



УДК 616.24-002-053.3:612.017.11
DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.77-86

МЕХАНІЗМИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ ТА ЇХ ВПЛИВ НА СТАН ПЛОДА ТА НОВОНАРОДЖЕНОГО: АНАЛІЗ TORCH ПАТЕРНУ

Горленко О. М.¹, Сірчак Є. С.², Томей А. І.¹

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, ¹кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами, ²кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Результати наукових досліджень, проведених у сфері акушерської-гінекології та неонатології, підтверджують, що умовно-патогенні мікроорганізми, окрім того, що спричиняють гострі та хронічні запальні процеси в органах малого тазу вагітних жінок, можуть призводити до формування серйозних вроджених вад у плода та новонародженого, та сприяти формуванню патології, що безпосередньо не пов'язана з розвитком запального процесу.

Мета дослідження. Встановити зв'язок між TORCH-інфікуванням матерів та ризиком розвитку неонатальної патології у новонароджених на основі аналізу актуальної наукової літератури.

Матеріали та методи. Для дослідження наукової літератури були відібрані статті та публікації з відповідним ключовим словом у базах даних PubMed, Google Scholar та інших академічних ресурсах. Критерії включення в літературний огляд включали наявність повних текстів, статус публікації у рецензованих наукових журналах та актуальність статей до теми огляду.

Результати досліджень. Інфекції, набуті внутрішньоутробно або під час процесу народження, є значною причиною внутрішньоутробної та неонатальної смертності та важливим чинником ранньої та пізньої дитячої захворюваності. Взаємодія господар-патоген при вроджених інфекціях – це тонко дисрегульований процес, який включає триаду мати-плід-патоген. На прогресування захворювання і тяжкість інфекції впливає багато факторів, наприклад, імунний статус матері.

TORH інфікування у матері з наступним розвитком патології у новонародженого потребує постійного аналізу науково-практичних досліджень та розробок оптимальних методів лікування матері. Незважаючи на численні спроби вирішити цю проблему, наприклад, шляхом використання розширеного спектру антибактеріальної і імунозамісної терапії, за останні десятиліття досягнуто мінімальних успіхів. Особливо виражено це проявляється у недоношених немовлят, коли ВУІ або зараження при пологах, тривале перебування в лікарні та потреба в інвазивних процедурах підвищує ризик розвитку неонатального сепсису.

Висновки. При ТОРЧ інфікуванні матері плід розвивається в складних умовах взаємовідносин з організмом матері і це є чинником ризику розвитку тяжкого патологічного стану плода і новонародженого. Серед етіопатогенетичних чинників внутрішньоутробного інфікування треба враховувати порушення балансу між імунною системою матері та плода, і як результат – розвиток ВУІ. Незважаючи на численні спроби вирішити проблему терапії запальних захворювань новонароджених, зокрема сепсису, шляхом використання розширеного спектру антибактеріальної і імунозамісної терапії, потребують додаткових оптимізацій та корекцій. Особливо виражено це проявляється у недоношених немовлят, коли ВУІ або зараження при пологах, тривале перебування в лікарні та потреба в інвазивних процедурах підвищує ризик розвитку неонатального сепсису.

Ключові слова: TORCH-інфекція, вагітні, новонароджені, передчасно народжені, ВУІ, сепсис, лікування.

Mechanisms of intra-uterine infection and their effects on the condition of the fetal and the newborn: torch pattern analysis

Horlenko O.M., Sirchak E.C., Tomey A.I.

Abstract. Introduction. The results of scientific research conducted in the field of obstetrics and gynecology and neonatology were confirmed that opportunistic microorganisms, in addition to causing acute and chronic inflammatory processes in the pelvic organs of pregnant women, can lead to the formation of serious birth defects in the fetus and newborn and contribute to the formation of pathology that is not directly related to the inflammatory process development.



The aim. To establish the relationship between TORCH-infection of mothers and the risk of developing neonatal pathology in newborns based on the analysis of current scientific literature.

Materials and methods. The research of scientific literature, articles and publications with the appropriate keyword in PubMed, Google Scholar and other academic resources were selected. Inclusion criteria in the literature review were availability of full texts, publication status in peer-reviewed scientific journals and relevance of articles to the review topic.

Results. Infections acquired in intrauterine or during the labor are a significant cause of intrauterine and neonatal mortality and an important factor in early and late childhood morbidity too. The host-pathogen interaction in Congenital infections is a subtly deregulated process that involves the mother-fetus-pathogen triad. The progression of the disease and the severity of the infection are influenced by many factors, for example, the immune status of the mother.

TORH infection in the mother with the subsequent development of pathology in the newborn requires the permanent analysis of scientific and practical research. This pathological process requires the development of optimal methods for the treatment of the mother. Despite numerous attempts to solve this problem, for example, by using an extended spectrum of antibacterial and immunoreplacement therapy, minimal success has been achieved in recent decades. The Intrauterine infection or infection during labor, long hospital stays and the need for invasive procedures increase the risk of developing neonatal sepsis – this is especially pronounced in premature babies.

Conclusions. The fetus develops in difficult conditions of interaction with the mother's organism in the case of TORCH infection in the mother. This is a risk factor for the severe pathological condition for the development in the fetus and newborn. Among the etiopathogenetic factors of Intrauterine infection is necessary to take into the imbalance between the immune system of the mother and the fetus, and as a result - the development of Intrauterine infection. The problem of inflammatory diseases of newborns therapy, in particular sepsis, by using an extended spectrum of antibacterial and immunoreplacement therapy, additional optimizations and corrections are needed. The Intrauterine infection or infection during labor, long hospital stays and the need for invasive procedures lead to increase the developing neonatal sepsis risk, especially pronounced in premature babies

Key words: TORCH-infection, pregnant women, newborns, prematurely born, intrauterine infection, sepsis, treatment.

Вступ

Результати наукових досліджень, проведених у сфері акушерської-гінекології та неонатології, підтверджують, що умовно-патогенні мікроорганізми, окрім того, що спричиняють гострі та хронічні запальні процеси в органах малого тазу вагітних жінок, можуть призводити до формування серйозних вроджених вад у плода та новонародженого, та сприяти формуванню патології, що безпосередньо не пов'язана з розвитком запального процесу [1,2,3].

Частота ВУІ остаточно не встановлена, проте, за даними наукової літератури, поширеність ВУІ може досягати 10–15 % усіх вагітностей, а внутрішньоутробне інфікування коливається в межах від 6 до 55 %, досягаючи 80 % серед недоношених дітей. Частота внутрішньоутробного інфікування пов'язана з високими показниками репродуктивних втрат: в їх структурі приблизно 10-30 % всіх мертвонароджених мають інфекційну етіологію [4,5]. Враховуючи, що плід розвивається в складних умовах взаємовідносин з організмом матері, якщо у матері існує інфекція, це є чинником ризику розвитку тяжкого патологічного стану плода та новонародженого [6].

Терміни материнської інфекції є ключовим епідеміологічним фактором, оскільки пошкодження плода зазвичай залежить від гестаційного віку. Відповідно сучасним уявленням, інфікування плода в I триместрі вагітності призводить до розвитку мікро-, гідроцефалії, вад серця, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), сечостатевої системи, скелета, катаракти, глухоти. Інфікування в II і III триместрах викликає у плода гепатоспленомегалію, анемію, жовтяницю, гіпотрофію, пневмонію, менінгоенцефаліт, сепсис [7].

Отже, початкові ознаки інфекції можна побачити у внутрішньоутробний період, при народженні та в подальшому під час розвитку дитини. Патологічний процес може призвести до певних клінічних наслідків, таких як смерть плода, ЗВУР, формування аномалій розвитку, передчасних пологів, або ж реалізуватися у ранню або пізню неонатальну інфекційну хворобу або безсимптомну персистуючу інфекцію з можливими віддаленими наслідками.

Проблема TORCH комплексу полягає у вирішенні складних, які впливають на управління, аспектів – це ризик передачі інфекції плоду, діагностика інфекції у плода, втручання для профілактики/лікування внутрішньоу-

тробних інфекцій, діагностика інфекції у новонародженого та, нарешті, післяпологове ведення новонародженого [8].

Мета дослідження

Встановити зв'язок між TORCH-інфікуванням матерів та ризиком розвитку неонатальної патології у новонароджених на основі аналізу актуальної наукової літератури.

Матеріали та методи

Для дослідження наукової літератури були відібрані статті та публікації з відповідним ключовим словом у базах даних PubMed, Google Scholar та інших академічних ресурсах. Критерії включення в літературний огляд включали наявність повних текстів, статус публікації у рецензованих наукових журналах та актуальність статей до теми огляду.

Результати досліджень

Інфекції, набуті внутрішньоутробно або під час процесу народження, є значною причиною внутрішньоутробної та неонатальної смертності та важливим чинником ранньої та пізньої дитячої захворюваності. Інфіковане новонароджене немовля може демонструвати аномальний ріст, аномалії розвитку або множинні клінічні та лабораторні відхилення. Аббревіатура TORCH добре відома в галузі неонатальної / перинатальної медицини [9]. У нього входять токсоплазмоз, інші інфекції (включає віруси сифілісу, ВІЛ, гепатиту, вірус вітряної віспи, парвовірус В19 тощо), краснуха, цитомегаловірус (ЦМВ) та вірус простого герпесу (ВПГ). Аббревіатура TORCH позначає патогенів, які, як відомо, долають материнсько-фетальний бар'єр і викликають вроджені захворювання плода [10, 11].

Ці інфекції можуть мати короткострокові та довгострокові наслідки. Багато вроджених інфекцій протікають безсимптомно при народженні. Деякі вроджені інфекції можна успішно запобігти за умови своєчасного впровадження адекватних стратегій [12].

Симптоми переданих інфекцій та їх тяжкість залежать від терміну вагітності на момент зараження через унікальні імунологічні зміни в жінок, що відбуваються на різних термінах гестації, та виду збудника. Наприклад, *Treponema pallidum* у 50 % випадків спричиняє втрату вагітності або загибель плода [9], тоді як інфекція парвовірусом В19 зумовлює

втрату вагітності або мертвонародженість у <3 % випадків [11].

При зараженні *Toxoplasma gondii* плід інфікується трансплацентарно. Токсоплазма долає плацентарний бар'єр в 40–50 % випадків інфікування матері під час вагітності. Ризик вродженого токсоплазмоза і його тяжкість залежать від терміну вагітності: чим раніше сталося зараження, тим вище ризик захворювання, більш вираженими є його прояви [13, 14, 15]. Лише 9 % жінок з сероконверсією наприкінці вагітності народжують дітей із затримкою нервового розвитку (у порівнянні з 25 % жінок із сероконверсією в II триместрі). Первинні прояви вродженого токсоплазмозу включають внутрішньоутробне обмеження росту і низьку масу тіла при народженні, гепатоспленомегалію, жовтяницю, хоріоретиніт, внутрішньопаренхіматозні кальцифікації і анемію. Рідше можна зустріти петехії, гідроцефалію та мікроцефалію [16].

Тератогенний вплив вірусу краснухи на 1 місяці вагітності складає 35–50 %, на 2 місяці – 25 %, на 3 – 7–10 %, на 4 місяці – 1,4–5,7 %, на 5 місяці і пізніше – лише 0,4–1,7 %. Найнебезпечнішими є випадки зараження плода між 16–20 тижнями вагітності [17, 18]. Синдром вродженою краснухи включає низьку вагу при народженні, гепатоспленомегалію, катаракту, вроджену ваду серця (артеріальна протока та дефект міжшлуночкової перегородки), петехіальний висип та вроджену нейросенсорну приглухуватість.

ЦМВ є членом сімейства *Herpesviridae* і є однією з найпоширеніших причин вертикальних інфекцій у всьому світі. Як й інші віруси герпесу, ЦМВ переходить у латентний стан після гострої інфекції і згодом може бути реактивованій. При первинному інфікуванні матері існує приблизно 40 % ризик передачі ВУІ. Ризик передачі ЦМВ плоду після реактивації становить <0,05 %, але викликає більшість клінічних захворювань. Активація ЦМВ у вагітних відбувається, як правило, в II і III триместрах [19, 20, 21]. Описані специфічні для гестаційного віку варіації інфекційності та наслідків для плода, які засвідчують, що зміни в інтерфейсі мати-плід під час вагітності регулюють механізми вертикальної ЦМВ інфекції [22]. За оцінками Е. Мestas (2016), вроджений ЦМВ є провідною вірусною ВУІ в США, що викликає більше випадків затримки розвитку плода (СЗРП) та інші несприятливі наслідки, ніж синдром Дауна, дефекти нер-



вової трубки або алкогольний синдром плода разом узяті [23]. Він може проявитись обмеженням внутрішньоутробного росту та низькою вагою при народженні, гепатоспленомегалією, жовтяницею, паравентрикулярними кальцифікатами, катарактою, нейросенсорною втратою слуху та пригніченням кісткового мозку, що призводить до тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів часто з'являється петехіальний висип при народженні.

Частота неонатального герпесу за останні 25 років збільшилася у 10-20 разів, водночас, внутрішньоутробна передача ВПГ від матері до плода зустрічається досить рідко (5 % випадків). У дітей частіше зустрічаються ВПГ 1 і 2 типів, ЦМВ, вірус Епштейна-Барр (ВЕБ), вірус герпесу людини 6 типу [24]. За різними оцінками, ризик передачі ВПГ дитині, народженій матір'ю, яка перенесла первинну інфекцію під час вагітності, становить від 25 до 60 %, а ризик для новонародженого при реактивації ВПГ інфекції у матері, особливо протягом першої половини вагітності, становить менше 2 %, тобто жінки з первинним зараженням ВПГ під час вагітності у 10-30 разів частіше передають вірус новонародженим, ніж жінки з рецидивуючою інфекцією [25, 26].

Частота виділення *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*) у вагітних складає 50–70 %, *Mycoplasma hominis* (*M. hominis*) – 20–25 %. Висівання уреоплазм і мікоплазм під час вагітності зростає в 1,5–2 рази, що пояснюється зміною імунного і гормонального статусу жінки [27]. Хоріоамніоніт, спонтанні передчасні пологи та передчасні розриви плодових оболонок, викликані *M. hominis* та/або *U. urealyticum*, зумовлюють значну захворюваність та смертність новонароджених, проте поодинокі присутності цих мікроорганізмів частіше недостатньо для формування патологічних наслідків, в той час їх поєднання з іншими факторами може додатково стимулювати ускладнення вагітності [28, 29].

ВУІ супроводжується ушкодженням плацентарних мембран з відкладанням імунних комплексів, що призводить до дезінтеграції у фетоплацентарному комплексі (ФПК), порушення окислювальних процесів і формування плацентарної дисфункції (ПД) [30, 31].

Плацента також може бути залучена в інфекційний процес вторинно, через інфіковані навколоплідні води. При цьому плацента стає не стільки бар'єром, скільки резервуаром для інфекції. Плацентарні цитотрофобласти ди-

ференціюються, приймають ендотеліальний фенотип, змінюють кровоносні судини матки та утворюють гібридну судинну систему, яка посилює кровопостачання матері для розвитку плода. Розвиток плацентиту у випадках ВУІ характеризується типовим порушенням структури і функції, мікроциркуляції, гемостазу, гемореології та трофіки плода [32].

Морфологічні особливості плацент матерів, які народили дітей з ВУІ, мають чіткі ознаки переважання вірусного чи бактеріального ураження. При переважанні бактеріальної інфекції у посліді виявлено ознаки гострого плацентиту: децидуїт, і хоріоамніоніт при посиленні дистрофічних, інволютивних і склеротичних процесів в різних функціональних зонах плаценти. Посилення колагеноутворення в стромі і судинах ворсин зумовило склеротичні зміни у ворсинчастому хоріоні, що, в свою чергу, проявлялось зниженням васкуляризації плаценти [33].

Оскільки більша частина захворювань вагітних, що призводять до ВУІ, перебігає в субклінічній, латентній формі з активізацією процесу при будь-якому порушенні гомеостазу, це утрудняє клінічну діагностику. При цьому діагностика по клінічних проявах, без залучення специфічних мікробіологічних досліджень, призводить до діагностичних помилок в 90–95 % випадках [34, 35]. Таким чином, діагностика внутрішньоутробного інфікування новонароджених залишається досить проблематичною внаслідок відсутності специфічних клінічних ознак на ранніх стадіях патологічного процесу і низьку діагностичну цінність існуючих методів обстеження. При цьому, діагностика лише по клінічних проявах зумовлює численні діагностичні помилки, що потребує обов'язкового використання лабораторних, мікробіологічних, молекулярно-генетичних, морфологічних досліджень.

Серед етіопатогенетичних чинників внутрішньоутробного інфікування, як відомо, провідне місце займає порушення балансу між імунною системою матері та плодом.

Взаємодія господар-патоген при вроджених інфекціях - це тонко дисрегульований процес, який включає тріаду мати-плід-патоген. На прогресування захворювання і тяжкість інфекції впливає багато факторів, наприклад, імунний статус матері. Під час вагітності відбуваються різкі зміни рівня прогестерону, естрадіолу і глюкокортикоїдів, які є гормонами, що безпосередньо модулюють

імунну систему. Еволюційно вигідно зменшити запальні реакції, оскільки вони можуть призвести до відторгнення плода та посилення протизапальних подій, які стимулюють пасивну передачу антитіл від матері до плода. Вплив антигенів плода сприяє протизапальним реакціям з боку імунної системи матері, що призводить до зниження сприйнятливості до розвитку аутоімунних захворювань, але безпосередньо впливає на здатність контролювати інфекційні захворювання. Протягом трьох триместрів вагітності змінюються про- і протизапальні реакції [36].

Вроджена імунна система виробляє негайну імунологічну відповідь і здатна робити це без попереднього впливу конкретного патогена. Розпізнавання патогенів відбувається шляхом ідентифікації консервативних біологічних областей, відомих як молекулярні патерни, пов'язані з патогенами (PAMPs). Рецептори розпізнавання, такі як TOLL-подібні рецептори, NOD-подібні рецептори та RIG-подібні рецептори, ідентифікують та реагують на PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) з виробництвом цитокінів та прозапальних реакцій, які активують адаптивну імунну систему. Дослідження, що порівнюють вроджені імунні функції новонароджених та дорослих, показують, що неонатальні клітини мають знижену здатність продукувати запальні цитокіни, особливо фактор некрозу пухлини та інтерлейкін-6. Крім того, вони індукують вироблення інтерлейкіну-10, який сам по собі здатний пригнічувати синтез прозапальних цитокінів. Функції нейтрофілів і дендритних клітин також знижені, нейтрофіли показують знижену експресію адгезійних молекул, а також знижену реакцію на хемотаксичні фактори, а дендритні клітини мають знижену здатність продукувати інтерлейкін-12 та гамма інтерферон (IFN γ). Загальне зниження продукції цитокінів у новонароджених також призводить до зниження активації природних клітин-кілерів. Порушення вродженої імунної системи призводить до підвищеної сприйнятливості до бактеріальних і вірусних інфекцій у цій популяції. У новонароджених адаптивна імунна система повільно збільшує свою функцію відповідно до дорослої відповіді, мінімізуючи в іншому випадку переважну запальну реакцію, яка виникне, коли немовлята переходять від стерильного середовища до колонізованого. Зниження цитотоксичної функції (сильна поляризація Т-хелпера 2 зі зниженням продукції IFN γ),

відсутність перемикання ізотипів, загальна незрілість і зниження пам'яті (через обмежений вплив патогена на момент народження) знижують здатність новонародженого ефективно реагувати на інфекції. Наприклад, зниження клітинно-опосередкованого імунітету збільшує ризики інфекцій через внутрішньоклітинних патогенів, таких як лістерія, сальмонела, вірус простого герпесу (ВПГ), цитомегаловірус і ентеровіруси [37].

TORH інфікування у матері з наступним розвитком патології у новонародженого потребує постійного аналізу науково-практичних досліджень та розробок оптимальних методів лікування матері. Незважаючи на численні спроби вирішити цю проблему, наприклад, шляхом використання розширеного спектру антибактеріальної та імунозамісної терапії, за останні десятиліття досягнуто мінімальних успіхів. Особливо виражено це проявляється у недоношених немовлят, коли ВУІ або зараження при пологах, тривале перебування в лікарні та потреба в інвазивних процедурах підвищує ризик розвитку неонатального сепсису [38, 39, 40].

На відміну від затверджених критеріїв для інших руйнівних захворювань, що зустрічаються у відділенні інтенсивної терапії (наприклад, бронхолегенева дисплазія), спостерігається відсутність консенсусного визначення сепсису, а значна варіативність критеріїв, що використовуються для обґрунтування діагнозу неонатального сепсису, перешкоджає зусиллям щодо покращення діагностичних, лікувальних та прогностичних заходів [41, 42, 43]. Third International Consensus Definitions Task Force з визначення консенсусу визначила сепсис як «загрозливу для життя дисфункцію органів через дисрегульовану відповідь господаря на інфекцію» [44]. Сформульована концепція гіпо- і гіперергічного педіатричного сепсису. При гіпоергічному варіанті при народженні, як правило, виявляють патологію, що вимагає активних, тривалих реанімаційних втручань, клінічні ознаки інфекції розвиваються поступово, але часто є клінічно скудними. Дітям властиві тяжка асфіксія змішаного генезу, млявість і гіподинамія, гіпотермія і тяжка гіпотензія. Летальність досягає 30-50 %. При гіперергічному варіанті при народженні має місце гостра інтранатальна асфіксія середньої тяжкості. Сепсис характеризується раннім, гострим початком, ознаками глибокого пригнічення або корот-



кчасним збудженням ЦНС, можливий енцефаліт. Летальність досягає 10–20 %. Можливий перехід однієї форми сепсису в іншу при неадекватній антибактеріальній, гормональній та імунній терапії. Для розвитку обох варіантів характерними є клінічні ознаки ВУІ [45]. Імунологічна незрілість новонародженого може призвести до порушення реакції на збудників інфекції. Різні інфекційні збудники є своєрідним «первинним афектом» сепсису як комплексного патологічного процесу, що охоплює організм, і кожна з інфекцій відрізняється своїми особливостями розвитку патологічного процесу, а сучасні зміни інфектологічних обставин висувають нові вимоги для дослідження [46]. Водночас, сучасне терапія дитячого сепсису багато в чому ґрунтується на протоколах лікування дорослого сепсису; проте певні анатомо-фізіологічні особливості новонароджених вимагають адаптування і протоколювання лікування сепсису для педіатричної популяції [47, 48]. С. К. Shaw та співавт. (2007) розглядають неонатальні інфекції як вторинні імунodefіцити, що формуються у процесі розвитку імунної системи дитини. Ці порушення включають кількісний та якісний дефіцит фагоцитів, компонентів комплементу, цитокінів та імуноглобулінів. Терапія, що модулює або посилює імунну систему новонароджених, може послабити вірулентність збудників неонатальних інфекцій.

Автори розглядають імунотерапію, що модулює імунну систему новонароджених, включаючи: внутрішньовенні імуноглобуліни, мієлоїдні гемопоетичні фактори росту та переливання гранулоцитів. Майбутні дослідження мають зосередитись на комбінованих підходах в імунотерапії з врахуванням незрілості імунної системи новонародженого [49,50].

Висновки

При ТОРЧ інфікуванні матері плід розвивається в складних умовах взаємовідносин з організмом матері і це є чинником ризику розвитку тяжкого патологічного стану плода і новонародженого.

Серед етіопатогенетичних чинників внутрішньоутробного інфікування треба враховувати порушення балансу між імунною системою матері та плода, і як результат – розвиток ВУІ.

Незважаючи на численні спроби вирішити проблему терапії запальних захворювань новонароджених, зокрема сепсису, шляхом використання розширеного спектру антибактеріальної і імунозамісної терапії, потребують додаткових оптимізацій та корекцій. Особливо виражено це проявляється у недоношених немовлят, коли ВУІ або зараження при пологах, тривале перебування в лікарні та потреба в інвазивних процедурах підвищує ризик розвитку неонатального сепсису.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chudnovets A, Liu J, Narasimhan H, Liu Y, Burd I. Role of inflammation in virus pathogenesis during pregnancy. *J Virol*. 2020 Dec 22;95(2):e01381-19. doi: 10.1128/JVI.01381-19.
2. Ткаченко АК, Романова ОН, Марочкина ЕМ. К понятию «внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция». *Журн. Гроднен. гос. мед. ун-та*. 2017;(1):103-9.
3. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Prevalence of early-onset neonatal infection among newborns of mothers with bacterial infection or colonization: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2015 Mar 7;15:118. doi: 10.1186/s12879-015-0813-3.
4. Collins A, Weitkamp JH, Wynn JL. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Jul;103(4):F391-4. doi: 10.1136/archdischild-2017-313595.
5. Page JM, Bardsley T, Thorsten V, Allshouse AA, Varner MW, Debbink MP, et al. Stillbirth associated with infection in a diverse u.s. cohort. *obstet Gynecol*. 2019 Dec;134(6):1187-96. doi: 10.1097/AOG.0000000000003515.
6. Auriti C, De Rose DU, Santisi A, Martini L, Piersigilli F, Bersani I, et al. Pregnancy and viral infections. *BiochimBiophysActaMolBasisDis*. 2021 Oct 1;1867(10):166198. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166198.
7. Feldman DM, Keller R, Borgida AF. Toxoplasmosis, parvovirus, and cytomegalovirus in pregnancy. *Clin Lab Med*. 2016 Jun;36(2):407-19. doi: 10.1016/j.cl.2016.01.011.
8. Jaan A, Rajnik M. TORCH Complex. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32809363.
9. Kremenová S, Zákoucká H, Kremen J. Issues of congenital syphilis in the past twenty years. II. Clinical picture]. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2006 Apr;12(2):51-7.
10. Arora N, Sadovsky Y, Dermody TS, Coyne CB. Microbial vertical transmission during human pregnancy. *Cell Host Microbe*. 2017 May 10;21(5):561-7. doi: 10.1016/j.chom.2017.04.007.



11. Mladina N, Mehikić G, Pasić A. TORCH infections in mothers as a cause of neonatal morbidity. *Med Arh*. 2000;54(5-6):273-6.
12. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol*. 2015 Mar;42(1):77-103, viii. doi: 10.1016/j.clp.2014.11.001. Epub 2014 Dec 20. PMID: 25677998.
13. Fallahi S, Rostami A, Nourollahpour Shiadeh M, Behniafar H, Paktinat S. An updated literature review on maternal-fetal and reproductive disorders of *Toxoplasma gondii* infection. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018 Mar;47(3):133-40. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.12.003.
14. Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;112:1099-101. doi: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00028-3.
15. Paquet C, Yudin MH. No. 285-Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018 Aug;40(8):e687-93. doi: 10.1016/j.jogc.2018.05.036.
16. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*. 1999 May 29;353(9167):1829-33. doi: 10.1016/S0140-6736(98)08220-8.
17. Yazigi A, De Pecoulas AE, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Feb;30(3):274-8. doi: 10.3109/14767058.2016.1169526.
18. Thompson KM, Simons EA, Badizadegan K, Reef SE, Cooper LZ. Characterization of the risks of adverse outcomes following rubella infection in pregnancy. *Risk Anal*. 2016 Jul;36(7):1315-31. doi: 10.1111/risa.12264.
19. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Jan;38:97-107. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.005.
20. Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. *F1000Res*. 2018 Mar 1;7:255. doi: 10.12688/f1000research.12517.1.
21. Berger A, Doerr HW. Preventing vertical virus infections: the role of serologic screening of pregnant women. *Med Microbiol Immunol*. 2018 Nov;207(5-6):249-53. doi: 10.1007/s00430-018-0549-y.
22. Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol*. 2011 Nov;52(3):244-6. doi: 10.1016/j.jcv.2011.07.005.
23. Mestas E. Congenital Cytomegalovirus. *Adv Neonatal Care*. 2016 Feb;16(1):60-5. doi: 10.1097/ANC.0000000000000242.
24. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the newborn. *Semin Perinatol*. 2007;31:19-25.
25. Fernandes ND, Arya K, Ward R. Congenital Herpes Simplex. 2021 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507897/#article-19855.s4>.
26. Robinson JL, Vaudry WL, Forgie SE, Lee BE. Prevention, recognition and management of neonatal HSV infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Jun;10(6):675-85. doi: 10.1586/eri.12.55.
27. Murtha AP, Edwards JM. The role of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* in adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014 Dec;41(4):615-27. doi: 10.1016/j.ogc.2014.08.010.
28. Capoccia R, Greub G, Baud D. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis*. 2013 Jun;26(3):231-40. doi: 10.1097/QCO.0b013e328360db58.
29. Chu A, De St Maurice A, Sim MS, Kallapur SG. Neonatal mycoplasma and ureaplasma infections. *Pediatr Ann*. 2020 Jul 1;49(7):e305-12. doi: 10.3928/19382359-20200625-01.
30. Pereira L, Tabata T, Petitt M, Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta. *Placenta*. 2017 Nov;59 Suppl 1:S8-16. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.020.
31. Tabata T, Petitt M, Fang-Hoover J, Zydek M, Pereira L. Persistent Cytomegalovirus Infection in Amniotic Membranes of the Human Placenta. *Am J Pathol*. 2016 Nov;186(11):2970-86. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.07.016.
32. Costa ML, De Moraes Nobrega G, Antolini-Tavares A. Key infections in the placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020 Mar;47(1):133-46. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.003.
33. Куса ОМ, Макачук ОМ. Оцінка ультразвукових та морфологічних маркерів внутрішньоутробного інфікування у вагітних високого інфекційного ризику. *Акт. питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2012;(2):127-9.
34. Spadola A. Primary prenatal care: screening, prevention, and treatment of viral infections. *Clin Obstet Gynecol*. 2018 Mar;61(1):95-105. doi: 10.1097/GRF.0000000000000344.



35. Vossen AC. Viral infections in pregnancy bearing a risk for the child. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2014;158:A7418.
36. Macedo-da-Silva J, Marinho CRF, Palmisano G, Rosa-Fernandes L. Lights and Shadows of TORCH Infection Proteomics. *Genes (Basel).* 2020 Aug 5;11(8):894. doi: 10.3390/genes11080894. PMID: 32764347; PMCID: PMC7464470.
37. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am.* 2013 Apr;60(2):367-89. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.003. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23481106; PMCID: PMC4405627.
38. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017 Oct 14;390(10104):1770-80. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4.
39. Cotten CM. Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2015 Mar;42(1):195-206, x. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.007.
40. Ershad M, Mostafa A, Dela Cruz M, Vearrier D. Neonatal sepsis. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2019;7(3):83-90. doi: 10.1007/s40138-019-00188-z.
41. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Apr;28(2):135-40. doi: 10.1097/MOP.0000000000000315.
42. Ng S, Strunk T, Jiang P, Muk T, Sangild PT, Currie A. Precision medicine for neonatal sepsis. *Front Mol Biosci.* 2018 Jul 26;5:70. doi: 10.3389/fmolb.2018.00070.
43. McGovern M, Giannoni E, Kuester H, Turner MA, Van den Hoogen A, Bliss JM, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. *Pediatr Res.* 2020 Jul;88(1):14-26. doi: 10.1038/s41390-020-0785-x.
44. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
45. Кривицкая ЛВ, Кравчук ЖП, Струповец ИН. Внутриутробные инфекции. Сепсис новорожденных: учеб.-метод. пособ. Гомель: УО «Гомельский государственный медицинский университет»; 2009. 64 с.
46. Багнюк В. Умовно патогенні інфекції: як їм протидіяти. *Вісн. Нац. акад. наук України.* 2006;(4):52-63.
47. Mathias B, Mira JC, Larson SD. Pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Jun;28(3):380-7. doi: 10.1097/MOP.0000000000000337.
48. Zawistowski CA. The management of sepsis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2013 Nov-Dec;43(10):285-91. doi: 10.1016/j.cppeds.2013.10.005.
49. Shaw CK, Thapalial A, Shaw P, Malla K. Intravenous immunoglobulins and haematopoietic growth factors in the prevention and treatment of neonatal sepsis: ground reality or glorified myths? *Int J Clin Pract.* 2007 Mar;61(3):482-7. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01162.x.
50. Чухран ЮЮ. Клініко-морфологічні особливості внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених, поліморфність, варіабельність перебігу, корекція. *Проблеми клінічної педіатрії.* 2021; 3: 35-41. http://nbuv.gov.ua/UJRN/pkp_2021g_3_8.. DOI 10.24144/1998-6475.2021.53.35-41

REFERENCES

1. Chudnovets A, Liu J, Narasimhan H, Liu Y, Burd I. Role of inflammation in virus pathogenesis during pregnancy. *J Virol.* 2020 Dec 22;95(2):e01381-19. doi: 10.1128/JVI.01381-19.
2. Tkachenko AK, Romanova ON, Marochkina YEM. K ponyatiyu "vnutriutrobnoye infitsirovaniye i vnutriutrobnaya infektsiya" [To the concept of «intrauterine infected and intrauterine infection»]. *Journal Grodno. state med. univ.* 2017;(1):103-109.(in Russian).
3. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Prevalence of early-onset neonatal infection among newborns of mothers with bacterial infection or colonization: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2015 Mar 7;15:118. doi: 10.1186/s12879-015-0813-3.
4. Collins A, Weitkamp JH, Wynn JL. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 Jul;103(4):F391-4. doi: 10.1136/archdischild-2017-313595.
6. Page JM, Bardsley T, Thorsten V, Allshouse AA, Varner MW, Debbink MP, et al. Stillbirth associated with infection in a diverse u.s. cohort. *obstet Gynecol.* 2019 Dec;134(6):1187-96. doi: 10.1097/AOG.0000000000003515.
7. Auriti C, De Rose DU, Santisi A, Martini L, Piersigilli F, Bersani I, et al. Pregnancy and viral infections. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021 Oct 1;1867(10):166198. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166198.



8. Feldman DM, Keller R, Borgida AF. Toxoplasmosis, parvovirus, and cytomegalovirus in pregnancy. *Clin Lab Med*. 2016 Jun;36(2):407-19. doi: 10.1016/j.cl.2016.01.011.
9. Jaan A, Rajnik M. TORCH Complex. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32809363.
10. Kremenová S, Zákoucká H, Kremen J. Issues of congenital syphilis in the past twenty years. II. Clinical picture]. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2006 Apr;12(2):51-7.
11. Arora N, Sadovsky Y, Dermody TS, Coyne CB. Microbial vertical transmission during human pregnancy. *Cell Host Microbe*. 2017 May 10;21(5):561-7. doi: 10.1016/j.chom.2017.04.007.
12. Mladina N, Mehikić G, Pasić A. TORCH infections in mothers as a cause of neonatal morbidity. *Med Arh*. 2000;54(5-6):273-6.
13. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol*. 2015 Mar;42(1):77-103, viii. doi: 10.1016/j.clp.2014.11.001. Epub 2014 Dec 20. PMID: 25677998.
14. Fallahi S, Rostami A, Nouroollahpour Shiadeh M, Behniafar H, Paktinat S. An updated literature review on maternal-fetal and reproductive disorders of *Toxoplasma gondii* infection. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018 Mar;47(3):133-40. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.12.003.
15. Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;112:1099-101. doi: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00028-3.
16. Paquet C, Yudin MH. No. 285-Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018 Aug;40(8):e687-93. doi: 10.1016/j.jogc.2018.05.036.
17. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*. 1999 May 29;353(9167):1829-33. doi: 10.1016/S0140-6736(98)08220-8.
18. Yazigi A, De Pecoulas AE, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Feb;30(3):274-8. doi: 10.3109/14767058.2016.1169526.
19. Thompson KM, Simons EA, Badizadegan K, Reef SE, Cooper LZ. Characterization of the risks of adverse outcomes following rubella infection in pregnancy. *Risk Anal*. 2016 Jul;36(7):1315-31. doi: 10.1111/risa.12264.
20. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Jan;38:97-107. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.005.
21. Berger A, Doerr HW. Preventing vertical virus infections: the role of serologic screening of pregnant women. *Med Microbiol Immunol*. 2018 Nov;207(5-6):249-53. doi: 10.1007/s00430-018-0549-y.
22. Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol*. 2011 Nov;52(3):244-6. doi: 10.1016/j.jcv.2011.07.005.
23. Mestas E. Congenital Cytomegalovirus. *Adv Neonatal Care*. 2016 Feb;16(1):60-5. doi: 10.1097/ANC.0000000000000242.
24. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the newborn. *Semin Perinatol*. 2007;31:19-25.
25. Fernandes ND, Arya K, Ward R. Congenital Herpes Simplex. 2021 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507897/#article-19855.s4>.
26. Robinson JL, Vaudry WL, Forgie SE, Lee BE. Prevention, recognition and management of neonatal HSV infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Jun;10(6):675-85. doi: 10.1586/eri.12.55.
27. Murtha AP, Edwards JM. The role of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* in adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014 Dec;41(4):615-27. doi: 10.1016/j.jogc.2014.08.010.
28. Capoccia R, Greub G, Baud D. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis*. 2013 Jun;26(3):231-40. doi: 10.1097/QCO.0b013e328360db58.
29. Chu A, De St Maurice A, Sim MS, Kallapur SG. Neonatal mycoplasma and ureaplasma infections. *Pediatr Ann*. 2020 Jul 1;49(7):e305-12. doi: 10.3928/19382359-20200625-01.
30. Pereira L, Tabata T, Petitt M, Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta. *Placenta*. 2017 Nov;59 Suppl 1:S8-16. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.020.
31. Tabata T, Petitt M, Fang-Hoover J, Zydek M, Pereira L. Persistent Cytomegalovirus Infection in Amniotic Membranes of the Human Placenta. *Am J Pathol*. 2016 Nov;186(11):2970-86. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.07.016.
32. Costa ML, De Moraes Nobrega G, Antolini-Tavares A. Key infections in the placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020 Mar;47(1):133-46. doi: 10.1016/j.jogc.2019.10.003.



33. Куса ОМ, Макаручук ОМ. Оцінка ультразвукових та морфологічних маркерів внутрішньоутробного інфікування у вагітних високого інфекційного ризику. Акт. питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2012;(2):127-9.
34. Spadola A. Primary prenatal care: screening, prevention, and treatment of viral infections. Clin Obstet Gynecol. 2018 Mar;61(1):95-105. doi: 10.1097/GRF.0000000000000344.
35. Vossen AC. Viral infections in pregnancy bearing a risk for the child. Ned Tijdschr Geneesk. 2014;158:A7418.
36. Macedo-da-Silva J, Marinho CRF, Palmisano G, Rosa-Fernandes L. Lights and Shadows of TORCH Infection Proteomics. Genes (Basel). 2020 Aug 5;11(8):894. doi: 10.3390/genes11080894. PMID: 32764347; PMCID: PMC7464470.
37. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. Pediatr Clin North Am. 2013 Apr;60(2):367-89. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.003. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23481106; PMCID: PMC4405627.
38. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet. 2017 Oct 14;390(10104):1770-80. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4.
39. Cotten CM. Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis. Clin Perinatol. 2015 Mar;42(1):195-206, x. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.007.
40. Ershad M, Mostafa A, Dela Cruz M, Vearrier D. Neonatal sepsis. Curr Emerg Hosp Med Rep. 2019;7(3):83-90. doi: 10.1007/s40138-019-00188-z.
41. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. Curr Opin Pediatr. 2016 Apr;28(2):135-40. doi: 10.1097/MOP.0000000000000315.
42. Ng S, Strunk T, Jiang P, Muk T, Sangild PT, Currie A. Precision medicine for neonatal sepsis. Front Mol Biosci. 2018 Jul 26;5:70. doi: 10.3389/fmolb.2018.00070.
43. McGovern M, Giannoni E, Kuester H, Turner MA, Van den Hoogen A, Bliss JM, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. Pediatr Res. 2020 Jul;88(1):14-26. doi: 10.1038/s41390-020-0785-x.
44. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
45. Krivitskaya LV, Kravchuk ZHP, Strupovets IN. Vnutriutrobnyye infektsii. Sepsis novorozhdennykh: ucheb.-metod. Posob [Intrauterine infections. Sepsis of newborns: educational method. Allowance] Gomel: EE «Gomel State Medical University»; 2009. 64 p.(in Russian)
46. Bahnyuk V. Umovno patohenni infektsiyi: yak yim protydyaty [Conditionally pathogenic infections: how to counteract them]. Bul. National Acad. of Sciences of Ukraine. 2006;(4):52-63.(in Ukrainian)
47. Mathias B, Mira JC, Larson SD. Pediatric sepsis. Curr Opin Pediatr. 2016 Jun;28(3):380-7. doi: 10.1097/MOP.0000000000000337.
48. Zawistowski CA. The management of sepsis. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2013 Nov-Dec;43(10):285-91. doi: 10.1016/j.cppeds.2013.10.005.
49. Shaw CK, Thapaliyal A, Shaw P, Malla K. Intravenous immunoglobulins and haematopoietic growth factors in the prevention and treatment of neonatal sepsis: ground reality or glorified myths? Int J Clin Pract. 2007 Mar;61(3):482-7. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01162.x.
50. Chukhran YUYU. Kliniko-morfolohichni osoblyvosti vnutrishn'outrobnykh infektsiy u novonarodzhenykh, polimorfnist', variabel'nist' perebihu, korektsiya. [Clinical and morphological features of intrauterine infections in newborns, polymorphism, course variability, correction]. Problems of clinical pediatrics. 2021; 3:35-41. http://nbuv.gov.ua/UJRN/pkp_2021g_3_8. doi: 10.24144/1998-6475.2021.53.35-41.(in Ukrainian).

Отримано 12.06.2023 р.