

**ИГНАТЬЕВА МАРИЯ АНАТОЛЬЕВНА**

**МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D И ЕГО КОРРЕКЦИЯ  
У БЕРЕМЕННЫХ С ВАГИНАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

**14.01.01 – Акушерство и гинекология**

**14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва – 2019 год**

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области и Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук **Новикова Светлана Викторовна**

доктор медицинских наук, профессор **Костинов Михаил Петрович**

**Официальные оппоненты:**

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, заведующая;

**Маркелова Елена Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной и патологической физиологии, заведующая.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г., в \_\_\_\_\_ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.048.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), широко распространены среди женщин репродуктивного возраста. Установлена их связь с развитием акушерских и перинатальных осложнений (Краснопольский В.И., Новикова С.В., Логотова Л.С. и соавт., 2008).

Проблема лечения вагинальных инфекций у беременных связана с назначением ограниченного спектра антибактериальных средств, с антибиотикорезистентностью и рецидивированием инфекции на фоне антибактериальной терапии.

Особого внимания заслуживают исследования воздействия витамина D на процесс воспаления и противoinфекционный иммунитет, что обусловлено основными его иммуномодулирующими эффектами. В ответ на бактериальную инфекцию витамин D влияет на уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ,  $\gamma$ -интерферона) и на выработку антимикробных пептидов, которые встраиваются в цитоплазматическую мембрану бактерий, вызывают нарушение ее целостности и гибель инфицированной клетки (Громова О.А., Мальцев С.В., Захарова И.Н. и соавт., 2015; Stagi S., Bertini F., 2014; Jeng L., Yamshchikov A.V., Judd. S.E., 2009; Gulbatan J., Mitsuhashi S., Longhi M.S. и соавт., 2018; Willus R., Smikle M., DeCeuaer K. и соавт., 2017; Hornsby E., Pfeffer P.E., Laranio N. и соавт., 2018).

Около 1 млрд человек в мире страдают гиповитаминозом D: недостаточностью (20–29,99 нг/мл), дефицитом (менее 20 нг/мл) и тяжелым дефицитом (менее 10 нг/мл) (Hochbarg Z., Bereket A., Davenport M. и соавт., 2002; Holick M.F., 2009; Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. и соавт., 2013). До 70% представителей европейской популяции имеют субоптимальные уровни витамина D: от недостаточности до тяжелого дефицита (Федеральные клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Москва, 2015).

Клинические проявления дефицита витамина D во время беременности довольно широки, к ним относят значительный рост частоты преэклампсии (ПЭ), гестационного сахарного диабета (ГСД), преждевременных родов (ПР), бактери-

ального вагиноза (БВ). К этим осложнениям следует отнести и негативные последствия для плодов и новорожденных, наиболее частым из которых является задержка внутриутробного роста (ЗВУР) (Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В., 2015; Baker A.M., Haeri S., Camargo C.A. и соавт., 2012; Bodnar L.M., Krohn M.A., Simha H.N., 2009; Lim H.S., Roychoudhuri R., Peto J. и соавт., 2006; Qin L.L., Lu F.G., Yang S.H. и соавт., 2016; Robinson C.J., Wagner C.L., Holli B.W. и соавт., 2011; Zhao X., Fang R., Yu R. и соавт., 2017).

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что функции витамина D в организме не ограничиваются регуляцией метаболизма кальция и поддержанием структуры костной ткани. При этом многие вопросы, связанные с гестационным процессом, включая взаимосвязь витамина D с характером гестационных осложнений, состоянием плодов и новорожденных от матерей с вагинальными инфекциями в настоящее время не изучены и требуют уточнения.

### **Степень разработанности темы**

Предпосылками для настоящего исследования явились: высокая частота вагинальных инфекций среди беременных и недостаточная эффективность антибактериальной терапии у этого контингента пациентов, высокая распространенность гиповитаминоза D среди беременных, доказанная взаимосвязь между гиповитаминозом D, наличием вагинальных инфекций и развитием акушерских осложнений.

**Цель исследования** – улучшение акушерских и перинатальных исходов у беременных с вагинальными инфекциями путем оптимизации диагностических и лечебных мероприятий по выявлению гиповитаминоза D и его медикаментозной коррекции, а также уточнения роли витамина D в формировании противоинфекционного иммунитета.

### **Задачи исследования**

1. Определить уровень 25-гидроксивитамина D у беременных с вагинальными инфекциями в динамике, начиная со II триместра.
2. Оценить характер гестационных осложнений, состояние плодов и новорожденных от матерей с вагинальными инфекциями при проведении антенатальной коррекции, включающей витамин D.

3. Изучить влияние витамина D на функцию фетоплацентарного комплекса, показатели липидного обмена и электролитного баланса у беременных с вагинальными инфекциями.

4. Уточнить взаимосвязь приема витамина D и его сочетания с интерфероном  $\alpha$ -2b с динамикой показателей интерферонового статуса (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ) и цитокинового профиля (ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ).

5. Провести сравнение эффективности влияния профилактических и лечебных доз витамина D и интерферона  $\alpha$ -2b на течение воспалительного процесса и изучаемые параметры интерферонового статуса и цитокинового профиля.

6. Разработать практические рекомендации по применению витамина D у беременных с вагинальными инфекциями.

### **Научная новизна исследования**

У беременных, проживающих в Московской области, определены параметры уровней витамина D при наличии вагинальных инфекций. Установлено, что назначение витамина D беременным с вагинальными инфекциями в комбинации с интерфероном  $\alpha$ -2b (виферон) приводит к нормализации уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ ) и интерферонов (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ), что сопровождается уменьшением заболеваемости ОРИ во время беременности, снижает риск присоединения гестационных осложнений, способствует улучшению перинатальных исходов. Доказано, что комплексное применение витамина D и интерферона  $\alpha$ -2b (виферон) оказывает влияние на течение воспалительного процесса, снижая частоту многоводия и восходящей амниотической инфекции.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведенные исследования показали, что все беременные с вагинальными инфекциями должны быть отнесены к группе риска по развитию гиповитаминоза D. Прием препаратов витамина D необходимо начинать на этапе прегравидарной подготовки или в начале I триместра беременности.

На основании проведенных исследований выявлены группы риска по дефициту витамина D, определены показания для назначения витамина D в комплексе с интерфероном  $\alpha$ -2b (виферон). Прием данных препаратов необходимо назначать

беременным с герпесвирусной инфекцией и многоводием, частыми ОРИ. Результаты проведенного исследования позволили разработать алгоритм применения витамина D у беременных с вагинальными инфекциями.

### **Методология и методы исследования**

Для реализации поставленной цели и решения задач обследованы 120 беременных со II триместра гестации. У 97 пациенток были диагностированы вагинальные инфекции, эти пациентки были рандомизировано разделены на 2 группы: в I группе (41 пациентка) на весь период беременности были назначены препараты витамина D в профилактических (1500–2000 МЕ в сутки) и лечебных (2500–4000 МЕ в сутки) дозировках, зависящих от исходного уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови. Во II группе (56 пациентки) данные препараты не применялись. Обе группы были разделены на подгруппы: Ia (n=29), Ib (n=12), IIa (n=43) и IIб (n=13). В подгруппах Ib и IIб применялся интерферон  $\alpha$ -2b (виферон). Этот препарат назначался по показаниям, преимущественно пациенткам с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией (ГВИ), частыми острыми респираторными инфекциями (ОРИ), многоводием. Также была выделена группа сравнения (группа III), ее составили 23 беременные без вагинальных инфекций. Всем беременным проводилось исследование уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке материнской крови и в пуповинной крови, интерферонового статуса (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ) и цитокинового профиля (ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) в сроки гестации 14–22 недели, 18–26 недель и накануне родоразрешения.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Несмотря на то, что все обследованные беременные не различались по возрасту, ИМТ, паритету, соматическому и гинекологическому анамнезу, уровень витамина D в сыворотке крови являлся параметром разграничения. У здоровых он соответствовал норме. У беременных с вагинальными инфекциями – был исходно снижен. Дотация препаратами витамина D в адекватных дозировках с ранних гестационных сроков повышает его уровень в крови как беременной, так и плода.

2. Прием препаратов витамина D со II триместра гестации способствует снижению риска преждевременных родов у беременных с ОАА (наличие преждевременных родов в анамнезе), а также снижает риск присоединения таких

гестационных осложнений как ФПН и многоводие. Нормальный уровень витамина D перед родоразрешением оказывает благоприятное влияние на состояние плодов и новорожденных.

3. Прием препаратов витамина D со II триместра гестации не оказывает негативного влияния на функцию ФПК, не вызывает нарушений фосфорно-кальциевого обмена, состояния липидного спектра и не способствует развитию побочных явлений. Назначение беременным с вагинальными инфекциями препаратов витамина D со II триместра снижает риск системных проявлений воспаления (лейкоцитоз) и способствует развитию компенсаторных реакций ФПК (повышение гормональной функции плаценты).

4. На фоне применения препаратов витамина D наблюдается снижение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$ ), дополнительное назначение интерферона  $\alpha$ -2b приводит к значимому нарастанию концентрации ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . Все это повышает иммунологическую резистентность организма беременных, что подтверждается снижением риска присоединения многоводия, возникновения острой восходящей амниотической инфекции, снижением лейкоцитоза и частоты ОРИ. Отсутствие терапии (подгруппа IIa) сопровождается нарастанием концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ), увеличивая риск развития воспалительного процесса, что подтверждается нарастанием лейкоцитоза к 3-м суткам послеродового периода.

#### **Личный вклад автора в проведении исследования**

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах подготовки и проведения данного исследования, выбора направления исследования, установки цели и задач исследования. Диссертантом проведен сбор анамнестических данных, динамическое и клиническое обследование и лечение, оценка результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Проведено наблюдение за течением беременности, родов, послеродового периода обследованных пациенток. Автором самостоятельно проводились анализ и статистическая обработка результатов исследования. На основании результатов статистического анализа сделаны обоснованные выводы.

### **Степень достоверности полученных результатов**

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет объема исследования, использования современных методов диагностики, а также многочисленных статистических методов. В основу математической обработки материала были положены как параметрические методы (t-критерий Стьюдента для нормально распределенных показателей), так и непараметрические методы прикладной математической статистики (U-критерий Манна-Уитни, Вилкоксона, Колмогорова-Смирнова).

### **Апробация и внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертации внедрены в практику и активно используются в акушерских и поликлиническом отделениях ГБУЗ МО МОНИИАГ, родовспомогательных учреждениях Московской области. Полученные в ходе работы данные доложены на различных конференциях с международным участием. Апробация диссертации состоялась на заседании Учёного совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 26 июня 2018 года и на заседании Ученого Совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» 02 октября 2018 года.

### **Публикация результатов работы**

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рецензируемых ВАК при Минобрнауки РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 113 источников, из них 37 отечественных и 76 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 16 рисунками.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач нами были обследованы 120 беременных. Все беременные не различались по возрасту, массо-ростовым показателям, наличию экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, паритету. У 97 (80,8%) из них были диагностированы вагинальные инфекции (табл. 1), 23 (19,2%) – составили группу сравнения. У обследованных пациенток проведена оценка статуса витамина D, далее 43 беременным (группа I) были назначены препараты витамина D в профилактических (1500–2000 МЕ в сутки) и лечебных (2500–4000 МЕ в сутки) дозировках на весь период беременности, соответствующих уровню 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови. Во II группе (n=56) данные препараты не назначались. Обе группы были разделены на подгруппы: Ia (n=29), Ib (n=12), IIa (n=43) и IIб (n=13). В подгруппах Ib и IIб применялся интерферон  $\alpha$ -2b (виферон), данный препарат назначался по показаниям, преимущественно пациенткам с рецидивирующей ГВИ.

**Таблица 1 – Характеристика вагинальных инфекций у обследованных пациенток**

Подгруппы	Всего n=120	I n=41	Ia n=29	Iб n=12	II n=56	IIa n=43	IIб n=13
Вагинальные инфекции							
Рецидивирующая герпесвирусная инфекция (обострение в беременность)	21,7% n=26	29,3% n=12	0% n=0	100% n=12	25% n=14	11,6% n=5	69,2% n=9
Герпесвирусная инфекция (без обострений во время беременности)	25,8% n=31	34,1% n=14	34,5% n=10	33,3% n=4	30,4% n=17	30,2% n=13	30,8% n=4
Кольпит	46,7% n=56	46,3% n=19	37,9% n=11	66,7% n=8	66,1% n=37	74,4% n=32	38,5% n=5
Высеваемая флора из ц/к	20,8% n=25	26,8% n=11	13,8% n=4	58,3% n=7	25% n=14	27,9% n=12	15,4% n=2
ИППП	26,7% n=32	24,4% n=10	24,1% n=7	25% n=3	39,3% n=22	32,6% n=14	61,5% n=8
ВПЧ-инфекция	2,5% n=3	2,4% n=1	3,4% n=1	0% n=0	3,6% n=2	0% n=0	15,4% n=2
Кондиломатоз	3,3% n=4	0% n=0	0% n=0	0% n=0	7,1% n=4	4,7% n=2	15,4% n=2

Объем обследования включал стандартные клинические, лабораторные, ультразвуковые и морфологические методы исследования. Проводилось исследование уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови, интерферонового статуса (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ) и цитокинового профиля (ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сроки гестации 14–22 недели, 18–26 недель и накануне родоразрешения. Также исследовалась концентрация 25-гидроксивитамина D в пуповинной крови.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При включении в исследование уровни витамина D у всех обследованных беременных распределились следующим образом: в группе I на первом месте оказались беременные с дефицитом витамина D – их доля составила 39% (n=16), на втором месте – пациентки с недостаточностью – 27% (n=11), нормальный уровень витамина D был зафиксирован только у 24% (n=10), выраженный дефицит был у 10% (n=4). Во II группе также самый большой процент приходился на пациенток с дефицитом витамина D – их доля составила 45% (n=25), у 29% (n=16) беременных диагностирован нормальный уровень витамина D в сыворотке крови, у 21% (n=12) – недостаточность и у 5% (n=3) – выраженный дефицит. И лишь в III группе, в которую были включены все беременные без вагинальных инфекций, уровень витамина D у всех соответствовал нормальным показателям – 100% (n=23). Полученные данные указывают на связь дефицита витамина D с наличием вагинальных инфекций у беременных. Данный факт подтвержден несколькими российскими и зарубежными исследованиями (Дергачева И.А., Савченко Т.Н., Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2015; Akoh C.C., Pressman E.K., Cooper E. и соавт., 2018).

Через 4 недели после назначения препаратов витамина D в группе I, статус витамина D у обследованных пациенток был оценен повторно. В I группе доля пациенток с нормальным содержанием витамина D в сыворотке крови возросла на 34%: с 24% до 58% (n=24); доля обследованных беременных с дефицитом снизилась на 24%: с 39% до 15% (n= 6). Доля беременных с выраженным дефицитом

витамина D снизилась на 10% и составила 0% при 2 визите, а доля пациенток с недостаточностью витамина D осталась прежней и составила 27% (n=11).

Во II группе, где беременные не принимали препараты витамина D, при 2 визите доля пациенток с нормальным содержанием витамина D в сыворотке крови снизилась на 11%: с 29% до 18% (n=10). Доля беременных с недостаточным уровнем витамина D увеличилась на 4%: с 21% до 25% (n=14), доля пациенток с дефицитом витамина D возросла на 8%: с 45% до 53% (n=30). Доля беременных с выраженным дефицитом снизилась на 1 %: с 5% до 4% ( n=2).

В III группе при 2 визите доля пациенток с нормальным уровнем витамина D в сыворотке крови снизилась на 30% (n=16), а доля пациенток с недостаточностью витамина D соответственно возросла на 30% (n=7), что указывает на необходимость проведения его дотации всем беременным..

Повторно статус витамина D у всех обследованных был оценен накануне родоразрешения. В I группе доля пациенток с нормальным содержанием витамина D в сыворотке крови возросла на 64% и составила 88% (n=36). Беременных с дефицитом и выраженным дефицитом в I группе не регистрировалось. Несмотря на снижение доли обследованных с недостаточностью витамина D на 15%, число их составило 12% (n=5), что говорит о необходимости назначения витамина D беременным с вагинальными инфекциями с ранних сроков гестации.

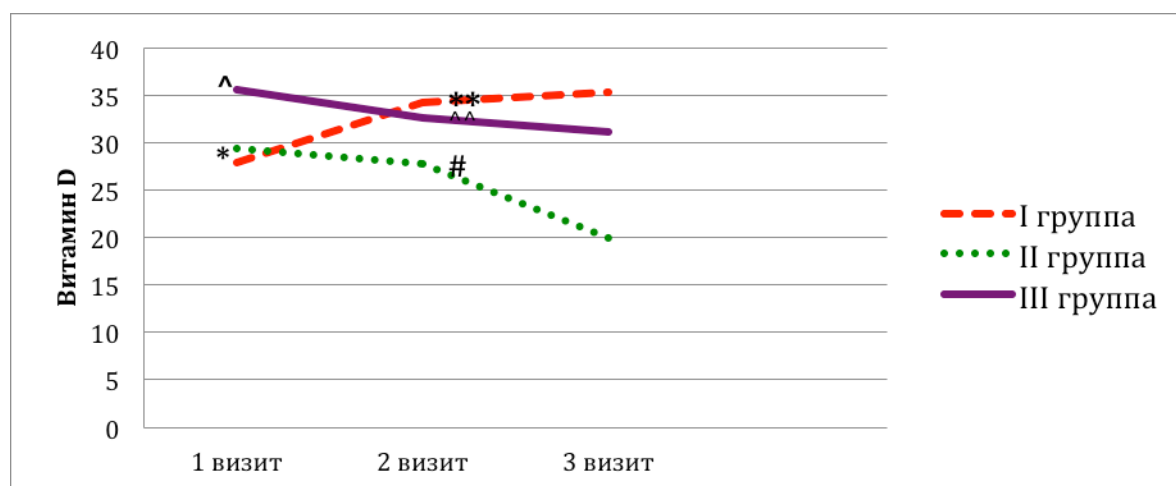
Во II группе накануне родоразрешения доля пациенток с нормальным уровнем витамина D снизилась на 27% и составила 2% (n=1). Доля беременных с недостаточностью витамина D снизилась на 8% (17%, n=10). Доля пациенток с дефицитом витамина D возросла на 29% (74%, n=40). Доля пациенток с выраженным дефицитом возросла в динамике на 3% (7%, n=5).

В III группе при 3 визите показатели витамина D остались прежними: у 70% (n=16) здоровых беременных диагностирован нормальный уровень, а у 30 % выявлена недостаточность витамина D.

При анализе средних уровней витамина D в сыворотке крови обследованных пациенток прослеживается аналогичная тенденция. На этапе включения в исследование средние уровни витамина D в группах беременных с вагинальными инфекциями (в I группе –  $27,81 \pm 2,39$  нг/мл, во II группе –  $29,39 \pm 1,69$  нг/мл) были

ниже чем в группе беременных без вагинальных инфекций ( $35,55 \pm 0,81$  нг/мл) ( $p < 0,001$ ), что также подтверждает взаимосвязь уровня витамина D с наличием у беременных вагинальных инфекций. На этапе 2 визита среднее значение концентрации витамина D в группах I ( $34,19 \pm 1,93$  нг/мл) и III ( $32,63 \pm 0,81$  нг/мл) выше, чем в группе II ( $27,76 \pm 1,84$  нг/мл) ( $p < 0,001$ ). Накануне родоразрешения в группе I средняя концентрация исследуемого витамина выше ( $35,24 \pm 1,27$  нг/мл), чем в группе II ( $19,9 \pm 0,72$  нг/мл), где беременные не принимали данные препараты ( $p < 0,00001$ ). Также в группе II средние значения содержания витамина D оказались ниже, чем в группе здоровых беременных ( $31,14 \pm 0,57$  нг/мл) ( $p < 0,00001$ ).

Анализ средних уровней витамина D в динамике показал, что в I группе средний уровень витамина D с момента 1 визита до 2 визита вырос на 6,38 нг/мл: с  $27,81 \pm 2,39$  нг/мл до  $34,19 \pm 1,93$  нг/мл ( $p < 0,001$ ). С момента 2 визита до момента 3 визита средняя концентрация витамина D в сыворотке крови увеличилась на 1,05 нг/мл: с  $34,19 \pm 1,93$  нг/мл до  $35,24 \pm 1,27$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). За весь период исследования с момента включения в исследование до родоразрешения средний уровень содержания витамина D в сыворотке крови в I группе вырос на 7,43 нг/мл с  $27,81 \pm 2,39$  нг/мл до  $35,24 \pm 1,27$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) (рис.№ 1).



**Рисунок 1 – Динамика уровней витамина D (нг/мл).**

Примечания – достоверно значимые различия по критерию Вилкоксона: \*  $p < 0,001$  показателями в группе I между 1, 2 и 3 визитами; \*\*  $p < 0,05$  показателями в группе I между 2 и 3 визитом; #  $p < 0,00001$  показателями в группе II между 1, 2 и 3 визитами; ^  $p < 0,00001$  показателями в группе III между 1 и 2 визитом; ^^  $p < 0,01$  показателями в группе III между 2 и 3 визитом.

Во II группе с момента 1 визита до 2 визита средний уровень исследуемого витамина снизился на 1,63 нг/мл: с  $29,39 \pm 1,69$  нг/мл до  $27,76 \pm 1,84$  нг/мл. С момента 2 визита до момента 3 визита на 7,86 нг/мл: с  $27,76 \pm 1,84$  нг/мл до  $19,9 \pm 0,72$  нг/мл ( $p < 0,0001$ ). За весь период исследования с момента 1 визита до 3 визита средняя концентрация витамина D снизилась на 9,49 нг/мл ( $p < 0,0001$ ).

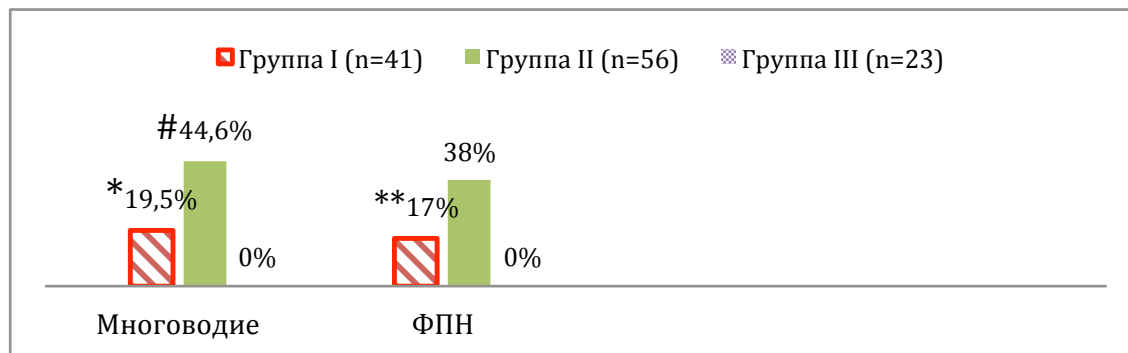
В группе сравнения с момента 1 визита до 2 визита средний уровень витамина D снизился на 2,92 нг/мл: с  $35,55 \pm 0,81$  нг/мл до  $32,63 \pm 0,81$  нг/мл ( $p < 0,0001$ ). С момента 2 визита до момента 3 визита средняя концентрация исследуемого витамина снизилась с  $32,63 \pm 0,81$  нг/мл до  $31,14 \pm 0,57$  нг/мл ( $p < 0,01$ ). За весь период исследования с момента 1 визита до 3 визита средний уровень витамина D снизился с  $35,55 \pm 0,81$  нг/мл до  $31,14 \pm 0,57$  нг/мл.

Также в группе II средний уровень витамина D в пуповинной крови ( $18,71 \pm 1,5$  нг/мл) был ниже, чем в группах I и III ( $p < 0,00001$ ), где уровень 25-гидроксивитамина D в пуповинной крови соответствовал нормальным значениям ( $34,05 \pm 1,72$  нг/мл и  $30,76 \pm 2,05$  нг/мл соответственно).

В I группе ПР в анамнезе были у 7,3% беременных, во II группе - только у 1,8%. У обследованных пациенток I группы настоящая беременность закончилась срочными родами. Во II группе произошло 6 ПР (10,7%) и 2 поздних самопроизвольных выкидыша (3,6%). При сравнении групп обследованных очевидно, что несмотря на анамнез пациенток I группы, указывающий на наличие ПР при предыдущих беременностях, у всех обследованных роды произошли в срок в отличие от II группы ( $p < 0,05$ ). Это подчеркивает взаимосвязь низких уровней витамина D с ПР.

Доля беременных с ФПН во II группе составила 37,5%, что более чем в 1,5 раза больше, чем в группе I (17,1%) ( $p < 0,05$ ), и в 3,5 раза больше, чем в группе здоровых беременных ( $p < 0,001$ ), где ФПН не диагностировано (рис. 2).

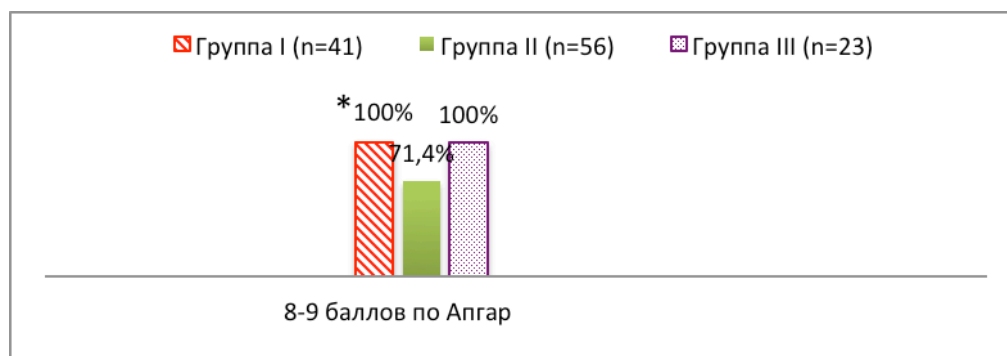
Доля беременных с многоводием в группе II составила 44,6%, что в 2 раза больше, чем в группе I ( $p < 0,01$ ), и в 4 раза выше, чем в группе III ( $p < 0,001$ ), где данной патологии выявлено не было (рис. 2).



**Рисунок 2 – Гестационные осложнения у обследованных беременных.**

Примечания – достоверно значимые различия по критерию Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) между: \* I и II группами  $p < 0,01$ ; \*\* I, и II группами  $p < 0,05$ ; # II и III группами  $p < 0,001$ .

Несмотря на имеющиеся данные о влиянии дефицита витамина D на присоединение таких осложнений, как ГСД и ПЭ, в нашем исследовании значимых различий между группами выявлено не было (Baker A.M., 2012; Robinson C.J., 2011; Zhao X., 2017). Доля пациенток с ГСД в I группе составила 9,8%, во II группе – 16,1%, в III группе ГСД не было. Доля пациенток с умеренной ПЭ составила во II группе 3,6%, в других группах данного осложнения выявлено не было.



**Рисунок 3 – Перинатальные исходы (оценка состояния по шкале Апгар)**

Примечание – \* достоверно значимые различия  $p < 0,001$  по критерию Хи-квадрат квадрат ( $\chi^2$ ) при сравнении показателей между I, II и III группой сравнения.

Анализ перинатальных исходов продемонстрировал, что в I и III группах все дети родились в удовлетворительном состоянии. Во II группе процент детей, родившихся в удовлетворительном состоянии, оказался меньше ( $p < 0,001$ ) и составил 71,4% (рис. 3).

Анализ результатов клинического исследования крови на 30 неделе гестации и на 3-и сутки после родоразрешения продемонстрировал, что доля пациенток с повышенным уровнем лейкоцитов во время беременности в группе II соста-

вила 32,1%, что достоверно выше, чем в группах I и III, где пациенток с лейкоцитозом не было ( $p < 0,01$ ). После родоразрешения в I группе доля пациенток с лейкоцитозом составила 34,1%, во II группе – 73,2%, что также значимо выше по сравнению с I и III группами ( $p < 0,01$ ). Это может указывать на благоприятное влияние витамина D на течение инфекционного процесса

При анализе уровня гормонов ФПК у обследованных пациенток с вагинальными инфекциями выявлено повышение гормональной функции. Повышение гормональной функции плаценты можно рассматривать в качестве компенсаторной реакцией ФПК в условиях инфекционного процесса генитального тракта (Краснопольский В.И., 2008; Новикова С.В., 2005).

При анализе липидного обмена доля беременных с повышенным уровнем ЛПНП оказалась в 2 раза выше в группе I (43,9%) ( $p < 0,01$ ), чем в группе II (26,8%). Однако коэффициент атерогенности у обследованных не превышал норму. Среднее значение триглицеридов в группе II было достоверно ( $p < 0,01$ ) выше ( $3,23 \pm 0,31$  ммоль/л), чем в группе I ( $2,36 \pm 0,15$  ммоль/л). Также в данной группе средний уровень аполипопротеина B ( $227,8 \pm 11,08$  мг/дл) был достоверно ( $p < 0,01$ ) выше, чем в группе I ( $200,94 \pm 7,21$  мг/дл), что указывает на отсутствие неблагоприятного действия витамина D на уровень триацилглицеридов у беременных.

Анализ показателей электролитного обмена продемонстрировал, что все группы были однородны и нарушений кальций-фосфорного обмена в группе пациенток, принимавших препараты витамина D, не было. Все это свидетельствует об отсутствии негативного влияния препаратов витамина D на течение инфекционного процесса, функцию ФПК, состояние фосфорно-кальциевого обмена и липидного спектра.

С целью сравнения эффективности влияния профилактических и лечебных доз витамина D и интерферона  $\alpha$ -2b на течение воспалительного процесса, изучаемые параметры интерферонового статуса и цитокинового профиля проведен анализ данных параметров по подгруппам. Было установлено, что в подгруппе Ia, где применялись только препараты витамина D, уровень провоспалительного цитокина ИЛ-8 при 3 визите снизился с  $22,27 \pm 9,21$  пг/мл до  $19,21 \pm 5,11$  пг/мл, однако был значимо выше при сопоставлении с группой III, где показатель составил

3,86±1,4 пг/мл ( $p<0,01$ ). Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  снизился в динамике с 0,36±0,2 пг/мл до 0±0 пг/мл ( $p<0,05$ ). Уровень ИФН- $\alpha$  в динамике не нарастал, а уровень ИФН- $\gamma$  при 3 визите увеличился до 1,19±0,61 пг/мл и оказался выше, чем в группе здоровых беременных, где данный параметр составил 0,33±0,13 пг/мл ( $p<0,01$ ). Следует отметить, что концентрация ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови обследованных беременных не превышала допустимой нормы.

Анализ данных в подгруппе Ib, где в комплексе применялся витамин D и интерферон  $\alpha$ -2b (виферон), не выявил изменений концентраций провоспалительных цитокинов в динамике и при сравнении показателей всех групп при 3 визите. Уровни ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  выросли в динамике с 0,16±0,09 пг/мл до 0,52±0,17 пг/мл и с 0±0 пг/мл до 0,47±0,11 пг/мл соответственно ( $p<0,05$ ). Они стали выше, чем в группе здоровых беременных, где показатели интерферонового статуса составили 0,26±0,09 пг/мл и 0,33±0,13 пг/мл соответственно ( $p<0,01$ ).

В подгруппе Ia, где беременным не проводилось специфического лечения, уровни провоспалительных цитокинов в динамике увеличились: ИЛ-8 с 27,79±10,02 пг/мл до 48,94±6,8 пг/мл ( $p<0,01$ ) и ФНО- $\alpha$  с 0,01±0,01 пг/мл до 0,23±0,11 пг/мл ( $p<0,05$ ). Следует отметить, что на момент включения в исследование концентрация ИЛ-8 в этой подгруппе была выше только при сравнении с III группой, где данный показатель составил 2,34±0,43 пг/мл. а на момент родоразрешения стала выше при сопоставлении с подгруппой беременных Ia, где данный показатель составил 19,21±5,11 пг/мл, и подгруппой Ib.

На момент родоразрешения в подгруппе Ib уровень ИЛ-8 стал значимо ниже (5,89±2,29 пг/мл), чем в подгруппе Ia, где данный показатель составил 48,94±6,8 пг/мл ( $p<0,001$ ), уровень ИФН- $\alpha$  достоверно нарастал (с 0,85±0,26 пг/мл до 1,37±0,55 пг/мл) ( $p<0,05$ ) и был выше, чем в подгруппе Ia, где данный показатель составил 1,0±0,21 пг/мл, и в группе здоровых беременных, где данный показатель составил 0,26±0,09 пг/мл ( $p<0,01$ ). Изменений концентрации ИФН- $\gamma$  в динамике отмечено не было.

Проведено сравнение эффективности влияния препаратов витамина D и интерферона  $\alpha$ -2b (виферон) на течение воспалительного процесса (табл. № 2,3). Частота ОРИ в подгруппе Ia была самой низкой и составила 3,4%, что более чем в 2



раза ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения (8,7%). Доля невынашивания и многоводия (44,8% и 13,8%) – выше, чем в группе здоровых женщин, где данных гестационных осложнений выявлено не было ( $p < 0,05$ ). Уровень лейкоцитов в крови у обследованных беременных из данной подгруппы был в норме, но после родоразрешения вырос на 30%. Признаки наличия острой амниотической инфекции при гистологическом исследовании последов встречались у 34,5% пациенток, что в 3 раза чаще ( $p < 0,05$ ), чем в подгруппе Ib (табл. №2).

Заболеваемость ОРИ в подгруппе Ib составляла 75%. Интерферон  $\alpha$ -2b (виферон) здесь применяли беременным с обострением ГВИ, что часто осложнялось присоединением простудных заболеваний. Доля невынашивания и многоводия составляли 58,3% и 33,3%, что выше, чем в группе III, где данных гестационных осложнений выявлено не было ( $p < 0,05$ ). Однако многоводие в данной группе регистрировалось в 2 раза реже (13,8%) чем в подгруппе, где беременные получали только интерферон  $\alpha$ -2b (виферон) (37,2%) ( $p < 0,05$ ). Беременных с повышенным уровнем лейкоцитов в данной подгруппе не было, однако процент лейкоцитоза после родов вырос на 30%. Как и в группе сравнения, в данной подгруппе пациенток с признаками острой амниотической инфекции в последе не выявлено (табл. №3).

Частота ОРИ в подгруппе Ia, где не проводилось специфической терапии, была более чем в 11 раз выше (44,2%), чем в подгруппе где беременные принимали препараты витамина D (3,4%), и в 5 раз выше, чем в группе здоровых беременных (8,7%) ( $p < 0,05$ ). Доля невынашивания оказалась достоверно выше (58,1%), чем в группе сравнения. Доля многоводия - в 3 раза выше (37,2%), чем в подгруппе, где применялись препараты витамина D (13,8%) ( $p < 0,05$ ). Процент лейкоцитоза во время беременности оказался сопоставим с другими подгруппами (20,9%), а после родоразрешения увеличился более чем на 40%, что выше, по сравнению с подгруппами, получавшими специфическую терапию ( $p < 0,05$ ). Доля пациенток, у которых при гистологическом исследовании последа была выявлена острая восходящая амниотическая инфекция, оказалась в 1,5 раза выше (53,5%), чем в подгруппе Ia (34,5%) ( $p < 0,05$ ) (табл. №2).

Таблица 2 – Динамика про/противовоспалительных цитокинов и течение беременности

Группы /подгруппы Цитокины пг/мл		Ia		IIa		III	
		1 визит	3 визит	1 визит	3 визит	1 визит	3 визит
ИЛ-8	Min-Max M±m Me	0-229,3 22,27±9,21 5,39[1,96;21,6] *	0-88,33 19,21± 5,11 7,9[3,78;30] **	0,8-229 27,79±10,0 2 9,15[2,4;24,6]	1,84-146,3 48,94 ±6,8 42[18,9;67]	0,667-6 2,34±0,43 1,9[1;3,2]	0-15 3,86 ± 1,4 0[0;4,3]
ИЛ-1β	Min-Max M±m Me	0-4,51 0,36±0,2 0[0;0,8] ##	0-0 0±0 0[0;0]	0-7,96 1,07±0,37 0[0;1,04]	0-7,93 0,63± 0,37 0[0,2;1,9]	0-8,209 0,48± 0,48 0[0;1,1]	0-0,16 0,02 ±0,01 0[0;0]
ФНО-α	Min-Max M±m Me	0-0 0±0 0[0;0]	0-0,05 0±0 0[0;0] ^^	0-0,019 0,4±0,04 0[0;0]	0-1,78 0,23 ±0,11 0[0;0,5]	0-0 0±0 0[0;0]	0-0 0±0 0[0;0]
ИЛ-4	Min-Max M±m Me	0-1,27 0,05±0,05 0[0;0]	0-0 0±0 0[0;0]	0-0,33 0,02±0,01 0[0;0,1]	0-0,7 0,07±0,03 0[0,0;0,1]	0-0 0±0 0[0;0]	0-0 0±0 0[0;0]
ИФН-α	Min-Max M±m Me	0-2,75 0,85±0,18 0,59[0;1,4]	0-3,08 0,77±0,21 0,36[0,2;1,3]	0-5,6 1,44±0,28 0,84[0,1;2,3]	0-17 3,1±0,81 1,05[0,13;5,3]	0-0,74 0,35±0,07 0,36[0,1;0,5]	0-1,2 0,26±0,09 0,15[0,1;0,16]
ИФН-γ	Min-Max M±m Me	0-8,38 0,36 ±0,36 0[0;1,1]	0-10,5 1,19±0,61 0[0,1;3,03] #	0-2,15 0,14±0,1 0[0;0,3]	0-14 0,83±0,51 0[0;1,9]	0-0 0±0 0[0;0]	0-1,4 0,33 ± 0,13 0[0,1;0,6]
ОРИ	%	3,4 ###		44,2		8,7	
Невынашиван.	%	44,8 @		58,1		0	
Многоводие	%	13,8		37,2 @@		0	
WBC	%	0		20,9		0	
WBC	%	34,5		65,1		0	
Хориоамнион.	%	34,5		53,5		0	

Примечания к таблице 21– достоверно значимые различия  $p < 0,01$  по критерию Манна-Уитни между: \* подгруппой Ia и группой III; \*\* подгруппами Ia, IIa и III группой; ^^ подгруппами Ia и IIa; # подгруппой Ia и группой III; ### подгруппой Ia, IIa и группой III; @ подгруппами Ia, IIa и группой III; @@ IIa подгруппой и группой III; ##  $p < 0,05$  по критерию Вилкоксона в подгруппе Ia между 1 и 3 визитами.

Таблица 3 – Динамика про/противовоспалительных цитокинов и течение беременности

Группы/ подгруппы Цитокины пг/мл		Iб		IIб		III	
		1 визит	3 визит	1 визит	3 визит	1 визит	3 визит
ИЛ-8	Min- Max M±m Me	1,22-20 8,12±2,36 3,51[2,8;13, 4]*	2,2-316,1 109,66 ±45,68 35,19[6,3;21 3]	0-17,8 7,03±2,04 4,87[2,5;11, 6]	2-18 5,89 ±2,29 2,48[0,6;11, 2]	0,667-6 2,34±0,43 1,955[1,4; 3,2]	0-15 3,86 ± 1,4 0[0,9;6,8]
ИЛ-1β	Min- Max M±m Me	0-0 0±0 0[0;0]	0-2,7 0,74 ±0,35 0[-0,1;1,5]	0-6,54 1,19±0,08 0[-0,6;3,0]	0-0 0±0 0[0;0]	0-8,209 0,48± 0,48 0[-0,5;1,1]	0-0,16 0,02 ± 0,01 0[0;0]
ФНО-α	Min- Max M±m Me	0-0 0±0 0[0;0]	0-0 0±0 0[0;0]	0-0 0±0 0[0;0]	0-0 0±0 0[0;0]	0-0 0,0±0,0 0[0;0]	0-0 0,0±0,0 0[0;0]
ИЛ-4	Min- Max M±m Me	0-0 0±0 0[0;0]	0-0 0,0±0,0 0[0;0]	0-0 0±0 0[0;0]	0-0 0±0 0[0;0]	0-0 0±0 0[0;0]	0-0 0±0 0[0;0]
ИФН-α	Min- Max M±m Me	0-0,84 0,16±0,09 0[0,0;0,4] ***	0-1,794 0,52 ±0,17 0,53[0,1;0,9] **	0-2,4 0,85±0,26 0,59[0,3;1,4 ]	0-4,187 1,37 ±0,55 0,84[0,1;2,6 ]	0-0,74 0,35±0,07 0,36[0,2;0, 5]	0-1,2 0,26 ± 0,09 0,15[0,1;0, 5]
ИФН-γ	Min- Max M±m Me	0-0 0±0 0[0;0,03]	0-0,84 0,47±0,11 0[-0,1;0,4] #	0-0 0±0 0[0;0]	0-0 0±0 0[0;0]	0-0 0±0 0[0;0]	0-1,4 0,33 ± 0,13 0[0,1;0,6]
ОРИ	%	75 ##		46,2		8,7	
Нев-вание	%	58,3 ^		58,1		0	
Мно-гово-дие	%	13,8 ^^		37,2		0	
WBC	%	0		69,2		0	
WBC	%	33,3		100		0	
Хорио-амнион.	%	0		61,5		0	

Примечания – достоверно значимые различия  $p < 0,01$  по критерию Манна-Уитни между: \* Iб подгруппой и III группой; \*\* Iб подгруппой и III группой; # Iб подгруппой и III группой; ## Iб подгруппой и III группой; ^ Iб, IIб подгруппами и III группой; ^^ Iб и IIб подгруппами и III группой; \*\*\*  $p < 0,05$  по критерию Вилкоксона между визитами 1 и 3 в подгруппе Iб.

Частота ОРИ в подгруппе IIб, где применялся только интерферон  $\alpha$ -2b (ви-ферон), была более чем в 11 раз выше (46,2%), чем в подгруппе Ia (3,4%) ( $p < 0,01$ ). Доля невынашивания была значительно выше (58,1%), чем в группе сравнения, где данного гестационного осложнения выявлено не было ( $p < 0,05$ ). Процент возникновения многоводие оказался в 2 раза выше (37,2%), чем в подгруппе IIб (13,8%) ( $p < 0,05$ ). Процент беременных с лейкоцитозом оказался высоким (20,9%), а после родоразрешения увеличился на 30%, как и в подгруппах, где применялся препарат витамина D (до 100%). Доля пациенток, у которых при гистологическом исследовании последа выявлена острая восходящая амниотическая инфекция, оказалась в 2 раза выше (61,5%), чем в подгруппах, где применялся витамин D (34,5%) ( $p < 0,05$ ) (табл. №3).

Таким образом, проведенное исследование позволяет оценить эффективность приема препаратов витамина D во время беременности, оценить его иммуномодулирующие свойства, дает возможность оптимизировать лекарственное воздействие на пациенток, что благоприятно влияет на перинатальные исходы.

## ВЫВОДЫ

1. Уровень витамина D в сыворотке крови у беременных с вагинальными инфекциями достоверно ниже ( $p < 0,01$ ), чем у здоровых беременных ( $27,81 \pm 2,39$  нг/мл и  $35,55 \pm 0,81$  нг/мл соответственно). При отсутствии поддержки препаратами витамина D у 74% беременных он снижается в динамике беременности до уровня дефицита (в среднем на 9,49 нг/мл). Прием препаратов витамина D в дозировках, соответствующих его статусу, у 88% беременных с вагинальными инфекциями повышает уровень витамина D до нормальных значений (в среднем на 7,43 нг/мл).

2. Прием препаратов витамина D беременными с вагинальными инфекциями способствует снижению риска присоединения гестационных осложнений: преждевременных родов на 7%, ФПН в 1,5 раза, многоводия в 2 раза. Достаточный уровень витамина D в сыворотке крови беременных нормализует уровень витамина D в пуповинной крови ( $34,05 \pm 1,72$  нг/мл). Нормализация уровня витамина

D перед родоразрешением позволяет улучшить состояние детей при рождении в 30% наблюдений.

3. Прием препаратов витамина D не оказывает негативного влияния на течение инфекционного процесса у беременных с вагинальными инфекциями, что подтверждается снижением заболеваемости ОРИ до 3,4% и уровня лейкоцитов в крови в 2,2 раза. Гормональная функция ФПК характеризуется повышением уровней эстриола и прогестерона в 2 раза, что можно рассматривать в качестве компенсаторной реакции на фоне течения вагинальной инфекции. Нарушений фосфорно-кальциевого обмена и состояния липидного спектра при приеме витамина D не выявлено.

4. При назначении препаратов витамина D в динамике наблюдается снижение уровней провоспалительных цитокинов: ИЛ-8 в 2 раза и ИЛ-1 $\beta$  в 3 раза. Дополнительное назначение интерферона  $\alpha$ -2b (виферон) приводит к значимому нарастанию уровней ИФН- $\alpha$  (до  $0,52 \pm 0,17$  пг/мл) и ИФН- $\gamma$  (до  $0,47 \pm 0,11$  пг/мл) в динамике, что усиливает иммуномодулирующее действие.

5. Эскалация иммунокорригирующей терапии интерфероном  $\alpha$ -2b (виферон) путем добавления препаратов витамина D беременным с вагинальными инфекциями со II триместра снижает риск присоединения многоводия в 2 раза и риск возникновения острой восходящей амниотической инфекции в 3 раза, что в динамике наблюдения сопровождается увеличением уровней ИФН- $\alpha$  в 3 раза и ИФН- $\gamma$  в 4 раза. Отсутствие специфической терапии интерфероном  $\alpha$ -2b (виферон) и препаратами витамина D у беременных с вагинальными инфекциями со II триместра на 10% увеличивает риск повышения уровня лейкоцитов в клиническом анализе крови на 3-и сутки после родоразрешения, а также ведет к повышению уровней провоспалительных цитокинов: ИЛ-8 в 2,5 раза и ФНО- $\alpha$  в 2 раза.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Все беременные с вагинальными инфекциями должны быть отнесены к группе риска по развитию гиповитаминоза D.

2. Применение препаратов витамина D необходимо начинать на этапе прегравидарной подготовки, либо в начале I триместра беременности.

3. Применение рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b препарата «Виферон®» у беременных с вагинальными инфекциями предполагает назначение со II триместра беременности по схеме: по 1 свече 2 раза в день через 12 часов ректально в течение 10 дней ежедневно, далее по 1 свече 2 раза в день через 12 часов 2 раза в неделю (5 лечебных дней).

4. Назначение витамина D в комплексе с интерферона  $\alpha$ -2b (виферон) необходимо женщинам с латентной формой герпесвирусной инфекции, с многоводием, частыми ОРИ.

5. Разработан алгоритм применения витамина D у беременных с вагинальными инфекциями (рис. 4)

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Игнатъева М.А. Метаболизм витамина D при нормальных и патологических состояниях у беременных / Игнатъева М.А., Новикова С.В., Костинов М.П. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Том 18. – №1. – С. 30–36 (**перечень ВАК РФ**).

2. Костинов М.П. Профилактика осложнений у беременных с легкой и средней тяжестью течения острых респираторных инфекций / Костинов М.П., Лукачев И.В., Мещерякова А.К., Магаршак О.О., Полищук В.Б., Файзулов Е.Б., Гусева Т.С., Паршина О.В., Новикова С.В., Игнатъева М.А., Сависько А.А., Брико Н.И. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – №1. – С. 62–73 (**перечень ВАК РФ**).

3. Новикова С.В. Клиническая оценка эффективности и безопасности применения препарата вагилак для лечения бактериального вагиноза у беременных / Новикова С.В., Логотова Л.С., Игнатъева М.А. // Медицинский совет. – 2018. – №13. – С. 90–94 (**перечень ВАК РФ**).

4. Игнатъева М.А. Возможности коррекции уровня витамина D у беременных с вагинальными инфекциями / Игнатъева М.А., Новикова С.В., Костинов М.П. // Материалы конференции молодых ученых и специалистов «Биология, эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекционных болезней». Москва, 2016. С. 14.

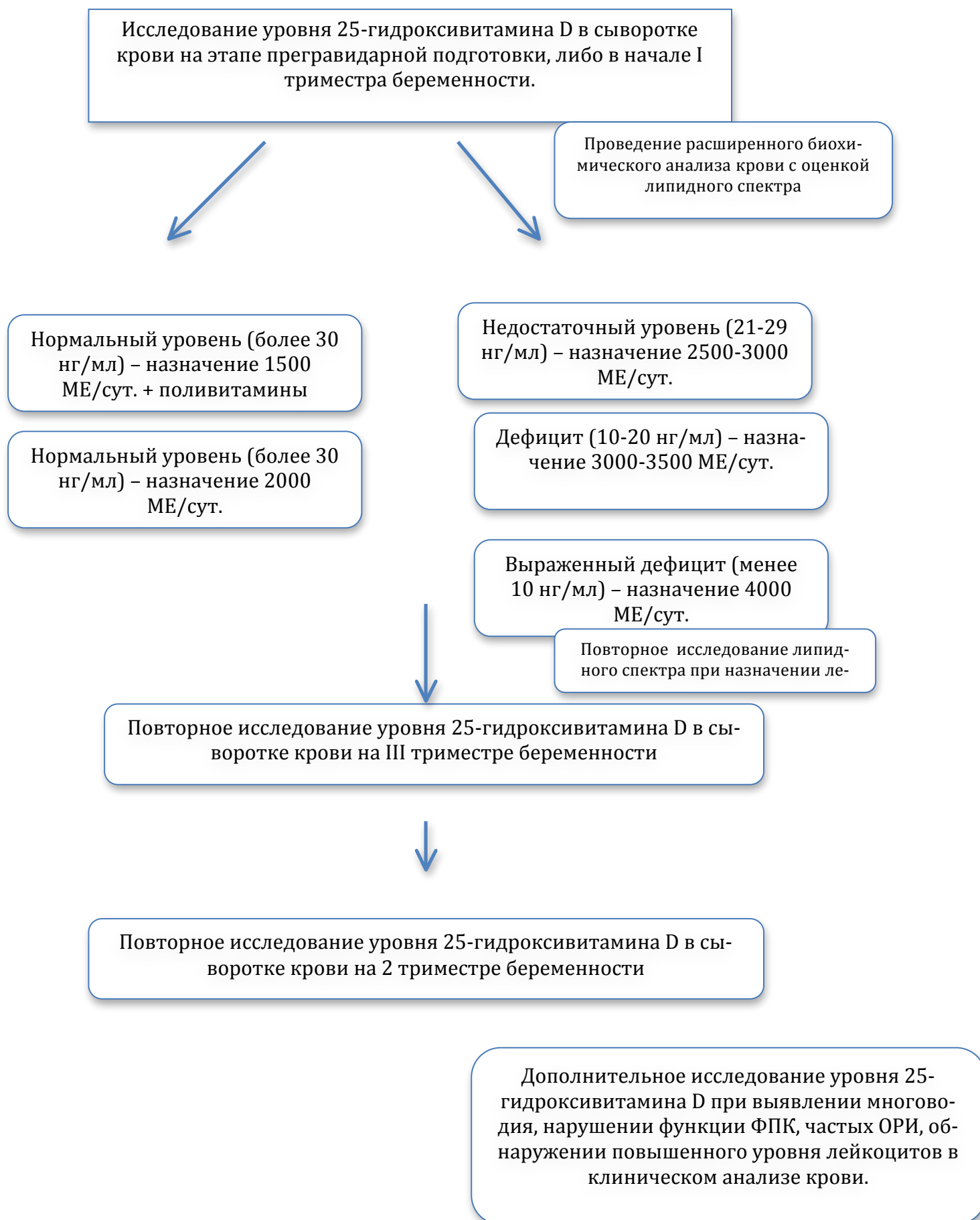
5. Игнатъева М.А. Возможности коррекции уровня витамина D при лечении вагинальных инфекций у беременных / Игнатъева М.А., Новикова С.В., Федотова А.В., Тюпышева А.И., Костинов М.П. // Материалы IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». Санкт-Петербург, 8-10 февраля 2018. – С. 9–10.

6. Новикова С.В. Витамин D и его взаимосвязь с характером гестационных осложнений, состоянием плодов и новорожденных от матерей с вагинальными инфекциями / Новикова С.В., Игнатъева М.А., Федотова А.В., Бирюкова Н.В., Сибряева В.А. // Материалы V Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». Санкт-Петербург, 2019. – С. 64.

7. Петрухин В.А. Гиповитаминоз D среди беременных с вагинальными инфекциями: распространенность, диагностика и методы коррекции / Петрухин В.А., Логутова Л.С., Новикова С.В., Костинов М.П., Баринаова И.В., Будыкина Т.С., Будыкина Т.С., Цивцивадзе Е.Б., Федотова А.В., Бирюкова Н.В., Климова И.В., Игнатъева М.А., Сибряева В.А. // Информационно-методическое письмо. Москва, 2018. – С. 16.

8. Костинов М.П. Профилактика осложнений у беременных с легкой и средней тяжестью течения ОРИ с использованием интерферона  $\alpha$ -2b / Костинов М.П., Лукачев И.В., Мещерякова А.К., Магаршак О.О., Полищук В.Б., Шмитько А.Д., Файзулоева Е.Б., Гусева Т.С., Паршина О.В., Новикова С.В., Игнатъева М.А., Сависько А.А., Брико Н.И., Салтыкова Т.С., Жигарловский Б.А. // Практические рекомендации. Москва, 2019. – С. 31.

9. Игнатъева М.А. Взаимосвязь дефицита витамина D с характером гестационных осложнений, состоянием плодов и новорожденных от матерей с вагинальными инфекциями / Игнатъева М.А., Новикова С.В., Костинов М.П. // Материалы научной конференции с международным участием «Вакцинология как ответ биологическим угрозам». Москва, 2019. – С. 14.



**Рисунок 4 – Алгоритм применения витамина D у беременных с вагинальными инфекциями.**