

УДК 618.3-06:616.63-022:612.017

Л.Ю. Стаселович, Г.М. Жалоба

Цитокиновий профіль у вагітних із безсимптомною бактерією

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 1(164): 45-50; doi 10.15574/HW.2023.164.45

For citation: Staselovych LY, Zhaloba HM. (2023). Cytokine profile in pregnant women with asymptomatic bacteriuria. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(164): 45-50; doi 10.15574/HW.2023.164.45.

Мета — визначити інформативність цитокинового профілю в біосередовищах (крові та сечі) вагітних із безсимптомною бактерією (ББ).

Матеріали та методи. Обстежено 96 вагітних, у яких за результатами бактеріологічного дослідження сечі виявлено ББ. I (основна) група — 59 вагітних із виявленою ББ у концентрації бактерій $\geq 10^5$ КУО/мл («виражена» бактеріурія), II (порівняння) група — 37 вагітних з ББ у концентрації $\leq 10^4$ КУО/мл («помірна» бактеріурія), контрольна група (КГ) — 32 вагітні з незмінним станом сечовивідних шляхів, піхвового середовища, без акушерської та екстрагенітальної патології. Проведено дослідження в периферичній крові й сечі рівнів фактора некрозу пухлин α (ФНП α) та інтерферону γ (ІФН γ), переважно продукованих Т-хелперами 1-го типу, а також інтерлейкіна 4 (ІЛ-4), продукованого Т-хелперами 2-го типу. Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0».

Результати. Середні значення ФНП α у сироватці крові вагітних із ББ I і II груп не мали достовірних відмінностей і становили $42,1 \pm 7,59$ пг/мл і $45,19 \pm 11,6$ пг/мл, відповідно ($p > 0,05$), однак цей показник у пацієнток КГ був вірогідно нижчим, ніж у вагітних із бактерією, і дорівнював $0,61 \pm 0,05$ пг/мл ($p < 0,01$). Концентрація ІФН γ у сироватці крові вагітних КГ групи становила $52,9 \pm 12,4$ пг/мл, однак у сироватці крові вагітних II групи відмічалось достовірне зниження концентрації ІФН γ — $6,33 \pm 0,03$ пг/мл, а у вагітних I групи ІФН γ у сироватці визначався у вищій порівняно з II групою концентрації — $35,17 \pm 4,5$ пг/мл ($p < 0,05$), але був значно нижчим порівняно з КГ — $52,9 \pm 12,4$ пг/мл ($p < 0,05$). Максимальні значення ІЛ-4 у сироватці не перевищували 350 пг/мл, отримані результати в середньому дорівнювали $213,7 \pm 56,1$ пг/мл у I групі та $139,6 \pm 25,2$ пг/мл у II групі, відповідно, що вірогідно відрізняло їх від КГ і становило $98,7 \pm 14,9$ пг/мл ($p < 0,05$).

Висновки. Отримані результати переконливо свідчать про досить високу інформативність зміни вмісту цитокинів — ФНП α , ІЛ-4 та ІФН γ в біосередовищах для визначення спрямованості перебігу запального процесу сечовивідного тракту вагітних, удосконалення системи профілактики й підвищення якості здоров'я майбутніх матерів та їхніх немовлят.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, інфекція сечових шляхів, безсимптомна бактеріурія, цитокіни.

Cytokine profile in pregnant women with asymptomatic bacteriuria

L. Y. Staselovych, H. M. Zhaloba

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to determine the informativeness of the cytokine profile in biological environments (blood and urine) of pregnant women with asymptomatic bacteriuria (AB).

Materials and methods. 96 pregnant women were examined, in whom AB was detected during bacteriological examination of urine. The Group I (main) — 59 pregnant women with detected AB at a concentration of bacteria $\geq 10^5$ CFU/ml («expressed» bacteriuria), the Group II (comparison) — 37 pregnant women with AB at a concentration of $\leq 10^4$ CFU/ml («moderate» bacteriuria), the control group — 32 pregnant women with an unchanged state of the urinary tract, vaginal environment, without obstetric and extragenital pathology. A study of the levels of tumor necrosis factor α (TNF α) and interferon γ (IFN γ), mainly produced by type 1 T-helpers, as well as interleukin 4 (IL-4), produced by type 2 T-helpers, was carried out in peripheral blood and urine. Statistical processing of research results was carried out using standard Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0 programs.

Results. The average values of TNF α in blood serum in pregnant women with AB of the Groups I and II did not have significant differences and amounted to 42.1 ± 7.59 pg/ml and 45.19 ± 11.6 pg/ml, respectively ($p > 0.05$), however, this indicator in female patients, control group was probably lower than in pregnant women with bacteriuria and amounted to 0.61 ± 0.05 pg/ml ($p < 0.01$). The concentration of IFN γ in the blood serum of pregnant women of the control group was 52.9 ± 12.4 pg/ml, but in the blood serum of pregnant women from the Group II, a significant decrease in the concentration of IFN γ was established — 6.33 ± 0.03 pg/ml, and in the pregnant women of the Group I IFN γ in the serum was determined in a higher concentration compared to the Group II — 35.17 ± 4.5 pg/ml ($p < 0.05$), but was significantly lower compared to the control group (52.9 ± 12.4 pg/ml) ($p < 0.05$). The maximum values of IL-4 in the serum did not exceed 350 pg/ml, the results obtained on average were 213.7 ± 56.1 pg/ml in the Group I and 139.6 ± 25.2 pg/ml in the Group II, respectively, which is likely distinguished them from control group and was 98.7 ± 14.9 pg/ml ($p < 0.05$).

Conclusions. The obtained results convincingly indicate the rather high informativeness of changes in the content of cytokines — TNF α , IL-4 and IFN γ in bioenvironments for determining the course of the inflammatory process of the urinary tract in pregnant women, improving the prevention system and improving the health of future mothers and their babies.

The research was conducted according to principles of Helsinki Declaration. Protocol of research was proved by local ethical committee, mentioned in institution's work. A informed consent was collected in order to carry out the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: pregnancy, urinary tract infections, asymptomatic bacteriuria, cytokines.

Саме імунна система (зокрема цитокіни), за даними сучасної літератури, є системотвірною і контролюючою ланкою тих процесів, які відбуваються під час розвитку патологічних змін в організмі людини [19]. Особливого значення це набуває у вагітних, адже відомо, що прозапальні цитокіни — інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), фактор некрозу пухлин α (ФНП α), інтерферон γ (ІФН γ) — можуть чинити пряму ембріотоксичну дію й ушкоджувати плаценту [19,20]. Крім того, надходячи в кров, вони викликають комплекс реакцій, типових для запалення [19,20].

За сучасними даними, при інфекції сечовивідних шляхів (СВШ), загостренні хронічних процесів під час вагітності, а також при затримці внутрішньоутробного розвитку плода відбувається зрушення цитокінового профілю в бік ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-8, ФНП α [5,15,19,22]. Неприятливий перебіг періоду адаптації в ранньому неонатальному періоді, а також високий ризик розвитку неонатального сепсису в дітей перших діб життя супроводжується високим рівнем ІЛ-6 і ФНП α [9,20]. Однак у літературі немає відомостей про цитокіни у вагітних жінок як про інформативні критерії, що дають змогу прогнозувати розвиток інфекційно-запальних захворювань у немовлят і їхніх матерів при такій патології, як безсимптомна бактеріурія (ББ).

У сучасних дослідженнях дуже рідко використовується як досліджуваний субстрат сеча, що, поряд з неінвазивним способом отримання, є адекватним середовищем, у якому відбиваються зміни в гомеостазі організму [7,10].

Унаслідок збільшення поширеності інфекційної патології сечовивідної системи (СВС) у жінок репродуктивного віку, а також підвищення частоти передчасних пологів, збільшення випадків інфекційно-запальних захворювань у дітей перших діб життя залишається актуальною проблема профілактики порушень періоду гестації [8–10]. Великий науковий і практичний інтерес становить вивчення взаємозв'язку стану здоров'я жінки, характеру перебігу вагітності й пологів при безсимптомній інфекції СВШ, а також визначення інформативності цитокінового профілю в прогнозуванні розвитку інфекційно-запальних захворювань у матері й немовляти.

Вірусна інфекція характеризується переважною активацією Т-хелперами 1-го типу (Th₁) і виробленням ІЛ-12 та ІФН γ , що включає

механізми клітинної цитотоксичності, бактеріальна ж інфекція приводить до вироблення потужних прозапальних цитокінів — ФНП α , ІЛ-6 та активації Т-хелперами 2-го типу (Th₂), що, своєю чергою, приводить до вироблення ІЛ-4, який включає гуморальний імунітет [2,12,23]. Особливостями патогенезу імунної відповіді при бактеріальній інфекції — ББ — обумовлений вибір досліджуваних цитокінів. У біосередовищах (сироватка крові й сеча) вивчені концентрації ФНП α , ІЛ-4 та ІФН γ для визначення спрямованості перебігу запального процесу СВШ у вагітних жінок і вибору в них тактики та підвищення якості лікування.

У патогенезі ускладненого перебігу вагітності на тлі бактеріальної інфекції, безумовно, важлива роль належить імунним механізмам. Останнім часом значна увага у взаємозв'язку та кооперативному впливі клітин імунної і фагоцитарної систем приділяється цитокінам [1,2,13,16]. У зв'язку з цим проведено дослідження в периферичній крові й сечі рівнів ФНП α та ІФН γ , переважно продукованих Th₁, а також ІЛ-4, продукованого Th₂.

Мета дослідження — визначити інформативність цитокінового профілю у біосередовищах (крові та сечі) вагітних із ББ.

Матеріали та методи дослідження

Визначено цитокіновий профіль у 96 вагітних, у яких за результатами бактеріологічного дослідження сечі виявлено ББ. І (основна) група — 59 вагітних із виявленою ББ у концентрації $\geq 10^5$ КОЕ/мл («виражена» бактеріурія), ІІ група (порівняння) — 37 вагітних із ББ у концентрації $\leq 10^4$ КОЕ/мл («помірна» бактеріурія), контрольна група (КГ) — 32 вагітні з незмінним станом СВШ, піхвового середовища, без акушерської та екстрагенітальної патології [6,14]. Проведено дослідження в периферичній крові й сечі рівнів ФНП α та ІФН γ , переважно продукованих Th₁, а також ІЛ-4, продукованого Th₂. Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0» [13].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

Таблиця

Значення цитокінів у сироватці крові й сечі жінок із досліджуваних груп у III триместрі (М±m)

Показник цитокінів (пг/мл)		Група		
		I (n=59)	II (n=37)	КГ (n=32)
У крові	ФНП α	42,1±7,59*	45,19±11,6*	0,61±0,05
	ІФН γ	35,17±4,5*#	6,33±0,03*	52,9±12,4
	ІЛ-4	213,7±56,1*#	139,6±25,2*	98,7±14,9
У сечі	ФНП α	21,88±6,19**	34,19±9,77*	0,65±0,06
	ІФН γ	22,6±6,8**	11,9±1,97**	2,34±0,2^
	ІЛ-4	43,9±9,2**	18,6±4,9**	2,9±0,2^

Примітки: * — $p < 0,01$ порівняно з КГ; ^ — $p < 0,05$ порівняно з тим самим цитокіном у крові; # — $p < 0,05$ порівняно з II групою.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати визначення цитокінового профілю у досліджуваних групах наведено в таблиці.

Середні значення ФНП α у сироватці крові вагітних із ББ I і II груп не мали достовірних відмінностей і становили 42,1±7,59 пг/мл і 45,19±11,6 пг/мл, відповідно ($p > 0,05$). Однак цей показник у пацієнток КГ був вірогідно нижчим, ніж у вагітних із бактеріурією, і становив 0,61±0,05 пг/мл ($p < 0,01$). Отримані нами дані узгоджуються з даними вітчизняних та іноземних авторів, які виявили достовірне збільшення рівнів цитокінів у сироватці крові вагітних із вірусно-бактеріальними інфекціями [1,21]. За наявності будь-якої інфекції відбувається підвищення рівнів прозапальних цитокінів, зокрема ФНП α [2,4,11]. Наші результати підтверджують те, що продукція ФНП α підвищена при ББ, причому порівняно з жінками КГ результати статистично достовірні (рис. 1).

У наведеній нами роботі становило інтерес вивчення й порівняння вмісту ІФН γ у периферичній крові й сечі. Концентрація ІФН γ у сироватці крові вагітних КГ групи дорівнювала 52,9±12,4 пг/мл. Однак у сироватці крові вагітних із II групи відмічалася достовірне зниження концентрації ІФН γ — 6,33±0,03 пг/мл

У вагітних I групи ІФН γ у сироватці визначалося у вищій порівняно з II групою концентрації — 35,17±4,5 пг/мл; $p < 0,05$, але в значно нижчій порівняно з КГ — 52,9±12,4 пг/мл; $p < 0,05$ (рис. 2).

У сечі жінок I групи концентрація цього цитокіна трохи знизилася до 22,6±6,8 пг/мл порівняно з сироватковим показником і статистично не відрізнялася від концентрації у вагітних II групи (11,9±1,97 пг/мл), але значно збільшилася порівняно з аналогічним показником КГ — 2,34±0,2 пг/мл; $p < 0,05$. Отже, за наявності ББ в організмі вагітної виникає імуносупресивний стан, пов'язаний зі зниженням вироблення ІФН γ . Дефіцит продукції Т-клітин ІФН γ активує макрофаги, збільшуючи їх цитотоксичність, спричиняє зниження імунного захисту від інфекції. З іншого боку, на місцевому рівні відбувається гіперпродукція уроепітеліоцитами ІФН γ . Отримані дані узгоджуються з даними літератури про зниження рівня ІФН γ за ускладненого перебігу вагітності [18,24].

Отже, зниження цитокіна ІФН γ у досліджуваних вагітних відзначалося в разі активного запального процесу СВС, що підтверджує сучасну точку зору про порушення інтерферогенезу у вагітних жінок з інфекцією

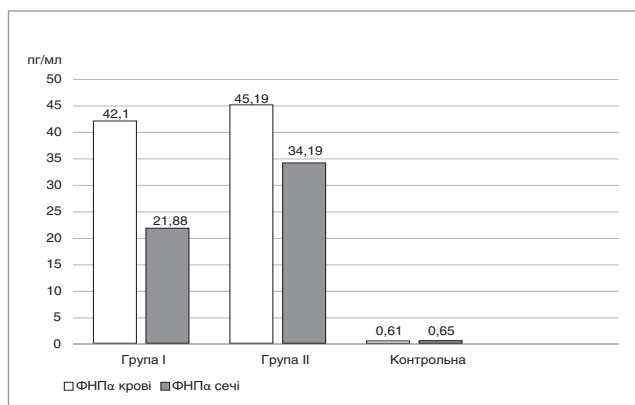


Рис. 1. Показники ФНП α у біосередовищах вагітних із безсимптомною бактеріурією

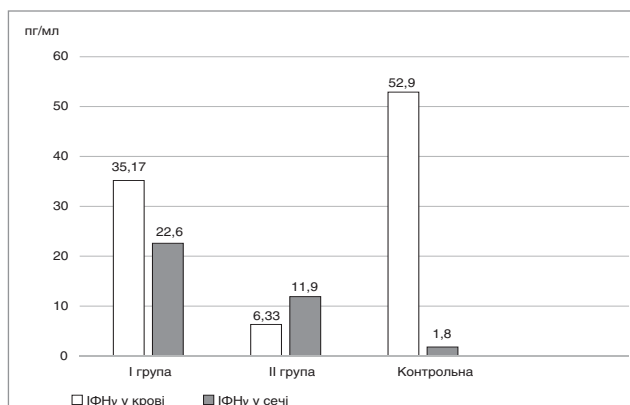


Рис. 2. Показники ІФН γ у вагітних із безсимптомною бактеріурією

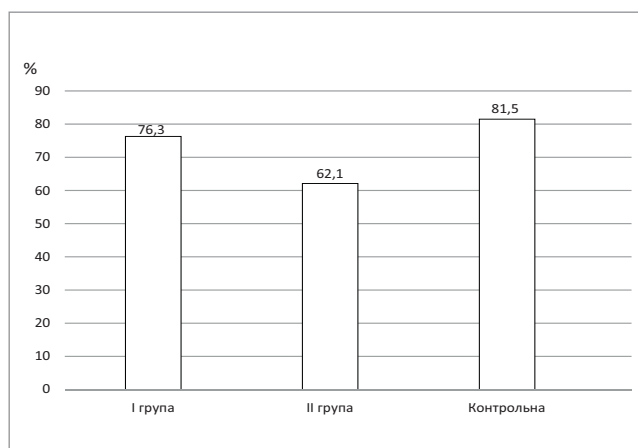


Рис. 3. Відсоток виявлення ІЛ-4 у крові жінок досліджуваних груп

СВС. Імовірно, у цьому разі в процесі боротьби з інфекційним агентом пригнічується вироблення даного цитокіна активованими лімфоцитами. За наявності інфекції будь-якої етіології підвищуються рівні прозапальних цитокінів, зокрема ФНП α [1,4,17,19]. Результати наведеного нами дослідження підтверджують, що продукція прозапальних цитокінів підвищується у вагітних із ББ. Збільшення продукції прозапальних цитокінів ФНП α стимулює вироблення простагландинів Е2, які, своєю чергою, підвищують скорочувальну активність міометрія, і призводить до загрози викидня або передчасних пологів у II і III триместрах [10,12]. Подібні зміни — високі концентрації ФНП α — можна використовувати в діагностичних цілях. З одного боку, ФНП α у разі інфекційного процесу необхідний для активації натуральних кілерів, Th $_1$ і цитотоксичних Т-лімфоцитів, з іншого боку, гіперстимуляція Th $_1$ несприятливо впливає на перебіг вагітності [1,16,21]. За дослідженнями останніх років, у разі нормального перебігу гестаційного процесу переважає вплив інтерлейкінів, продукованих Th $_2$ — ІЛ-4 і ІЛ-10, завдяки впливу яких фетоплацентарний комплекс гальмує реакції клітинного імунітету на місцевому рівні й сприяє індукції синтезу антитіл [3,7,19]. У зв'язку з вищевказаним нами вивчалися рівні ІЛ-4 у сироватці крові й сечі вагітних із ББ та без інфекції СВШ.

Під час проведення аналізу індивідуальних даних у більшості пацієнток досліджуваних груп — 45 (76,3%) у I групі, 45 (62,1%) у II групі і 26 (81,5%) у КГ — визначався ІЛ-4 у сироватці крові (рис. 3). Максимальні значення ІЛ-4 у сироватці не перевищували 350 пг/мл, отримані результати в середньому стано-

вили $213,7 \pm 56,1$ пг/мл у I групі та $139,6 \pm 25,2$ пг/мл у II групі, відповідно, що вірогідно відрізняло їх від КГ і становило $98,7 \pm 14,9$ пг/мл, $p < 0,05$. Отже, нам удалося встановити підвищення ІЛ-4 у сироватці крові жінок на тлі ББ.

У наведеному нами дослідженні ІЛ-4 у сечі виявився особливо чутливим тестом і визначався в усіх без винятку пацієнток, його рівні коливалися від 20 пг/мл до 200 пг/мл. Середні значення у вагітних із ББ у II групі вагітних вірогідно переважали над середніми значеннями в жінок КГ і становили $18,6 \pm 4,9$ пг/мл і $1,9 \pm 0,2$ пг/мл, відповідно ($p < 0,05$). У I групі відзначалися найвищі середні значення досліджуваного показника — $43,9 \pm 9,2$ пг/мл, вірогідно перевищуючи такі як у II групі, так і в КГ ($p < 0,05$).

Отже, на основі вищевикладеного встановлено, що збільшення в сечі ІФН γ >40 пг/мл і ІЛ-4 >300 пг/мл можна вважати критеріями інфекційно-запального процесу в СВШ. Це, своєю чергою, може приводити до розроблення нових схем ведення й обстеження вагітних з інфекцією СВШ.

Висновки

Отримані результати переконливо свідчать про досить високу інформативність зміни вмісту цитокінів (ФНП α , ІЛ-4 та ІФН γ) у біосередовищах для визначення спрямованості перебігу запального процесу сечовивідного тракту у вагітних. Усі спостережувані вагітні із ББ мали підвищений рівень про- і протизапальних цитокінів, який статистично значуще перевищував значення у КГ, при цьому рівень ІФН γ в 1,5 раза в I групі, у 8 разів у II групі був нижчим за значення цього цитокіна в КГ ($p < 0,05$).

Наявність у вагітних жінок ББ супроводжувалася підвищеним рівнем цитокінів ІЛ-4, ФНП α і зниженим рівнем ІФН γ у сироватці крові й сечі порівняно з КГ. Статистична значущість реєструвалася після загострення запального процесу в СВС. Установлено, що в міру обтяження бактеріурії підвищувався рівень ФНП α і ІЛ-4 у двох біологічних субстратах, що свідчить про посилення антигенного навантаження в організмі жінки, яке провокує збільшення секреції медіаторів запалення і виснаження інтерференової ланки захисту.

У разі інфекції СВШ під час вагітності порушується баланс цитокінового профілю,

збільшується вміст прозапальних цитокінів ФНП α , протизапального ІЛ-4, знижується секреція ІФН γ .

Мінімальні зрушення цитокінового профілю спостерігаються в усіх випадках ББ, а максимальні — при «вираженій» ББ. Підтверджено, що підвищення рівнів цитокінів ФНП α , ІЛ-4 і зниження рівня ІФН γ вірогідно відрізняються від показника у вагітних без інфекції СВП.

Цей факт свідчить, що за сукупної інфекційної патології урогенітального тракту у вагітних унаслідок масивної агресії спостерігається виразна гіперпродукція ФНП α як фактора, що запускає каскад реакцій, характерних при запаленні, з одночасним компенсаторним підвищенням ІЛ-4.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Antonjuk MI, Zarichanska KV, Iemets NO, Lakatos PV. (2015). Evaluation of cytokine profile in pregnant women with enterovirus infection. Health of woman. 4 (100): 115–117. [Антонюк МІ, Зарічанська ХВ, Ємець НО, Лакатош ПВ. (2015). Оцінювання стану цитокінового профілю у вагітних з ентеровірусною інфекцією. Здоров'я жінки. 4 (100): 115–117]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2015_4_30. doi 10.15574/HW.2015.100.115.
- Azizieh FY, Raghupathy RG. (2015). Tumor necrosis factor- α and pregnancy complications: a prospective study. Med PrincPract. 24: 165–170. <https://doi.org/10.1159/000369363>; PMID:25501617 PMCID:PMC5588217.
- Borkovskii Dle. (2019, May–Jun). Zminy T-khelfer asotsiirovanykh tsytokiniv pry zahrozi nevinoshuvannia vahitnosti. Zaporozhye medical journal. 3: 373–376. [Борковський ДЄ. (2019, May–Jun). Зміни Т-хелпер асоційованих цитокінів при загрозі невиношування вагітності. Zaporozhye medical journal. 3: 373–376]. doi: 10.14739/2310-1210.2019.3.169191.
- Cetrone M, Parisi G, Tricarico D, Pierri CL, Bossis F, Punzi G, De Grassi A. (2016). Molecular modeling of antibodies for the treatment of TNF α -related immunological diseases. Pharmacol Res Perspect. 4: e00197. <https://doi.org/10.1002/prp2.197>; PMID:26977294.
- Demyina TN, Dzhelomanova SA. (2001). Ymmunologicheskyye aspekty syndroma zaderzhky vnutyutrobnogo razvytiya ploda (obzor lyteratury). Medyko-sotsialni problemy sim'i. 1: 73–80. [Деміна ТН, Джеломанова С.А. (2001). Иммунологические аспекты синдрома задержки внутриутробного развития плода (обзор литературы). Медицина-социальные проблемы семьи. 1: 73–80].
- EAU. (2017). Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology: 64.
- Friel LA. (2021, Oct). University of Texas Health Medical School at Houston, McGovern Medical School. URL: <https://med.uth.edu/>.
- Garnizov TM. (2016). Asymptomatic bacteriuria in pregnancy from the perspective of public health and maternal health care: review and case report, Biotechnology & Biotechnological Equipment. 30 (3): 443–447. <https://doi.org/10.1080/13102818.2015.1114429>.
- Kalinovska IV, Herman LV. (2013). Zminy imunohohichnoho statusu vahitnykh z nevinoshuvanniam na tli pervynnoi platsentarnoi nedostatnosti pry zastosuvanni proteflazidu. Tavricheskyi medyko-byolohycheskyi vestnyk. 16 (2); 2: 62. [Каліновська ІВ, Герман ЛВ. (2013). Зміни імунотропного статусу вагітних з невиношуванням на тлі первинної плацентарної недостатності при застосуванні протектазиду. Тавричеський медико-біологічний вісник. 16 (2); 2: 62].
- Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E et al. (2015). Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. The Lancet Infectious diseases. 15 (11). 1324–1233. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00070-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00070-5).
- Khusnutdynova TA. (2019). Ynfektsyy mochevyvodiashchikh putei v akusherstve y hynekologhy: aktualnye voprosy dyagnostyky y antybyotykoterapyi. Zhurnal akusherstva y zhenskykh boleznei. 68 (6): 19–28. [Хуснутдинова Т.А. (2019). Инфекции мочевыводящих путей в акушерстве и гинекологии: актуальные вопросы диагностики и антибиотикотерапии. Журнал акушерства и женских болезней. 68 (6): 19–28]. doi: 10.17816/JOWD68619-28.
- Konkov DG, Starover AV. (2018). The features of therapy of asymptomatic bacteriuria in pregnant women who had previous preterm delivery. Health of woman. 8 (134): 52–56. [Коньков ДГ, Старовер АВ. (2018). Особенности терапии бессимптомной бактериурии у беременных, які мали в анамнезі передчасні пологи. Здоровье женщины. 8 (134): 52–56]. doi: 10.15574/HW.2018.134.52.
- Mintser OP. (2018). Statystichni metody doslidzhennia pry vykonanni naukovykh robot. Praktychna medytsyna. 8: 112–118. [Мінцер О.П. (2018). Статистичні методи дослідження при виконанні наукових робіт. Практична медицина. 8: 112–118].
- MOZ Ukrainy. (2022). Standarty nadannia dopomohy «Normalna vahitnist». Nakaz MOZ Ukrainy No. 1437. [МОЗ України. (2022). Стандарти надання допомоги «Нормальна вагітність». Наказ МОЗ України № 1437].
- Perinatal Practice Guideline. (2017). Urinary Tract Infections in Pregnancy. South Australian Maternal, Neonatal & Gynaecology Community of Practice: 10.
- Platte RO. (2021, Aug 17). Urogynecology Associate, Department of Obstetrics and Gynecology, Geisinger Health System. Urinary Tract Infections in Pregnancy. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/452604-overview>.
- Pustotyna OA. (2016). Bessymptomnaia bakteriyuriya u beremennykh. Medytsynskiy sovet. 4. [Пустотина О.А. (2016). Бессимптомная бактериурия у беременных. Медицинский совет: 4].
- Racicot K et al. (2014, Aug). Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. Am J Reprod Immunol. 72 (2): 107–116. Published online 2014 Jul 4. doi: 10.1111/aji.12289.

19. Reheda MS, Boichuk TS, Bondarenko Yul, Reheda MM. (2013). Zapalennia – typovy patolohichniy protses. Vyd. druhe, dop. ta perer. Lviv: 148. [Регеда МС, Бойчук ТС. Бондаренко ЮІ, Регеда ММ. (2013). Запалення – типовий патологічний процес. Вид. друге, доп. та перер. Львів: 148]. URL: <https://old.medinstytut.lviv.ua/images/zapalenyia.pdf>.
20. Skrypchenko N, Vorobyova I, Mazur T, Tkachenko V. (2019). Evaluation of the cytokin status of women with miscarriage. Health of woman. 4 (140): 59–63. [Скрипченко НЯ, Воробйова ІІ, Мазур ТМ, Ткаченко ВБ. (2019). Оцінювання цитокінового статусу жінок з невиношуванням вагітності. Здоров'я жінки. 4 (140): 59–63]. doi: 10.15574/HW.2019.140.59.
21. Smith DS. (2018, Sep 11). Bacterial infections and pregnancy. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/235054-overview>.
22. Starovier AV, Konkov DH, Ocheretna OL. (2018). Optymizatsiia terapii zahrozlyvoho vykydnia u zhinok z khronichnymy zakhvoriuvanniamy sechovydilnykh shliakhiv. Hazeta «Novosty medytsyny y farmatsyy»: Reproduktohozia. Akusherstvo. Hynekolozia. Urolozia. 641: 31–36. [Старовер АВ, Коньков ДГ, Очеретна ОЛ. (2018). Оптимізація терапії загрозового викидня у жінок з хронічними захворюваннями сечовидільних шляхів. Газета «Новості медицини и фармації»: Репродуктологія. Акушерство. Гінекологія. Урологія. 641: 31–36].
23. Wingert A, Pillay J, Featherstone R, Vandermeer B, Hartling L. (2016). Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: protocol for evidence review. Edmonton, AB; Evidence Review Synthesis Centre: 33.
24. Yevropeiska asotsiatsiia urolozii. (2019). Taktyka vedennia khvorykh z bezsymptomnoiu bakteriuriieiu. Rekomendatsii Yevropeiskoi asotsiatsii urolozii. 4 (35): 11–19. [Європейська асоціація урології. (2019). Тактика ведення хворих з безсимптомною бактеріурією. Рекомендації Європейської асоціації урології. 4 (35): 11–19].

Відомості про авторів:

Стаселович Лариса Юрїївна — к.мед.н., асистент кафедри акушерства та гінекології № 1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-4975-3356>.

Жалоба Галина Миколаївна — к.мед.н., доц. кафедри акушерства та гінекології № 1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1973-3346>.

Стаття надійшла до редакції 18.12.2022 р.; прийнята до друку 27.02.2023 р.