

Фактор активації системної запальної відповіді як предиктор негативних наслідків парвовірусної інфекції у різних триместрах вагітності

Н.П. Бондаренко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Парвовірусна інфекція під час вагітності може призвести до її переривання, внутрішньоутробного інфікування плода з появою вад розвитку. Субклінічні форми парвовірусної інфекції переважають над маніфестними, тому вивчення факторів активації системної запальної відповіді показано як доповнення під час діагностики субклінічної інфекції у вагітних з достроковими або передчасними пологамі, з наявністю клінічних ускладнень. Проведені імунологічні дослідження включали визначення фактора активації прозапальної відповіді. Досліджувались показники цитокінового статусу та С-реактивного протеїну як маркера запалення у 129 вагітних, інфікованих парвовірусом у різні періоди вагітності. Результати проаналізовані під час розподілу жінок на три групи за триместрами та за наявністю клінічних ускладнень вірусного інфікування. Контролем для порівняння були жінки з фізіологічною вагітністю відповідного триместра.

Аналіз отриманих даних щодо вмісту цитокінів у сироватці крові вагітних з парвовірусною інфекцією виявив зміну співвідношення про- (ІЛ-8, ІЛ-2 та ФНП- α) та протизапального (ІЛ-10) цитокінів, що може демонструвати ознаку системної імунної відповіді протягом різних термінів вагітності та вплив на перебіг вагітності. Результати дослідження С-реактивного протеїну (hsCRP) свідчать про помірне підвищення його концентрації у крові хворих з парвовірусною інфекцією, що пов'язано з незначним тканинним пошкодженням. Зі 129 обстежених вагітних з В19-інфекцією 57 (44,2%) жінок мали підвищений рівень С-реактивного протеїну (на 20% перевищував контрольну величину відповідного триместра).

Ключові слова: парвовірусна інфекція, вагітність, цитокіни, С-реактивний протеїн, клінічні ускладнення вагітності.

Людський парвовірус В19 може спричинити тяжкі ускладнення у людей зі слабким імунітетом, включаючи вагітних. Близько 30% вагітних не мають імунітету до парвовірусної інфекції (ПВІ), частота виникнення інфекції під час вагітності становить 0,4–3,7%, що може призвести до переривання вагітності (5–8%), загибелі плода або неімунної водянки у 8–10% випадках інфікування. Вірус В19 може передаватись через плаценту під час інфікування у матері, а в подальшому інфекція може призвести до розвитку тяжкої фетальної анемії. За даними досліджень, вертикальна передача вірусу В19 відбувається у 33–51% випадків [5].

Інфекція, спричинена парвовірусом В19, під час вагітності часто непомітна, позаяк у багатьох вагітних має безсимптомний перебіг, хоч деякі відзначають такі характерні симптоми, як екзантема та артралгія [8].

Частота загибелі плода через внутрішньоутробне інфікування парвовірусом В19 найвища у перші 20 тиж вагітності, хоч загибель плода може відбутись пізніше. Ця сприйнятливність зумовлена схильністю вірусу В19 вражати клітини-попередники еритроцитів зі швидким поділом. У II триместрі кількість фетальних еритроцитів збільшується у 3–4 рази, а тривалість життя еритроцита у плода набагато коротше, ніж

у людини. Супутнім фактором є відносна незрілість імунної системи плода у цьому терміні гестації [10].

На сьогодні роль системного запального процесу у фізіології та патології вагітності набуває важливого значення. Специфічні антивірусні антитіла мають велике значення в імунному захисті, однак нещодавно було вивчено клітинну відповідь на парвовірус В19 та визначено, що Т-хелпери, які секретують цитокіни, відіграють важливу роль та здійснюють вплив на перебіг вагітності. Цитокіни – білки, які виробляються переважно активованими клітинами імунної системи, позбавлені специфічності до антигенів і є медіаторами міжсистемних взаємодій та міжклітинних комунікацій при імунній відповіді. За допомогою цитокінів та їхніх рецепторів відбувається взаємодія трофобласта і клітин децидуальної оболонки, що забезпечує толерантність між організмом матері і плодом [4].

Клітини Th1 і Th2 є основними підмножинами повністю диференційованих клітин CD4. За нормальної вагітності переважають Т-хелпери типу Th2, які секретують такі цитокіни, як інтрелейкін-4 (ІЛ-4) та інтерлейкін-5 (ІЛ-5) [3]. Цитокіни Th1, такі, як γ -інтерферон (IFN- γ) та інтерлейкін-2 (ІЛ-2), призводять до негативних наслідків вагітності та звичай пригнічуються цитокінами ІЛ-4 і ІЛ-10 і продуктами плаценти, такими, як прогестерон, простагландин Е2 [13]. Протидія вірусній інфекції в організмі матері відбувається шляхом імунної відповіді Th1-клітин, але така відповідь може загрожувати розвитку плода. Було повідомлено про цитокінову відповідь, типову для Th1 (IFN- γ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-1 β) у здорових дорослих, інфікованих В19 [11]. Діагностичним маркером, який свідчить про наявність запальних процесів в організмі вагітних, є С-реактивний протеїн (СРП) [2].

Відомо, що СРП може посилювати запальні реакції через активацію комплементу, пошкодження тканин та індукцію запальних цитокінів у моноцитах і, таким чином, призводити до несприятливих наслідків вагітності. Ураховуючи активну участь СРП у зв'язуванні крім компонентів мікроорганізмів та токсинів таких сполук, як цитокіни ІЛ-4, ТФР- β , які володіють супресивними властивостями, що може сприяти переключенню імунної відповіді з гуморальної на клітинну, викликає інтерес роль СРП при гострих вірусних інфекціях [1]. Підвищені рівні СРП під час вагітності часто пов'язані з її несприятливими результатами, такими, як прееклампсія та внутрішньоутробна затримка росту, а також наявністю внутрішньоутробної інфекції [7]. СРП як один з ранніх механізмів захисту організму від інфекційних агентів, концентрація якого підвищується вже через 2–4 год після зараження, стимулює імунні реакції організму, у тому числі фагоцитоз, індукцію прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α) і тканинного фактора в моноцитах, ініціює класичний каскад активації комплементу [9, 12]. Під час фізіологічної вагітності рівень СРП підвищується до 3 мг/л. У разі значення СРП вище 8 мг/л ймовірність виникнення клінічних ускладнень та передчасних пологів зростає у 2 рази – його високі показники у сироватці крові вагітних, починаючи з 5-го до 19-го тижня, можуть свідчити про ризик спонтанного аборту [14, 15].

Таблиця 1

Вміст СРП у сироватці крові у вагітних з В19-інфекцією залежно від наявності клінічних ускладнень перебігу періоду гестації

Триместр	Рівень hsCRP, мг/л (n=145), M±m					
	n	Здорові жінки	Підгрупа	n	Інфіковані жінки	Δ, %
I, n=50	5	5,6±0,8	Ia	6	7,2±1,3	+28,6
			Iб	39	9,4±1,6*	+67,8
II, n=54	6	5,4±0,5	IIa	19	6,7±1,2	+24,1
			IIб	29	9,1±0,9*	+68,5
III, n=41	5	4,7±0,9	IIIa	30	5,8±1,2	+23,4
			IIIб	6	7,9±0,6*	+68,1

Примітки: * – p < 0,05 порівняно з групою здорових вагітних; Δ – різниця порівняно з даними здорових вагітних.

Таблиця 2

Цитокиновий профіль сироватки периферійної крові жінок групи I триместра, інфікованих В19-вірусом, залежно від наявності клінічних ускладнень вагітності

Показник	Вагітні, I триместр (n=50), M±m					
	Здорові, n=5	Інфіковані, n=45	Підгрупа Ia, n=6	Δ _a , %	Підгрупа Ib, n=39	Δ _b , %
ФНП-α, пг/мл	14,2±1,6	27,3±2,2*	25,3±2,7*	+78,2	27,6±2,1*	+94,4
ІЛ-2, пг/мл	0,82±0,13	1,32±0,14*	1,61±0,12*	+96,3	1,27±0,15*	+54,9
ІЛ-8, пг/мл	5,9±0,9	28,3±2,5*	24,3±3,2*	+311,9	28,9±2,6*	+389,8
ІЛ-10, пг/мл	43,7±2,7	38,1±2,2	35,2±2,6*	-19,4	38,6±2,1	-11,7

Примітки: * – p < 0,05 порівняно з групою здорових вагітних; Δ – різниця порівняно з даними здорових вагітних.

Через переважання частоти випадків субклінічних форм ПВІ над маніфестними припущення щодо можливості перенесення гострої ПВІ вагітною виникає частіше ретроспективно, коли виявляють характерну для вродженої ПВІ патологію – «неімунну водянку плода» [6]. Тому визначення рівня СРП показано як доповнення під час діагностики субклінічної інфекції у вагітних з достроковими або передчасними пологами, з наявністю клінічних ускладнень.

Мета дослідження: визначення рівня показників цитокинового статусу та СРП у вагітних з ПВІ у різні терміни гестації та їхній вплив на перебіг вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За період 2012–2017 рр. у Перинатальному центрі м. Києва проводили обстеження вагітних на парвовірусну інфекцію. Імунологічні дослідження були проведені у 129 вагітних віком від 19 до 39 років з В19-інфекцією (середній вік становив 26,6 року) у I, II, III триместрах гестації (основна група). Критеріями включення до основної групи були: позитивна серологічна діагностика ІgM (з або без специфічних до парвовірусу В19 ІgG) та/або вірусне обтяження ДНК парвовірусу В19 у крові вагітних. У сироватці крові визначали рівень вмісту ФНП-α, ІЛ-2, ІЛ-8, ІЛ-10 за методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем («ProCon», Росія).

Пацієнтки основної групи були розподілені на три групи (I, II, III) залежно від періоду вагітності. Вагітні без ускладнень перебігу вагітності об'єднані у Ia, IIa та IIIa підгрупи; за наявності ускладнень вагітності (викидень, завмерла вагітність, передчасні пологи) – у Ib, IIb та IIIb підгрупи.

До контрольної групи увійшли 16 здорових вагітних у різні періоди гестації.

Кількісне визначення високоспецифічного СРП у сироватці крові здійснювали за допомогою імуноферментної hsCRP-тест-системи фірми Diagnosticautomation, Inc. (США). Дослідження цитокинового профілю включало визначення вмісту ФНП-α, ІЛ-2, ІЛ-8, ІЛ-10 у сироватці крові вагітних у різні терміни гестаційного періоду.

Статистичне оброблення результатів проводили за стандартними методами варіаційної статистики з урахуванням розбіжностей за t критерієм Стьюдента, що оцінювали за по-

казником довірчої ймовірності (p), меншим за 0,05, за допомогою програми Microsoft Office Excel 2010 for Windows та STATISTICA. Результати описані як M±m.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведеного дослідження засвідчили, що ПВІ у вагітних пов'язана з підвищеним вмістом СРП у різних термінах вагітності. Зазначено, що у вагітних з клінічною симптоматикою інфікування парвовірусом В19 рівень СРП був значно підвищений. Рівні СРП, які визначали у групах вагітних у різні триместри, відрізнялись від контрольних величин майже однаковою мірою, і цей відсоток у підгрупах Ia, IIa та IIIa коливався у межах від 23,4% до 28,6%, а у жінок з клінічними ускладненнями вагітності (підгрупи Ib, IIb, IIIb) – від 67,8% до 68,1% (табл. 1).

Аналіз отриманих даних щодо вмісту цитокинів у сироватці крові вагітних виявив зміну співвідношення про- (ІЛ-8, ІЛ-2 та ФНП-α) та протизапального (ІЛ-10) цитокинів, що може демонструвати ознаку системної імунної відповіді на інфікування вірусом В19 протягом різних термінів вагітності.

У вагітних I групи спостерігалось достовірне підвищення відносно контрольного показника рівня ФНП-α на 92,2%, ІЛ-2 – на 61,0% (див. табл. 1). Вміст ФНП-α у сироватках крові жінок Ia та Ib підгруп був підвищеним, але достовірних відмінностей не виявлено при їхньому порівнянні, хоча невелике перевищення встановлено у вагітних Ib підгрупи.

Концентрація ІЛ-2 у сироватках крові жінок Ia та Ib підгруп була підвищеною, але у вагітних Ib підгрупи підвищення порівняно з контролем було меншим, ніж у жінок Ia підгрупи.

Як видно з табл. 2, у сироватці крові інфікованих вагітних спостерігалось суттєве підвищення рівня хемотаксичного цитокіну ІЛ-8 у 4,8 разу порівняно з жінками групи контролю. Більшою мірою зростання рівня ІЛ-8 відбувалось у вагітних Ib підгрупи (у 4,9 разу) проти Ia підгрупи (у 4,1 разу), але статистично достовірних відмінностей не встановлено.

Предметом подальших досліджень було визначення ІЛ-10 у сироватці крові вагітних, інфікованих парвовірусом, у різні терміни гестації. У вагітних I групи продемонстровано зниження (на 12,8%) рівня ІЛ-10 відносно контрольного показника.

Таблиця 3

Цитокиновий профіль сироватки периферійної крові жінок групи II триместра, інфікованих В19-вірусом, залежно від наявності клінічних ускладнень вагітності

Показник	Вагітні, II триместр (n=54), M±m					
	Здорові, n=6	Інфіковані, n=48	Підгрупа IIa, n=19	Δ _a , %	Підгрупа IIб, n=29	Δ _б , %
ФНП-α, пг/мл	17,8±1,9	33,6±2,2*	31,9±2,3*	+79,2	34,8±2,4*	+95,5
ІЛ-2, пг/мл	2,34±0,26	3,84±0,30*	4,27±0,28*	+82,5	3,57±0,32*	+52,6
ІЛ-8, пг/мл	6,1±0,7	26,4±2,9*	23,1±2,3*	+278,7	28,5±2,1*	367,2
ІЛ-10, пг/мл	41,3±2,4	37,2±2,8	36,9±2,7	-10,6	37,4±3,1	-9,4

Примітки: * – p<0,05 порівняно з групою здорових вагітних; Δ – різниця порівняно з даними здорових вагітних.

Таблиця 4

Цитокиновий профіль сироватки периферійної крові жінок групи III триместра, інфікованих В19-вірусом, залежно від наявності клінічних ускладнень вагітності

Показник	Вагітні, III триместр (n=41), M±m					
	Здорові, n=5	Інфіковані, n=36	Підгрупа IIIa, n=30	Δ _a , %	Підгрупа IIIб, n=6	Δ _б , %
ФНП-α, пг/мл	23,2±2,4	42,8±2,1*	42,2±2,0*	+81,9	45,6±1,8*	+96,6
ІЛ-2, пг/мл	1,97±0,28	3,51±0,25*	3,66±0,23*	+85,8	2,78±0,34	+41,1
ІЛ-8, пг/мл	6,4±1,1	25,0±2,6*	24,2±2,2*	+278,1	29,3±3,3*	357,8
ІЛ-10, пг/мл	38,6±2,9	35,4±2,5	35,3±2,3	-8,5	36,2±3,1	-6,2

Примітки: * – p<0,05 порівняно з групою здорових вагітних; * – p<0,05 порівняно з вагітними IIIa підгрупи; Δ – різниця порівняно з даними здорових вагітних.

У вагітних у II триместрі також, як і у вагітних у I триместрі, спостерігалось підвищення рівня ФНП-α та ІЛ-2 у сироватці крові відносно контрольного показника (на 88,8% та 64,1% відповідно; p<0,05). Під час порівняння підгруп вагітних було виявлено підвищення рівня ФНП-α у сироватці крові більшою мірою у пацієток IIб підгрупи, а рівня ІЛ-2 – у жінок IIa підгрупи. Суттєве підвищення рівня ІЛ-8 (у 4,3 разу) спостерігалось у сироватці крові інфікованих вагітних II групи порівняно з жінками групи контролю. Під час визначення рівня ІЛ-10 у сироватці крові вагітних II групи, інфікованих парвовірусом, виявлено його зниження на 9,9% відносно групи здорових вагітних. Значних зсувів під час порівняння показників ІЛ-10 у підгрупах вагітних між собою не встановлено, а відносно контролю вони були незначно знижені (табл. 3).

Під час аналізу цитокинового профілю у сироватках крові вагітних у III триместрі встановлено підвищення рівня ФНП-α та ІЛ-2 порівняно з аналогічним показником групи здорових вагітних відповідного триместра на 84,8% та 78,2% (p<0,05), що визначалось, у першу чергу, більшою кількістю пацієток IIIa підгрупи, у яких рівень ФНП-α перевищував контрольний на 81,9%, а рівень ІЛ-2 – на 85,8%. У сироватці крові інфікованих вагітних III групи порівняно з жінками групи контролю було відзначено майже чотириразове перевищення рівня ІЛ-8 (у 3,9 разу; p<0,05) Під час аналізу рівня ІЛ-10 у сироватці крові вагітних III групи, інфікованих В19-вірусом, виявляли його зниження на 8,3% відносно групи здорових вагітних (табл. 4).

Ураховуючи, що прозапальні цитокіни, що формують запальний процес, переважають над регуляторними цитокінами, можна зробити висновок про порушення балансу про- і протизапальних цитокінів. Найбільш виражені зміни у групі інфікованих вагітних I–III триместрів виявлені під час дослідження рівня ІЛ-8, який є раннім прозапальним цитокином, що активує у першу чергу нейтрофільні гранулоцити. В інфікованих вагітних з наявністю клінічних ускладнень спостерігалось найбільше підвищення рівнів ФНП-α, ІЛ-8 і меншою мірою – ІЛ-2, ніж у жінок, у яких вагітність була завершена без ускладнень.

Отже, у сироватці крові вагітних, інфікованих вірусом В19, спостерігалось достовірне підвищення рівнів проза-

пальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-2, ІЛ-8) на тлі незначного зниження рівня протизапального ІЛ-10 майже однаково у різні терміни гестації: перевищення контрольних величин для ФНП-α становило 1,92, 1,89, 1,84 разу для ІЛ-2 – 1,61, 1,64, 1,78 разу, для ІЛ-8 – 4,80, 4,33, 3,91 разу та для ІЛ-10 – 1,15, 1,11, 1,08 разу відповідно у I, II та III триместрах. Також результати проведеного дослідження продемонстрували, що парвовірусна інфекція у вагітних пов'язана з підвищеним вмістом СРП у різних термінах вагітності. Зміни рівня лабораторних показників за відсутності клінічних ознак гострої форми інфекції, спричиненої парвовірусом В19, свідчать про більш тривалий характер змін усіх досліджуваних показників, що пояснює тривалий інкубаційний період у даної групи пацієток та потребує подальшого дослідження показників їхнього імунітету.

ВИСНОВКИ

1. Ураховуючи, що прозапальні цитокіни, що формують запальний процес, переважають над регуляторними цитокінами, можна зробити висновок про порушення балансу про- і протизапальних цитокінів у інфікованих парвовірусом В19 вагітних. У вагітних з наявністю клінічних ускладнень спостерігалось найбільше підвищення рівня ФНП-α, ІЛ-8 і меншою мірою – ІЛ-2, ніж в інфікованих жінок, вагітність яких була завершена без ускладнень.

2. Значне підвищення показника ІЛ-8 у сироватці крові інфікованих вагітних свідчить про ступінь гостроти запалення та розвиток ускладнень вагітності і може бути важливою прогностичною ознакою наслідку вагітності. Найбільш виражені зміни в інфікованих вагітних груп I, II та III триместрів виявлені під час дослідження рівня ІЛ-8, є раннім прозапальним цитокином, що активує у першу чергу нейтрофільні гранулоцити.

3. Відзначено, що у вагітних з клінічною симптоматикою інфікування парвовірусом В19 рівень С-реактивного протеїну (СРП) був значно підвищений.

4. Визначення вмісту СРП показано як доповнення під час діагностики субклінічної інфекції у вагітних з дотроксовими або передчасними пологами та наявністю клінічних ускладнень інфікування.

Фактор активации системного воспалительного ответа как предиктор негативных последствий парвовирусной инфекции в различных триместрах беременности

Н.П. Бондаренко

Парвовирусная инфекция во время беременности может привести к ее прерыванию, внутриутробному инфицированию плода с появлением пороков развития. Субклинические формы парвовирусной инфекции преобладают над манифестными, поэтому изучение факторов активации системного воспалительного ответа показано как дополнение при диагностике субклинических инфекций у беременных с досрочными или преждевременными родами, с наличием клинических осложнений.

Проведенные иммунологические исследования включали определение фактора активации противосистемного ответа. Исследовались показатели цитокинового статуса и С-реактивного протеина как маркера воспаления у 129 беременных, инфицированных парвовирусом в различные периоды беременности. Результаты проанализированы при распределении женщин на группы согласно триместрам и по наличию или отсутствию клинических осложнений беременности в результате вирусного инфицирования. Контроль для сравнения – женщины с физиологическим течением беременности в соответствующем триместре.

Анализ полученных данных по содержанию цитокинов в сыворотке крови беременных с парвовирусной инфекцией выявил изменение соотношения про- (ИЛ-8, ИЛ-2 и ФНО- α) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов, что может демонстрировать признак системного иммунного ответа в течение различных сроков беременности и влияние на развитие клинических осложнений беременности. Результаты исследования С-реактивного протеина (hsCRP) свидетельствуют об умеренном повышении его концентрации в крови больных с парвовирусной инфекцией, что связано с незначительным тканевым повреждением. Из 129 обследованных беременных с В19-инфекцией 57 (44,2%) женщин имели повышенный уровень С-реактивного протеина (на 20% превышал контрольную величину соответствующего триместра).

Ключевые слова: парвовирусная инфекция, беременность, цитокины, С-реактивный протеин, клинические осложнения беременности.

Activation factor of the systemic inflammatory response syndrome, as a predictor of the negative effects of parvovirus infection in different trimesters of pregnancy

N.P. Bondarenko

Parvovirus infection during pregnancy can lead to abortion, intrauterine infections of the fetus with developmental defects. Subclinical forms of parvovirus infection prevail over manifestation, therefore the study of the activation factors of the systemic inflammatory response is shown as an adjunct to the diagnosis of subclinical infection among pregnant women with preterm or preterm labor with the presence of clinical complications.

Immunological studies that included the determination of the pro-inflammatory activation factor were investigated. The cytokine status and C-reactive protein as a marker of inflammation in 129 pregnant women infected with parvovirus infection in different periods of pregnancy were studied. The results were analyzed by dividing women into three groups by trimesters and by the presence of clinical complications of viral infection. Control for comparison was women with physiological pregnancy in the corresponding trimester.

An analysis of the data on the content of cytokines in serum of pregnant women revealed a change in the ratio of pro- (IL-8, IL-2 and FNP- α) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines, which may be indicative of a systemic immune response to B19 infection during various pregnancy and pregnancy.

The results of the study of C-reactive protein (hsCRP) indicate a moderate increase in its concentration in the blood of patients with parvovirus infection, which is associated with minor tissue damage. Of the 129 pregnant women with B19 infection, 57 (44.2%) women had elevated CRP levels (20% higher than the control level for the respective trimester).

Key words: parvovirus infection, pregnancy, cytokines, C-reactive protein, clinical complications of pregnancy.

Сведения об авторе

Бондаренко Наталия Петровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-65, (067) 404-41-77. E-mail: nataliabondareno@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ахушкова Л.М. Изучение С-реактивного протеина при беременности / Л.М. Ахушкова, Н.А. Булах, Н.П. Москаленко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4–3. – С. 619–623.
- Игипова М. Б. Клинико-диагностическое значение С-реактивного белка как маркера системного воспалительного ответа при беременности (обзор литературы) / М.Б. Игипова, Г.В. Сердюк, А.П. Момот, Е.Н. Воробьева // Клини. лаб. диагностика. – 2009. – № 6. – С. 3–8.
- Кадырова Л.В. Сывороточный уровень ИЛ-2 и ИЛ-15 в динамике беременности / Л.В. Кадырова, Н.Ю. Сотникова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 2 (57). – С. 46–48.
- Михайлов А.В. Особенности продукции противовоспалительных и провоспалительных цитокинов при беременности, осложненной прежде-
- временным излитием околоплодных вод / А.В. Михайлов, Л.И. Дятлова, Т.Е. Занорина // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – № 1. – С. 115–116.
- Aktas O. Serological prevalence of human parvovirus B19 in diseases or disorders related to different human body systems. / Aktas O., Aydin H., Uslu H. // Turkish Journal of Medical Sciences – 2016 – 46, P. 368–373. doi:10.3906/sag-1409-79
- Aysun Karabulut. Non-immune hydrops fetalis without anemia due to parvovirus B19 / Aysun Karabulut, Soner Gok. [etal.] // International Journal of Gynecol Obstet. Jan. – 2014. – 124; P. 82.
- Chandrashekhara S. C – reactive protein: An inflammatory marker with specific role in physiology, pathology, and diagnosis. / Chandrashekhara S. // Internet Journal of Rheumatology and Clinical Immunology – 2014 – 2 (S1):SR3, 1-23. doi: 10.15305/ijrci/v2iS1/117
- Francesca Bonvicini. Parvovirus B19 infection in pregnancy – awareness and opportunities. / Francesca Bonvicini, Gloria Bua, Giorgio Gallinella // Current Opinion in Virology – 2017 – 27; P. 8–14.
- Jauniaux E. Evaluation of the role of maternal serum high-sensitivity C-reactive protein in predicting early pregnancy failure. / Jauniaux E., Gulbis B., Jamil A., Jurkovic D. // Reproductive BioMedicine Online – 2015 – 30; P. 268–274.
- Joan Crane MD. Parvovirus B19 Infection in Pregnancy. / Joan Crane MD, William Mundle MD, Isabelle Boucoiran MD. // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada – 2014 – 36(12); P. 1107–1116.
- La Marca B.D. Serum pro inflammatory cytokines in physiological and pre-eclamptic pregnancies / B.D. La Marca, M.J. Ryan, J.S. Gilbert [et al.] // Curr. Hypertens. Rep. – 2007 – Vol. 9 (6). – P. 480–485.
- Nagaraj R. S. Study of serum high sensitive C-Reactive protein and ferritin in preterm labor. / Nagaraj R.S., Anand K.P. // International Journal of Clinical Biochemistry and Research – 2017 – 4(3), 213-215. doi: 10.18231/2394-6377.2017.0050
- Peltier M. R. Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells of women with a history of preterm birth. / Peltier M.R., Faux D.S., Hamblin S.D. // J. Reprod. Immunol – 2010 – 84(1); P. 111–116.
- Shahshahan Z. The use of maternal C-reactive protein in the predicting of preterm labor and tocolytic therapy in preterm labor women. / Shahshahan Z., Rasouli O. // Adv Biomed Res – 2014 – 3, 154. doi: 10.4103/2277-9175.137864
- Sharmin S. Association of Serum C-reactive Protein in Preeclampsia and its Effect on Fetal Birth Weight – A Case Control Study. / Sharmin S., Chy S. Bangladesh J // ObstetGynaecol – 2016 – 31(2); P. 75–80.

Статья поступила в редакцию 22.03.2018