên cứu của Qiu L. và cộng sự thực hiện trên 10 phụ nữ có triệu chứng suy hô hấp nặng do mắc SARS-CoV-2 cho thấy tất cả các mẫu phết dịch âm đạo đều âm tính với virus²². Nghiên cứu của Cui P. và cộng sự trên 35 bệnh nhân nữ nhiễm virus có triệu chứng từ nhẹ đến trung bình, có độ tuổi đa dạng cả trong độ tuổi sinh sản và độ tuổi mãn kinh, với thời gian từ lúc khởi phát triệu chứng đầu tiên đến lúc lấy mẫu phết dịch âm đạo và mẫu phết tế bào cổ tử cung là 8 – 41 tuần, cũng cho kết quả âm tính với SARS-CoV-2²³. Một nghiên cứu thực hiện so sánh mức độ biểu hiện của thụ thể ACE2 ở hệ sinh sản nam và nữ cho thấy thụ thể này biểu hiện ở hệ sinh sản nam cao hơn đáng kể so với hệ sinh sản ở nữ. Cụ thể hơn, nghiên cứu này chỉ ra thụ thể ACE2 biểu hiện rất thấp ở vòi trứng, buồng trứng, âm đạo, cổ tử cung và cả nội mạc tử cung; trong khi mức độ biểu hiện của thụ thể này rất cao ở tinh hoàn, đặc biệt là ở các tế bào Leydig và tế bào Sertoli. Điều này chứng tỏ rằng virus có khả năng xâm nhiễm vào hệ sinh sản ở nam giới nhiều hơn so với hệ sinh sản ở nữ²⁴.

Protease TMPRSS2 ở các tế bào cumulus ở người biểu hiện ở mức độ rất thấp hoặc hoàn toàn không biểu hiện. Các thử nghiệm trên tế bào nang noãn của

các động vật linh trưởng không phải người cũng cho thấy không có tình trạng đồng biểu hiện cả hai protein ACE2 và TMPRSS2²⁵. Nghiên cứu của Goad J. cũng chỉ ra rằng thụ thể ACE2 và protease TMPRSS2 không cùng lúc biểu hiện trên các tế bào thuộc mô cơ tử cung, nội mạc tử cung, buồng trứng, vòi trứng hoặc tế bào tuyến vú. Ngoài ra, nghiên cứu này cũng cho thấy không có tế bào nào thuộc hệ sinh sản ở nữ đồng biểu hiện thụ thể ACE2 và các protease khác như Cathepsin B (CTSB), Cathepsin L (CTSL)²⁶. Các dữ liệu này cho thấy rằng dường như các tế bào thuộc hệ sinh sản ở nữ không phải là tế bào đích thuận lợi cho sự xâm nhiễm của SARS-CoV-2.

Ảnh hưởng của virus đến giao tử và quá trình điều trị thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) trên bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2

Tuy rằng các nghiên cứu đều cho thấy buồng trứng không phải là mô đích cho sự xâm nhiễm của SARS-CoV-2, các dữ liệu nghiên cứu trên giao tử và phôi lại cung cấp cho chúng ta các bằng chứng khá thú vị. Toàn bộ mẫu tế bào nang noãn (cumulus và granulosa), noãn (gồm noãn GV và MII) và phôi (hợp tử và phôi nang) đều được hiến tặng từ các bệnh nhân điều trị thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON). Với mục tiêu khảo sát nguy cơ xâm nhiễm SARS-CoV-2 trên các tế bào này, nghiên cứu của Rajput S.K. ứng dụng kỹ thuật realtime RT-PCR (realtime Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) nhằm đo lường mức độ biểu hiện của các gene ACE2, TMPRSS2, CD147 và CTSL ở mức độ mRNA. Bên cạnh đó, nghiên cứu cũng phân tích song song các mẫu trên bằng kỹ thuật Western blot để xác định sự hiện diện của các gene ACE2, TMPRSS2, CD147 và CTSL ở mức độ protein. Kết quả realtime RT-PCR cho thấy thụ thể ACE2 biểu hiện nhiều ở noãn GV và MII hơn so với các tế bào cumulus, granulosa và phôi nang. Tuy nhiên, phân tích ở mức độ protein trong nghiên cứu này chỉ tìm được thụ thể ACE2 ở noãn MII, hợp tử và phôi nang. Protease TMPRSS2 hiện diện ở tất cả các mẫu, trong khi mRNA của TMPRSS2 chỉ được tìm thấy ở phôi nang. Tất cả các mẫu phân tích trong nghiên cứu đều biểu hiện mRNA của CD147 và CTSL, trong đó, cumulus và granulosa có mức độ biểu hiện thấp nhất. Điều này cho thấy các tế bào cumulus và granulosa ít có khả năng bị xâm nhiễm bởi virus do không đồng biểu hiện thụ thể ACE2 và các protease. Trong khi đó, sự đồng biểu hiện ACE2 và TMPRSS2 được tìm thấy ở noãn MII, hợp tử và phôi nang, chứng tỏ rằng giao tử, hợp tử và phôi hoàn toàn có thể bị xâm nhiễm bởi SARS-CoV-2 nếu có cơ hội tiếp xúc. Tuy nhiên, vẫn chưa có báo cáo trường hợp nhiễm SARS-CoV-2 ở giao tử và phôi *in vitro* cũng như *in vivo* ở các

chu kì điều trị TTTON²⁷. Nghiên cứu của Wang M. (2021) phân tích kết quả điều trị TTTON trên 65 bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 không triệu chứng hoặc có triệu chứng nhẹ và 195 bệnh nhân không nhiễm virus (nhóm chứng). Nghiên cứu này khẳng định không có sự khác biệt đáng kể trong kết quả phòng thí nghiệm (tỉ lệ noãn trưởng thành noãn, tỉ lệ noãn thoái hoá, tỉ lệ thụ tinh, tỉ lệ phôi phân chia, tỉ lệ phôi tốt, tỉ lệ hình thành phôi nang) cũng như kết quả điều trị lâm sàng (tỉ lệ có thai, tỉ lệ thai lâm sàng, tỉ lệ sẩy thai sớm và tỉ lệ làm tổ). Kết quả này chỉ ra rằng việc người mẹ nhiễm SARS-CoV-2 không triệu chứng hoặc có triệu chứng nhẹ không gây ra các ảnh hưởng xấu đến khả năng sinh sản và kết cục điều trị TTTON²⁸.

Ảnh hưởng của SARS-CoV-2 đến thai kỳ

Thai kỳ bao gồm các quá trình sinh lý và miễn dịch phức tạp, không chỉ có những thay đổi trong nội tiết mà cả hệ thống miễn dịch. Tỉ lệ tử vong ở thai phụ rất cao được ghi nhận trong đại dịch cúm gây ra bởi các chủng Coronavirus vào năm 2009, do đó các nhà khoa học vẫn đang rất quan ngại về sự an toàn của những phụ nữ trong thời kỳ mang thai có kết quả dương tính với SARS-CoV-2²⁹.

Ngoài các cơ quan như tim, phổi, thận, mạch, não, buồng trứng, tử cung, âm đạo, thụ thể ACE2 còn được tìm thấy ở nhau thai³⁰. Các loại tế bào trong nhau thai biểu hiện ACE2 bao gồm hợp bào, nguyên bào sợi, các tế bào nội mô và tế bào cơ trơn từ gai nhau. Có thể nói, sự đồng biểu hiện của hai protein ACE2 và TMPRSS2 trong nhau thai người có thể làm tăng tính nhạy cảm với sự xâm nhiễm của SARS-CoV-2 vào nhau thai và thai nhi ở người mẹ nhiễm virus³¹. Một khía cạnh quan trọng khác, khiến các thai phụ dễ bị ảnh hưởng bởi SARS-CoV-2 là ACE2 điều chỉnh hệ thống RAS bằng cách chuyển đổi Angiotensin Ang-I và Ang-II tương ứng thành Ang-(1-9) và Ang-(1-7). Ang-II kích thích quá trình tiết các hormone steroid, tạo điều kiện phát triển nang trứng và trưởng thành noãn, ảnh hưởng đến quá trình rụng trứng và duy trì sự tiến triển của hoàng thể. Ang-(1-7) thúc đẩy sản xuất estradiol và progesterone, tăng cường rụng trứng và giúp noãn tiếp tục quá trình giảm phân³². Khi người mẹ bị nhiễm SARS-CoV-2, virus liên kết được với ACE2 trên bề mặt tế bào nhau thai tạo thành phức hợp SARS-CoV-2/ACE2 dẫn đến sự suy giảm ACE2 sau khi virus xâm nhập tế bào. Việc giảm biểu hiện ACE2 có thể dẫn đến giảm mức độ biểu hiện Ang-(1-7) và Ang-II, gây giảm tiết các hormone có lợi cho sự duy trì thai như estradiol và progesterone, gây suy giảm sự phát triển của hoàng thể, tăng nguy cơ tạo ra các cơn co thắt tử cung và sinh non. Các tác

động của Ang-II và hoạt động điều hòa của hệ thống Renin-angiotensin RAS/Ang-II được cho là liên quan đến tiền sản giật và có thể ảnh hưởng đến dự trữ ACE2 trên thai nhi. Một nghiên cứu chỉ ra rằng sự giảm biểu hiện ACE2 trong thai kỳ có liên quan đến tiền sản giật và hạn chế sự tăng trưởng của thai trong tử cung³³ (Hình 3). Do đó, sự suy giảm ACE2 do SARS-CoV-2 có thể trở thành một yếu tố nguy cơ dẫn đến các kết cục bất lợi khi mang thai liên quan đến rối loạn chức năng nhau thai cũng như làm trầm trọng thêm bệnh lý có sẵn ở các thai phụ: các vấn đề về huyết áp, tiền sản giật, nguy cơ sinh non,... So với những thai phụ bị nhiễm SARS-CoV-2 không triệu chứng, những thai phụ có triệu chứng nặng do nhiễm virus này có nhiều nguy cơ bị các biến chứng chu sinh hơn³⁴. Những thay đổi về mặt mô học ở nhau thai của những thai phụ nhiễm virus thường cho thấy có tình trạng kém tưới máu ở vùng gai nhau trung tâm và cả ở vùng ngoại vi³⁵, tình trạng kết tụ fibrin và viêm gai nhau và các tế bào kẽ gai nhau bởi sự xâm nhiễm của các đại thực bào CD68+ và tế bào T^{36,37}.

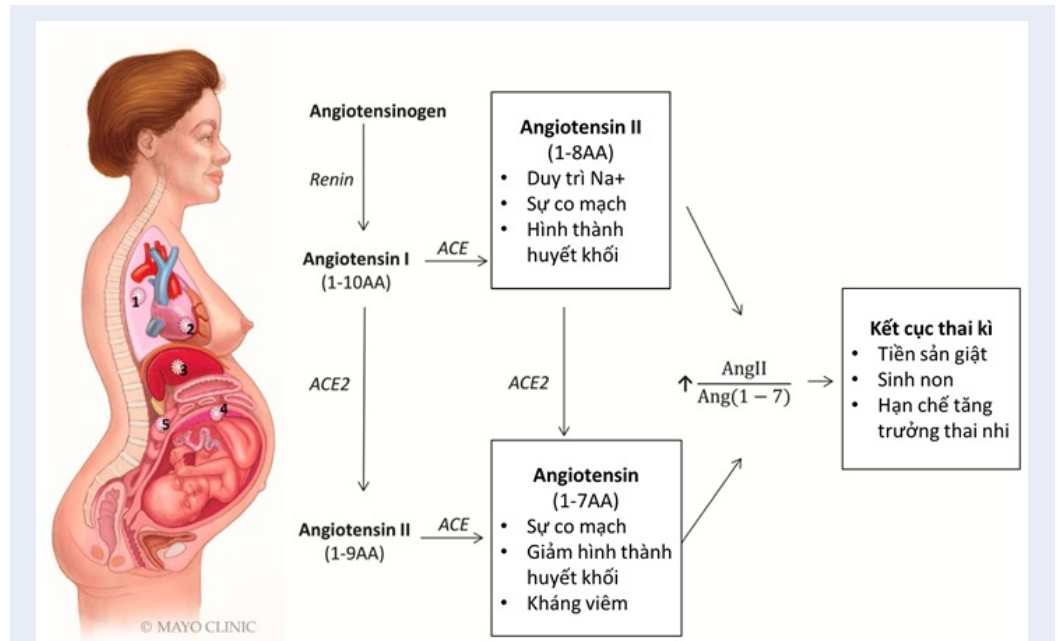
Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu đa trung tâm tại Hoa Kỳ trên 240 bệnh nhân cho thấy tỉ lệ tử vong đối với bệnh nhân đang mang thai nhiễm SARS-CoV-2 cao hơn 13,6 lần so với những người có độ tuổi tương tự thuộc nhóm chứng (không mang thai)²⁸. Một nghiên cứu hồi cứu khác gần đây ở Hoa Kỳ thực hiện phân tích trên 6.380 phụ nữ mang thai nhiễm virus cho thấy 212 người (3,3%) cần được chăm sóc đặc biệt và 9 người tử vong tại bệnh viện. Thai phụ nhiễm virus được báo cáo có tỉ lệ tiền sản giật 21% và sinh non 17%, cao hơn so với nhóm thai phụ âm tính với virus này³⁸.

Một nghiên cứu phân tích cộng gộp cho thấy thai phụ có nguy cơ nhập viện điều trị ICU, nguy cơ đặt nội khí quản cao hơn đáng kể so với những bệnh nhân nhiễm virus là nữ trong độ tuổi sinh sản nhưng không mang thai. Dữ liệu phân tích gộp trên 26 nghiên cứu, gồm 11.580 bệnh nhân nữ, báo cáo 73 trường hợp thai phụ tử vong (10% trên tổng số bệnh nhân mang thai). Khoảng 13% thai phụ có các triệu chứng nặng do nhiễm SARS-CoV-2, 4% thai phụ phải nhập viện và cần can thiệp chăm sóc y tế, 3% cần đặt nội khí quản và 0,4% cần phải can thiệp ECMO. Nghiên cứu này cũng cho thấy một số yếu tố có thể liên quan đến sự tăng nặng các triệu chứng gây ra bởi virus có liên quan các vấn đề sức khỏe đã có từ trước ở các thai phụ này, có thể kể đến như tuổi mẹ cao, chỉ số BMI cao, bệnh lý cao huyết áp và bệnh lý tiểu đường. Tỉ lệ sinh non là 6%, cao hơn so với tỉ lệ sinh non ở các thai phụ không bị nhiễm virus. 1/4 số trẻ sơ sinh sinh ra từ những thai phụ dương tính với SARS-CoV-2 phải nhập viện điều trị ICU chu sinh. Điều này chứng tỏ rằng những đứa trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm virus có

nguy cơ nhập viện cao hơn so với nhóm sinh ra từ mẹ không bị nhiễm³⁹.

Lây truyền dọc (vertical transmission) là khi thai phụ lây truyền tác nhân gây bệnh cho thai nhi trong quá trình mang thai, trong khi sinh và sau khi sinh. Con đường lây truyền dọc có thể kể đến là thông qua nhau thai, thông qua tương tác giữa mẹ và trẻ sơ sinh trong quá trình sinh nở hoặc thông qua sữa mẹ³². Qua phân tích sự biểu hiện gene trên tế bào đơn đã cho thấy ACE2 và TMPRSS2 biểu hiện trên các tế bào lá nuôi phôi và nhau thai trong suốt thai kỳ. Điều đó chứng tỏ các tế bào này có thể nhạy cảm với sự xâm nhiễm của SARS-CoV-2 và có khả năng lây truyền virus từ mẹ cho thai nhi trong tử cung⁴⁰. Thụ thể ACE2 được tìm thấy ở các tế bào nhau thai (hợp bào, nguyên bào sợi, các tế bào nội mô và tế bào cơ trơn từ gai nhau), buồng trứng, tử cung và cả âm đạo nên cũng có thể liên quan đến nguy cơ lây truyền dọc³². Một nghiên cứu của Bloise và cộng sự (2020) cho thấy ACE2 và TMPRSS2 đồng biểu hiện trong nhau thai với mức độ khác nhau ở các giai đoạn khác nhau của thai kỳ. Nhóm nghiên cứu quan sát thấy biểu hiện ACE2 và TMPRSS2 trong nhau thai có tương quan nghịch với tuổi thai, trong đó mức độ biểu hiện của chúng theo xu hướng giảm từ nhau thai ba tháng đầu đến ba tháng giữa và rất thấp đến gần như không thể phát hiện được ở ba tháng cuối⁴¹. Có thể đưa ra kết luận rằng ba tháng đầu của thai kỳ có thể dễ bị lây truyền SARS-CoV-2 từ mẹ sang con qua nhau thai hơn so với các giai đoạn sau của thai kỳ. Một bằng chứng đến từ nhóm nghiên cứu của Algarroba và cộng sự (2020) lần đầu tiên tìm thấy virus trong mẫu nhau thai người qua quan sát bằng kính hiển vi điện tử truyền suốt (Transmission Electron Microscopy – TEM), nhưng trẻ sau khi sinh lại có kết quả xét nghiệm âm tính với SARS-CoV-2^{42,43}. Kết quả của nghiên cứu này cho ta thấy việc xuất hiện virus trong nhau thai là một bằng chứng về nguy cơ lớn có thể xảy ra lây truyền virus từ mẹ sang con trong quá trình mang thai.

Hiện nay, có nhiều phương pháp khác nhau đã được sử dụng trong các nghiên cứu để chứng minh sự tồn tại của SARS-CoV-2 trong mẫu: phương pháp lai tại chỗ (ISH – In Situ Hybridization) nhằm phát hiện mRNA protein S; hóa mô miễn dịch (IHC – Immunohistochemistry) nhằm phát hiện protein nucleocapsid và phương pháp realtime RT-PCR (được xem như phương pháp “tiêu chuẩn vàng”) nhằm khẳng định sự hiện diện của RNA virus. Trong số 29 nghiên cứu về mô bệnh học nhau thai sử dụng phương pháp ISH và IHC, protein nucleocapsid của virus và mRNA protein S của SARS-CoV-2 đã được xác định hiện diện trong 17,4% (30/172) mẫu nhau thai. Trong số 30 mẫu nhau thai dương tính với virus, có 40% (n =



Hình 3: Tăng biểu hiện ACE2 trên thai phụ và cơ chế giảm ACE2 do nhiễm virus gây ra các kết cục bất lợi trên thai kỳ¹⁹. Trong thai kỳ, một số cơ quan ghi nhận sự tăng biểu hiện ACE2: 1- phổi; 2- tim; 3- thận; 4- nhau thai và các tế bào nội mô; 5- ruột. Sơ đồ trên hình thể hiện cơ chế ACE2 tham gia vào quá trình điều hoà các Angiotensin I và II khi thai phụ nhiễm SARS-CoV-2, làm tăng nguy cơ gây ra các ảnh hưởng bất lợi lên kết cục thai kỳ: sinh non, tiền sản giật,...

12) trẻ được sinh ra có kết quả xét nghiệm dương tính trong vòng 24 giờ sau khi sinh⁴⁴. Trong một nghiên cứu báo cáo về trường hợp có phát hiện sự lây truyền dọc trong tử cung, bộ gene của SARS-CoV-2 đã được tìm thấy trong mẫu máu dây rốn, nước ối, niêm mạc âm đạo của người mẹ và trong nhau thai⁴⁵. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu khác thực hiện tại Trung Quốc trên 29 phụ nữ được xác định là dương tính với SARS-CoV-2 bằng phương pháp xét nghiệm realtime RT-PCR, nhưng tất cả các mẫu nước ối, nhau thai, sữa mẹ và máu cuống rốn đều âm tính⁴⁶. Một nghiên cứu thực hiện phương pháp xét nghiệm realtime RT-PCR trên mẫu mô nhau thai thu nhận từ những thai phụ nhiễm SARS-CoV-2 cho thấy 4/20 mẫu (20%) dương tính với virus⁴⁷. Điều này cho thấy virus có thể xâm nhiễm vào nhau thai. Tuy nhiên, chỉ 2 trong số 4 trường hợp trên có kết quả dương tính với virus trên thai nhi. Hai trường hợp này cũng đã kết thúc thai kỳ ở tam cá nguyệt thứ hai (19 và 22 tuần) do thai chết lưu³⁶. Penfield và cộng sự chỉ ra rằng 3/11 mẫu nhau thai nhiễm SARS-CoV-2 thu nhận từ trường hợp có người mẹ có kết quả xét nghiệm dương tính, có triệu chứng nặng và được tiến hành mổ lấy thai. 7/8 trường hợp mẫu nhau thai âm tính tương ứng với người mẹ có triệu chứng nhẹ và sinh thường. Chỉ có 1/8 trường hợp mẫu nhau thai

âm tính thu nhận từ thai phụ có triệu chứng nhẹ và sinh mổ. Tuy nhiên, tất cả 11 trẻ sơ sinh đều âm tính với virus trong 5 ngày đầu sau sinh⁴⁸. Phân tích gộp của Kotlyar và cộng sự tổng hợp kết quả 38 nghiên cứu đoàn hệ và nghiên cứu loạt ca, thực hiện phân tích khả năng nhiễm virus trên trẻ mới sinh tại thời điểm ngay sau sinh hay trong 48h sau sinh, cho thấy có khoảng 3,2% trẻ sinh ra nhiễm SARS-CoV-2, được cho là có liên quan đến sự lây truyền dọc⁴⁷. Một nghiên cứu gần đây của Vivanti và cộng sự (2020) lần đầu tiên báo cáo SARS-CoV-2 được phát hiện có khả năng truyền từ mẹ sang con qua nhau thai. Trong nghiên cứu này, một người phụ nữ 23 tuổi mang thai bị sốt 38,6°C và có triệu chứng ho dữ dội ở tuần thứ 35 + 2 của thai kỳ đã xét nghiệm dương tính với SARS-CoV-2 trong máu, mẫu phết họng và mẫu phết âm đạo. Năm ngày sau, thai phụ này được thực hiện mổ lấy thai. Nước ối và các mẫu xét nghiệm thu nhận từ trẻ sơ sinh sáu giờ sau sinh gồm máu, nhau thai và dịch rửa phế quản cho kết quả dương tính với SARS-CoV-2. Mẫu phết họng được thu nhận tại các thời điểm 1 giờ, ngày thứ 3 và ngày thứ 18 sau khi sinh đều cho kết quả SARS-CoV-2 dương tính. Vì vậy, sự lây truyền dọc của SARS-CoV-2 đã xảy ra trong trường hợp cụ thể này³⁷. Do bằng chứng về sự lây truyền dọc SARS-CoV-2 vẫn còn ít và kết quả từ các nghiên cứu vẫn có sự đối lập,

cho nên sự lây truyền SARS-CoV-2 từ mẹ sang thai nhi vẫn còn là một chủ đề gây tranh cãi. Đối với phụ nữ mang thai nhiễm virus cần có sự theo dõi và chăm sóc đặc biệt nhằm hạn chế những rủi ro có thể xảy ra cho cả người mẹ và thai nhi.

KẾT LUẬN

Bài viết này cung cấp cho chúng ta nhiều bằng chứng khoa học về ảnh hưởng của SARS-CoV-2 đến sức khoẻ sinh sản ở nữ giới cũng như những ảnh hưởng của virus này đến thai kỳ mặc dù các kết quả của các nghiên cứu vẫn còn gây nhiều tranh cãi, chưa đủ tính thuyết phục. Các dữ kiện nghiên cứu cho thấy rằng các tế bào thuộc hệ sinh sản ở nữ giới không đồng thời biểu hiện thụ thể ACE2 và protease TMPRSS2, do đó, các tế bào này ít nguy cơ bị xâm nhiễm bởi SARS-CoV-2 hơn so với các tế bào thuộc hệ sinh sản ở nam giới. Trong khi đó, noãn và phôi nang lại có sự đồng biểu hiện ACE2 và TMPRSS2, cho thấy các tế bào này có nguy cơ cao bị nhiễm virus nếu có cơ hội tiếp xúc. Tuy nhiên, chưa có báo cáo nào ghi nhận các ảnh hưởng tiêu cực SARS-CoV-2 đến kết cục điều trị ở những bệnh nhân điều trị TTTON.

Một vài bằng chứng cho thấy các tế bào nhau thai có sự hiện diện của SARS-CoV-2 trong khi các loại mẫu khác như nước ối, sữa mẹ, máu cuống rốn và mẫu phết họng trên trẻ sơ sinh lại không phát hiện được virus. Mặc dù vẫn chưa đủ bằng chứng để xác định sự lây truyền SARS-CoV-2 từ mẹ sang con nhưng các dữ liệu này cũng thể hiện sự tiềm ẩn nguy cơ này. Ngoài ra, do sự khác biệt trong mức độ biểu hiện ACE2 và TMPRSS2 giữa các giai đoạn trong thai kỳ, SARS-CoV-2 có nguy cơ xâm nhiễm cao nhất và gây ra nhiều tác động bất lợi lên thai kỳ trong tam cá nguyệt thứ nhất. Do đó, trong thực hành lâm sàng, nên chú trọng sức khoẻ ở các thai phụ bị nhiễm SARS-CoV-2 trong ba tháng đầu thai kỳ.

Việc kiểm soát dịch bệnh, giãn cách xã hội, thực hiện sát khuẩn nghiêm ngặt và tiến hành tiêm ngừa cũng như xét nghiệm diện rộng nên được thực hiện ở những nơi có tỉ lệ lây nhiễm cao, nhất là với đối tượng phụ nữ mang thai hoặc có kế hoạch mang thai để có thể có một thai kỳ an toàn và khoẻ mạnh cho cả thai phụ và trẻ sơ sinh.

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus2 (Coronavirus gây ra hội chứng Hô hấp cấp)

WHO: World Health Organization (Tổ chức Y tế thế giới)

RNA: Ribonucleic Acid

+ssRNA: positive single strand RNA

Kb: kilo base

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh)

ACE2: Angiotensin-converting enzyme 2

TMPRSS2: Transmembrane protease serine 2

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính)

RAS: Renin-angiotensin system

CTSB: Cathepsin B

CTSL: Cathepsin L

RT-PCR: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (PCR phiên mã ngược)

GV: Germinal Vesicle

MII: Metaphase II

mRNA: messenger RNA (RNA thông tin)

CD147: Cluster of Differentiation 147

TTTON: Thụ tinh trong ống nghiệm

BMI: Body Mass Index (Chỉ số khối cơ thể)

ICU: Intensive Care Unit (Đơn vị chăm sóc tích cực)

TEM: Transmission Electron Microscopy (Kính hiển vi điện tử truyền suất)

ISH: In Situ Hybridization (Lai tại chỗ)

IHC: ImmunoHistoChemistry (Hoá mô miễn dịch)

ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation (Kỹ thuật tim – phổi nhân tạo)

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Tác giả cam kết không mâu thuẫn quyền lợi hay xung đột lợi ích liên quan đến bài tổng quan này.

ĐÓNG GÓP CỦA TÁC GIẢ

Tác giả Ngô Ngọc Phương Thủy: soạn thảo bài tổng quan

Tác giả Trần Huy Dũng: cố vấn chuyên môn và chịu trách nhiệm nội dung

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470-3; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9).
2. Wacharapluesadee S, Tan CW, Maneeorn P, Duengkae P, Zhu F, Joyjinda Y, et al. Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia. *Nat Commun*. 2021;12(1):972; PMID: 33563978. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21240-1>.
3. Lei KC, Zhang XD. Conservation analysis of SARS-CoV-2 spike suggests complicated viral adaptation history from bat to human. *Evol Med Public Health*. 2020;2020(1):290-303; PMID: 33372198. Available from: <https://doi.org/10.1093/emph/eaaa041>.
4. WHO. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions 2020 [cited 2021 27/08]; Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>.
5. Worldometers. [cited 2021 26/08]; Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.

6. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1100-15;PMID: 33132005. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>.
7. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020;27(3):325-8;PMID: 32035028. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>.
8. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005;69(4):635-64;PMID: 16339739. Available from: <https://doi.org/10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005>.
9. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 2003;77(16):8801-11;PMID: 12885899. Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI.77.16.8801-8811.2003>.
10. The economist: Understanding SARS-CoV-2 and the drugs that might lessen its power 2020 [cited 2021 27/08]; Available from: <https://www.economist.com/briefing/2020/03/12/understanding-sars-cov-2-and-the-drugs-that-might-lessen-its-power>.
11. CDC. SARS-Cov-2 variant classifications and definitions 2021 [cited 2021 26/08]; Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>.
12. Kimura I, Kosugi Y, Wu J, Yamasoba D, Butlertanaka EP. SARS-CoV-2 Lambda variant exhibits higher infectivity and immune resistance. *BioRxiv.* 2021; Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.07.28.454085>.
13. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell.* 2020;181(4):894-904 e9;PMID: 32275855. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>.
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80 e8;PMID: 32142651. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
15. Liu C, von Brunn A, Zhu D. Cyclophilin A and CD147: novel therapeutic targets for the treatment of COVID-19. *Med Drug Discov.* 2020;7:100056;PMID: 32835213. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100056>.
16. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427;PMID: 32325252. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>.
17. Saheb Sharif-Askari N, Saheb Sharif-Askari F, Alabed M, Temsah MH, Al Heialy S, Hamid Q, et al. Airways Expression of SARS-CoV-2 Receptor, ACE2, and TMPRSS2 Is Lower in Children Than Adults and Increases with Smoking and COPD. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020;18:1-6;PMID: 32537478. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.05.013>.
18. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185-92;PMID: 32170560. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
19. Narang K, Enninga EAL, Gunaratne M, Ibirogba ER, Trad ATA, Elrefaei A, et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1750-65;PMID: 32753148. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.011>.
20. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors-lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res.* 2020;43(7):648-54;PMID: 32341442. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0455-8>.
21. Reis FM, Bouissou DR, Pereira VM, Camargos AF, dos Reis AM, Santos RA. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertil Steril.* 2011;95(1):176-81;PMID: 20674894. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.060>.
22. Qiu L, Liu X, Xiao M, Xie J, Cao W, Liu Z, et al. SARS-CoV-2 Is Not Detectable in the Vaginal Fluid of Women With Severe COVID-19 Infection. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):813-7;PMID: 32241022. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa375>.
23. Cui P, Chen Z, Wang T, Dai J, Zhang J, Ding T, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 detection in the female lower genital tract. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):131-4;PMID: 32376320. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.038>.
24. Hikmet F, Mear L, Edvinsson A, Micke P, Uhlen M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol.* 2020;16(7):e9610;PMID: 32715618. Available from: <https://doi.org/10.15252/msb.20209610>.
25. Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril.* 2020;114(1):33-43;PMID: 32622411. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.001>.
26. Goad J, Rudolph J, Rajkovic A. Female reproductive tract has low concentration of SARS-CoV2 receptors. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243959;PMID: 33315943. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243959>.
27. Rajput SK, Logsdon DM, Kile B, Engelhorn HJ, Goheen B, Khan S, et al. Human eggs, zygotes, and embryos express the receptor angiotensin 1-converting enzyme 2 and transmembrane serine protease 2 protein necessary for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *F S Sci.* 2021;2(1):33-42;PMID: 33521687. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xfss.2020.12.005>.
28. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A, et al. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(1):77 e1-e14;PMID: 33515516. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.12.1221>.
29. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(3 Suppl):S3-8;PMID: 22920056. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.068>.
30. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circ Res.* 2016;118(8):1313-26;PMID: 27081112. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307708>.
31. Ashary N, Bhida A, Chakraborty P, Colaco S, Mishra A, Chhabria K, et al. Single-Cell RNA-seq Identifies Cell Subsets in Human Placenta That Highly Expresses Factors Driving Pathogenesis of SARS-CoV-2. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:783;PMID: 32974340. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00783>.
32. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod.* 2020;26(6):367-73;PMID: 32365180. Available from: <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030>.
33. Valdes G, Neves LA, Anton L, Corthorn J, Chacon C, Germain AM, et al. Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. *Placenta.* 2006;27(2-3):200-7;PMID: 16338465. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.02.015>.
34. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2021;137(4):571-80;PMID: 33560778. Available from: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004339>.
35. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK,

- Vlachodimitropoulou E, Parks WT, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020;192(24):E647-E50;PMID: 32409520. Available from: <https://doi.org/10.1503/cmaj.200821>.
36. Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell KH, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest*. 2020;130(9):4947-53;PMID: 32573498. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI139569>.
 37. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020;11(1):3572;PMID: 32665677. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>.
 38. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Vardeny O, Greene MF, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181(5):714-7;PMID: 33449067. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.9241>.
 39. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320;PMID: 32873575. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>.
 40. Cui D, Liu Y, Jiang X, Ding C, Poon LC, Wang H, et al. Single-cell RNA expression profiling of SARS-CoV-2-related ACE2 and TMPRSS2 in human trophoblast and placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(2):248-56;PMID: 32851697. Available from: <https://doi.org/10.1002/uog.22186>.
 41. Bloise E, Zhang J, Nakpu J, Hamada H, Dunk CE, Li S, et al. Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 cell entry genes, angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane protease serine 2, in the placenta across gestation and at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preterm birth or preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(3):298 e1-e8;PMID: 32853537. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.055>.
 42. Algarroba GN, Hanna NN, Rekawek P, Vahanian SA, Khullar P, Palaia T, et al. Confirmatory evidence of the visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(6):953-4;PMID: 32866527. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.106>.
 43. Algarroba GN, Rekawek P, Vahanian SA, Khullar P, Palaia T, Peltier MR, et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):275-8;PMID: 32405074. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.023>.
 44. Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(1);PMID: 33435547. Available from: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010094>.
 45. Fenizia C, Biasin M, Cetin I, Vergani P, Mileto D, Spinillo A, et al. Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy. *Nat Commun*. 2020;11(1):5128;PMID: 33046695. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18933-4>.
 46. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(7):799-805;PMID: 32180426. Available from: <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>.
 47. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(1):35-53 e3;PMID: 32739398. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049>.
 48. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(3):100133;PMID: 32391518. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100133>.