

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D И ИНТЕРФЕРОНА α -2b НА ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС БЕРЕМЕННЫХ С ВАГИНАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

М.П. Костинов^{1,2}, М.А. Игнатьева³, С.В. Новикова³, А.Д. Шмитко¹,
В.Б. Полищук¹, Н.К. Ахматова¹, А.А. Сависко⁴, А.М. Костинов⁵

¹ ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ ГБУЗ МО Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

⁵ ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Резюме. Проведено исследование по оценке эффективности влияния препаратов витамина D и интерферона α -2b на цитокиновый статус беременных с вагинальными инфекциями. Показано, что у беременных с бактериальным вагинозом в 53,8–60,5% случаев встречался низкий уровень витамина D по сравнению с женщинами без вагинальных инфекций. Назначение витамина D и интерферона α -2b в комплексе с антибактериальной терапией у беременных с бактериальным вагинозом оказывало противовоспалительное действие, приводя к нормализации IL-8 до уровня здоровых лиц. Прием витамина D приводил к изменению интерфероновому статусу и усилению антимикробной функции у беременных, что подтверждалось снижением количества эпизодов ОРИ.

Ключевые слова: беременные, витамин D, вагинальные инфекции, цитокины, интерфероны.

EFFECT OF VITAMIN D AND INTERFERON α -2b ON CYTOKINE PROFILE IN PREGNANT WOMEN WITH VAGINAL INFECTIONS

Kostinov M.P.^{a,b}, Ignatieva M.A.^c, Novikova S.V.^c, Shmitko A.D.^a, Polischuk V.B.^a, Akhmatova N.K.^a, Savisko A.A.^d, Kostinov A.M.^e

^a Scientific Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russian Federation

^b I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russian Federation

^c Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Rostov-on-Don, Russian Federation

^d Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

^e Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Abstract. A study was conducted to evaluate effectiveness of vitamin D and interferon α -2b preparations on cytokine profile in pregnant women with vaginal infections. It was shown that pregnant women with vs. without bacterial vaginosis were featured with low vitamin D level in 53.8–60.5% cases. Administration of vitamin D and interferon α -2b preparations in combination with antibacterial therapy in pregnant women with bacterial vaginosis conferred anti-inflammatory effect resulting in normalized IL-8 level corresponding to that one in healthy subjects. Use of vitamin D altered interferon status and augmented antimicrobial activity in pregnant women confirmed by reduced rate of ARI episodes.

Key words: pregnant women, vitamin D, vaginal infections, cytokines, interferons.

Адрес для переписки:

Костинов Михаил Петрович
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5А,
ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.
Тел.: 8 (495) 917-41-49.
E-mail: monolit.96@mail.ru

Contacts:

Mikhail P. Kostinov
105064, Russian Federation, Moscow, Malyy Kazenny lane, 5A,
I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera.
Phone: +7 (495) 917-41-49.
E-mail: monolit.96@mail.ru

Библиографическое описание:

Костинов М.П., Игнатьева М.А., Новикова С.В., Шмитко А.Д., Полищук В.Б., Ахматова Н.К., Сависко А.А., Костинов А.М. Влияние витамина D и интерферона α -2b на цитокиновый статус беременных с вагинальными инфекциями // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 3. С. 524–532. doi: 10.15789/2220-7619-EOV-1140

Citation:

Kostinov M.P., Ignatieva M.A., Novikova S.V., Shmitko A.D., Polischuk V.B., Akhmatova N.K., Savisko A.A., Kostinov A.M. Effect of vitamin D and interferon α -2b on cytokine profile in pregnant women with vaginal infections // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2020, vol. 10, no. 3, pp. 524–532. doi: 10.15789/2220-7619-EOV-1140

Введение

В последние десятилетия раскрыто многообразие функций витамина D, в том числе и иммуномодулирующая. Дефицит витамина D или его недостаточность сопровождается дерегуляцией комплекса механизмов, участвующих в развитии и сохранении жизнеспособности организма.

Беременные относятся к особой группе риска по дефициту витамина D, что опосредовано как физиологическими изменениями его метаболизма, так и недостаточностью поступления в организм [18, 19]. Доказана взаимосвязь между недостаточным уровнем 25(OH)D и неблагоприятным течением беременности, развитием плода и новорожденного [2, 16, 17, 25]. Дефицит витамина D у матери может привести к повышенной воспалительной реакции, поскольку он участвует в регуляции провоспалительных цитокинов посредством ядерного рецептора витамина D (VDR) [30]. Витамин D ингибирует пролиферацию Т-хелперов 1-го типа (Th1) и снижает синтез провоспалительных цитокинов Th1: IL-2, IFN γ , TNF α , а также цитокинов Th9 — IL-9 и Th22 — IL-22. С другой стороны, витамин D стимулирует пролиферацию Th2 и продукцию противовоспалительных цитокинов Th2: IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, оказывающих протективное действие на течение беременности [14, 18, 21]. Следовательно, снижение уровня 25(OH)D в крови у женщин будет способствовать клиническим проявлениям инфекционной патологии, риск развития которой и так велик из-за возникновения естественного транзиторного иммунодефицитного состояния, связанного с наступлением беременности [10, 22, 23].

Общеизвестно, что развитие инфекционных заболеваний в период беременности требует непосредственного включения различных методов лечения и профилактики осложнений. Несмотря на важное значение антибактериальной терапии в течении и исходе воспалительного процесса, стимулирующий эффект иммуотропных препаратов на восстановление баланса про-, противовоспалительных цитокинов и интерферонов у беременных очевиден [20, 24, 26, 29]. Именно поэтому на практике широко применяются препараты интерферона α -2b в качестве иммуномодулирующей терапии у беременных с инфекционной патологией [4, 5, 6, 11, 28].

Из вышеуказанного следует, что у беременных с сопутствующей инфекционной патологией имеется дисбаланс медиаторов воспаления, регуляции которого могут способствовать

как витамин D, так и интерферон α -2b, однако это необходимо исследовать.

Цель исследования: изучение эффективности влияния в комплексной терапии препаратов витамина D и интерферона α -2b на цитокиновый статус беременных с вагинальными инфекциями.

Материалы и методы

Исследование проведено в рамках научно-го сотрудничества между ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова и ГБУЗ МО Московский Областной НИИ акушерства и гинекологии в соответствии с протоколом исследования и на основании заключения этического комитета. Всего обследовано 108 беременных.

Критерии включения: беременные с вагинальными инфекциями в возрасте 20–40 лет (средний возраст $30,94 \pm 0,47$ лет) на 14–22 неделе беременности.

Критерии исключения: беременные с заболеваниями почек, желудочно-кишечного тракта, имеющие в анамнезе операции на органах желудочно-кишечного тракта; прием препаратов, которые влияют на усвоение витамина D (кортикостероиды, иммунодепрессанты, антиконвульсанты, антациды, содержащие алюминий, низкомолекулярные гепарины, нестероидные противовоспалительные препараты); гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез), сахарный диабет I и II типов, псориаз, онкологические заболевания.

Пациентки рандомизированно были разделены на 3 группы: I группа (29 пациенток) — принимали препараты витамина D, начиная со II триместра беременности; II группа (43 пациентки) — не принимали препараты витамина D во время беременности; III группа (13 пациенток) — не принимали препараты витамина D во время беременности, проводилась терапия препаратом интерферона α -2b. Также была набрана группа сравнения, в которую входило 23 женщины без вагинальных инфекций с физиологическим течением беременности.

Все исследуемые пациентки прошли полное клинико-лабораторное обследование согласно протоколу. Также всем пациенткам проводилось УЗИ соответственно установленным срокам — трехкратно на 11–14, 18–21 и 30–34 неделях гестации.

У всех пациенток проведено бактериоскопическое исследование мазка на флору из влагалища. Определялось наличие эпителиальных клеток и слизи, количество лейкоцитов, тип флоры и наличие таких возбудителей, как

Neisseria gonorrhoeae и *Candida albicans*. Также проводилось бактериологическое исследование посева из цервикального канала на флору и чувствительность высеянной патогенной флоры к антибактериальным препаратам и изучение урогенитального соскоба методом ПЦР. Забор материала проводился стерильным одноразовым зондом, при этом определялись следующие возбудители: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, ВПЧ, ВПГ I и II типов, ЦМВ. Сыворотка крови всех исследуемых пациенток исследовалась на наличие TORCH-инфекции на аппарате «SunRise Tecan» методом ИФА.

Изучение цитокинового профиля (IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF α) и интерферонового статуса (IFN α и IFN γ) осуществляли двукратно: в 14–22 недель гестации и за 4 недели до родоразрешения, методом твердофазного ИФА с использованием наборов реагентов тест-систем «Вектор-Бест».

Определение уровня 25-гидроксивитамина D проводили на 14–22 неделе гестации и за 4 недели до родоразрешения, методом ИФА с использованием набора реагентов «25-ОН Vitamin D ELISA» (Abcam Inc., США).

Лекарственные препараты. Рекомендуются препаратом для лечения дефицита витамина D является колекальциферол. За последние годы в Российской Федерации стали доступны препараты колекальциферола различных зарубежных фирм и в разных формах выпуска: Вигантол (Колекальциферол) — масляный раствор 200 000 МЕ во флаконе-капельнице 10 мл (20 000 МЕ (500 мкг) в 1 мл) (Германия, Япония); Аквадетрим (Колекальциферол) — водный раствор 150 000 МЕ во флаконе-капельнице 10 мл (15 000 МЕ (375 мкг) в 1 мл) (Польша, Россия); Ультра-Д — биологически активная добавка к пище (БАД), таблетки жевательные, 25 мкг (1000 МЕ) — 60 таблеток в упаковке (Финляндия); Витамин D3 колекальциферол — биологическая активная добавка к пище (БАД), капсулы (600 МЕ) — 60 капсул в упаковке (США).

Беременным с 14–22 недели гестации до родоразрешения рекомендовался один из указанных препаратов, дозировки назначались в зависимости от исходного уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови. Рекомендуются профилактические дозы для беременных составляли 800–1200 МЕ в сутки, а лечебные дозы — 1500–4000 МЕ в сутки в соответствии с Клиническими Рекомендациями [24].

Показаниями для назначения препарата интерферона α -2b являлись: рецидивирующая

герпесвирусная инфекция с обострениями во время беременности, острые респираторные инфекции (ОРИ), подозрение на внутриутробные инфекции (ВУИ) при УЗИ. Препаратом выбора стал человеческий рекомбинантный интерферон α -2b (виферон). Данное лекарственное средство является официально разрешенным препаратом для лечения беременных и применяется в дозировках 150 000 МЕ и 500 000 МЕ. При первичном обращении, беременным из II группы на 14–22 неделе гестации препарат назначали по схеме: 500 000 МЕ (в суппозиториях) 2 раза в сутки в течение 5 дней, затем по 500 000 МЕ 1 раз в сутки — 10 дней, затем по 500 000 МЕ 2 раза в неделю — 5 недель.

Беременным I, II и III групп однократно проводилась терапия вагинальных инфекций антибактериальными препаратами с учетом чувствительности высеянной патогенной флоры, согласно дозировке, указанной в инструкции по применению препарата.

Статистическая обработка результатов. Все полученные данные анализировались на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel 2007, SPSS v.18 for Windows. Все количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению признака при помощи критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова.

Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представляли в формате $M \pm m$. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, описывали с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1;Q3). Качественные показатели были закодированы условными символами, их подсчет представляли в абсолютных и относительных величинах (%).

В основу математической обработки материала были положены как параметрические (t-критерий Стьюдента для нормально распределенных показателей), так и непараметрические (U-критерий Манна–Уитни, Вилкоксона, Колмогорова–Смирнова) методы прикладной математической статистики. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению «сетки 2 \times 2» и «3 \times 2», а также точный критерий Фишера для малых выборок. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$. Связь между изучаемыми параметрами определяли с помощью корреляционного анализа Пирсона (r) и Спирмена (R) с последующим установлением

его значимости по критерию *t*. При этом считали умеренной зависимостью коэффициент корреляции от 0,3 до 0,7; сильной — более 0,7.

Результаты

Данные распределения вагинальных инфекций у обследованных беременных представлены в таблице. Чаще всего у пациенток всех групп диагностировался кандидозный кольпит, преимущественно в мазках на флору выявлена *Candida albicans*. Также с одинаковой частотой встречались инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), преимущественными возбудителями которых были *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, ВПГ I и II типов и ЦМВ, как с частыми обострениями во время беременности, так и без обострений. В I и II группах у пациенток обнаружена ВПЧ-инфекция, а во II и III — кондиломы промежности, у одной из пациенток отмечались гигантские кондиломы, требующие удаления во время беременности. При проведении анализа обращает внимание, что беременные с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией (ГВИ) во время беременности сконцентрированы в III группе, где применялся интерферон α -2b.

Изучение исходного уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у беременных с вагинальными инфекциями в начале II триместра показало его наличие в пределах нормальных (более 30 нг/мл) значений только у 7 (24%), 13 (30%) и 3 (23%) у пациенток I, II и III групп соответственно. У остальных беременных в исследуемых группах (I, II и III) уровень витамина D оказался ниже нормы: от недостаточного (21–29 нг/мл) — 8 (28%), 9 (21%) и 3 (23%) — до дефицита (менее 20 нг/мл) — 11 (38%), 19 (44%) и 6 (46%) — и выраженного дефицита (менее 10 нг/мл) — 3 (10%), 2 (5%) и 1 (8%). В группе сравнения, у беременных без вагинальных инфекций, уровень 25-гидроксивитамина D в пределах нормальных значений регистрировали в 100% случаев.

При последнем визите, за неделю до родоразрешения, в I группе пациенток, получавших во время беременности витамин D, низкие показатели 25-гидроксивитамина D определялись только у 4 (14%) беременных, дефицита и выраженного дефицита выявлено не было. Нормального уровня 25-гидроксивитамина D достиг у 25 (86%) женщин.

При анализе II и III групп пациенток, не принимавших препараты витамина D во время беременности, на момент последнего визита выявлена следующая картина. У боль-

шинства обследуемых женщин определялся дефицит витамина D: 31 (72%) во II группе, 9 (69%) — в III группе; недостаточность испытывали: 8 женщин (19%) II группы и 3 (23%) — III группы; выраженный дефицит был установлен у 3 женщин (7%) II группы и у 1 (8%) — в III группе; нормальный уровень витамина D сохранился лишь у 1 (2%) беременной II группы.

У пациенток группы сравнения перед родоразрешением нормальный уровень витамина D сохранился у 16 (70%) из 23 беременных, у 7 (30%) выявлена его недостаточность.

При оценке исходного содержания провоспалительного цитокина IL-8 в I группе женщин с вагинальными инфекциями, которые принимали витамин D, отмечалось существенное повышение его уровня по сравнению с группой здоровых беременных (группа сравнения) ($p < 0,05$) (рис., А). К моменту родоразрешения в данной группе отмечено снижение концентрации IL-8, сопоставимое с уровнем у женщин группы сравнения ($p > 0,05$). Во II груп-

Таблица. Характеристика и частота встречаемости вагинальных инфекций у беременных

Table. Characteristics and frequency of vaginal infections in pregnant women

Вагинальные инфекции Vaginal infections	Группы Groups		
	I (n = 29)	II (n = 43)	III (n = 13)
Рецидивирующая герпесвирусная инфекция (обострение во время беременности) Recurrent herpes virus infection (exacerbation during pregnancy)	0%	0%	100%
Герпесвирусная инфекция (без обострений во время беременности) Herpes virus infection (without exacerbations during pregnancy)	34,5%	30,8%	30,2%
Кольпит Colpitis	37,9%	38,5%	74,4%
Высеваемая флора из цервикального канала Sown flora from the cervical canal	13,8%	15,4%	27,9%
ИППП STI	24,1%	61,5%	32,6%
ВПЧ-инфекция HPV infection	3,4%	15,4%	0%
Кондиломатоз Condylomatosis	0%	15,4%	4,7%

пе беременных с вагинальными инфекциями, не получавших терапию витамином D, этот показатель был выше значений в группе I ($p < 0,01$). Также в I группе после лечения витамином D отмечено достоверное снижение к моменту родоразрешения изначально повышенного уровня провоспалительного цитокина IL-1 β ($p < 0,01$) (рис., Б).

Оценка содержания IFN γ , напротив, показала повышение его уровня после витаминоте-

рапии ($p < 0,01$) (рис., В). Концентрация IFN γ в группе I на момент второго визита оказалась значимо выше по сравнению с группой здоровых беременных ($p < 0,01$). Изучение частоты заболеваемости ОРИ в группе I, выявило достоверно меньшее количество эпизодов (1 эпизод — 3,4%), по сравнению с другими группами, в том числе с группой беременных без вагинальных инфекций (группа сравнения) (2 эпизода — 8,7%) ($p < 0,05$).

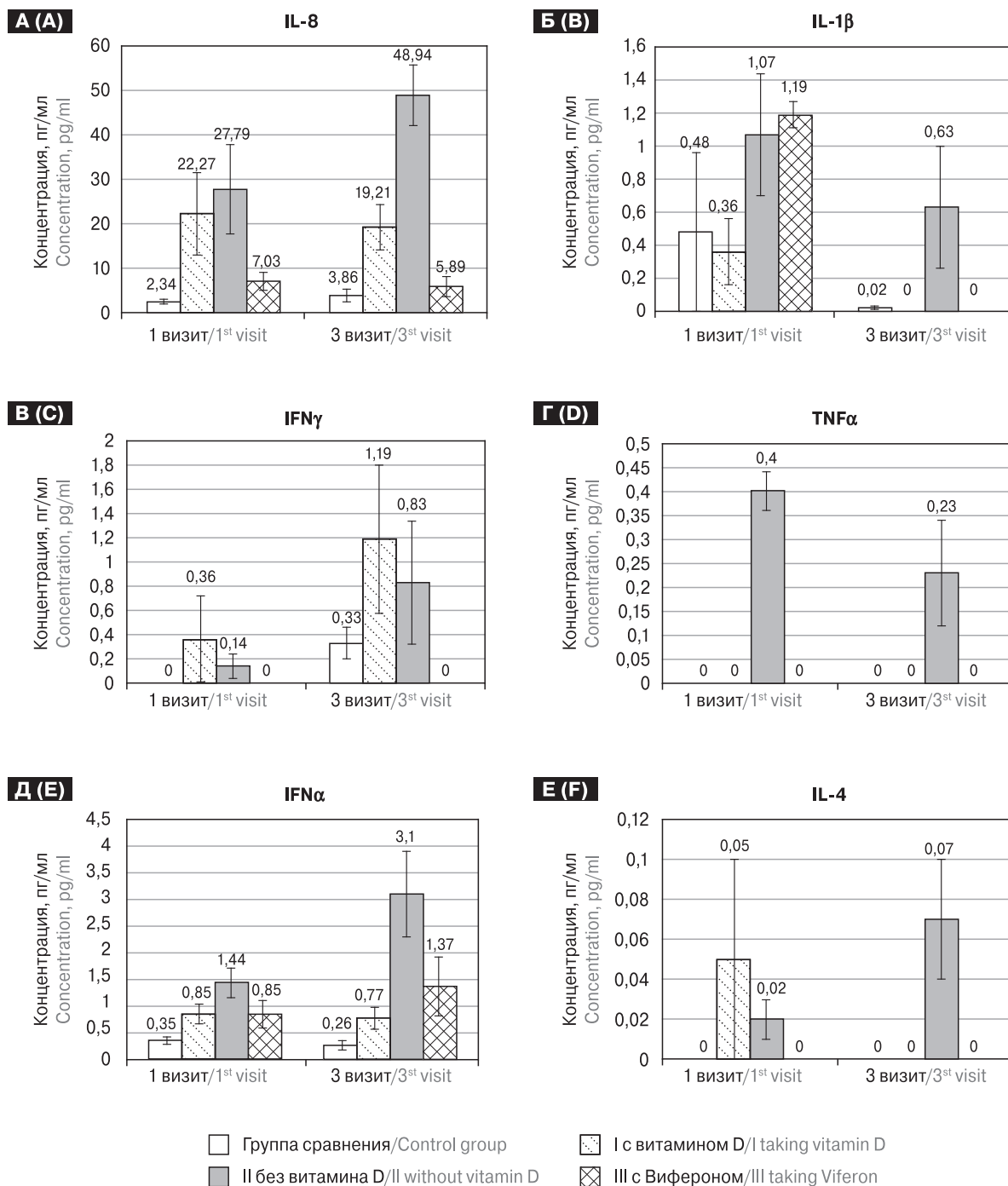


Рисунок. Динамика про/противовоспалительных цитокинов (пг/мл) у исследуемых групп беременных
 Figure. Dynamics of pro/anti-inflammatory cytokines (pg/ml) in the studied groups of pregnant women

В группе II, где беременные не получали терапию витамином D, исходные уровни провоспалительного цитокина IL-8 были выше, чем у здоровых женщин из группы сравнения ($p < 0,01$). В данной группе повышенная концентрация IL-8 в сыворотке крови еще сильнее увеличивалась перед родоразрешением и была существенно выше в сравнении с группой, где применялось лечение (группа I) ($p < 0,01$). Кроме того, в группе II отмечалось нарастание уровней провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF α в динамике — с момента включения в исследование до родоразрешения ($p < 0,01$) (рис., Г). Изменений интерферонового статуса в данной группе выявлено не было. Частота заболеваемости ОРВИ (19 эпизодов — 44,2%) у беременных женщин данной группы была более чем в 11 раз выше, чем в группе I (3,4%), где принимали препараты витамина D, и в 5 раз выше по сравнению со здоровыми беременными группы сравнения (8,7%) ($p < 0,05$).

Группа III включала беременных с рецидивирующими герпетическими инфекциями, получавших только интерферон α -2b. Концентрация IL-8 в данной группе перед родоразрешением была достоверно ниже, чем в группе II, где терапия витамином D не проводилась (II группа). В группе III уровень IFN α изначально был выше его концентрации в группе I, получавшей витамин D (рис., Д). В данной группе уровень IFN α в динамике после лечения препаратом интерферон α -2b, перед родоразрешением, увеличивался и был выше значений группы сравнения ($p < 0,01$). Частота возникновения ОРВИ в группе составила 46,2% (6 эпизодов), что более чем в 13,5 раз выше, чем в группе женщин, получавших препараты витамина D во время беременности (группа I). Следовательно, дополнительное назначение витамина D в комплексном лечении беременных с вагинальными инфекциями имеет преимущество по сравнению с базисной (антибактериальной) терапией, поскольку приводит к изменению концентрации про/противовоспалительных цитокинов, что клинически проявляется уменьшением частоты инфекционных осложнений.

При анализе концентрации IL-4 достоверного различия между группами, а также в динамике наблюдения, не выявлено (рис., Е).

Обсуждение

Цитокины играют важную роль в развитии иммунного ответа. Они обеспечивают взаимодействие между иммунокомпетентными клетками и выполняют роль эффекторных моле-

кул иммунных реакций. Функция цитокинов многогранна — они являются мессенджерами, обеспечивающими связь иммунной системы с гемопоэзом, с эндокринной и нервной системами [9]. Именно посредством цитокинов иммунная система регулирует многие процессы, связанные с метаболизмом, физиологической и репаративной регенерацией, оказывая поддерживающее влияние на гомеостаз. На цитокиновый баланс огромное влияние оказывает наше окружение, включая различные микробы.

У больных вагинальными инфекциями беременных женщин высокие уровни IL-8 свидетельствуют о наличии воспалительного процесса. Применение витамина D оказывало противовоспалительное действие, приводя к нормализации данного показателя до уровня здоровых лиц. У больных, не принимавших витамин D, изначально высокие уровни IL-8 продолжали еще сильнее повышаться вплоть до родоразрешения. Кроме того, у больных, находившихся только на стандартной терапии, отмечалось также нарастание в динамике уровней провоспалительного TNF α ($p < 0,01$). Повышение концентрации TNF α ведет к усилению выработки IL-6 [8]. IL-1 и IL-6 являются мощными факторами дифференцировки В- и Т-лимфоцитов, главными индукторами конечного этапа созревания В-клеток и макрофагов, а также цитотоксических лимфоцитов [1]. Действуя синергически с IL-3, они вызывают дифференцировку стволовых клеток костного мозга. Образование IFN γ в Т-лимфоцитах, в свою очередь, влияет на приобретение Т-лимфоцитами свойств Th1 типа [12].

В группе беременных женщин с рецидивирующими герпетическими инфекциями, получавших только интерферон α -2b, концентрация IL-8 перед родоразрешением была значимо ниже, чем в группе, где терапия не проводилась, что может свидетельствовать о противовоспалительном действии интерферона α -2b.

Стандартная (антибактериальная) терапия у беременных с вагинальными инфекциями не вызывала изменения интерферонового статуса, в то время как в группе беременных, принимавших витамин D, содержание IFN γ , в сопоставлении с группой сравнения в динамике наблюдения, повышалось. Однако следует отметить, что увеличение концентрации IFN γ перед родоразрешением до $1,19 \pm 0,61$ пг/мл регистрировалось в пределах физиологических норм и не отличалось от аналогичных показателей, полученных другими авторами у беременных без ОРВИ [11]. Так как, согласно данным исследователей, в период беременно-

сти снижается синтез провоспалительных цитокинов, в том числе за счет переключения иммунного ответа на Т-хелперы 2 и 3 типа, а также усиления синтеза белков семейства трансформирующего фактора роста (ТФР), способных блокировать провоспалительные цитокины, в том числе IFN γ [15]. Полученное в работе увеличение данного показателя может свидетельствовать о повышении защитных ресурсов организма против вирусной инфекции. Это подтверждается снижением у беременных количества эпизодов ОРИ по сравнению с больными беременными, получавшими стандартную базисную терапию (более чем в 11 раз — 3,4% против 44,2%), а также со здоровыми беременными (в 2,5 раза — 3,4% против 8,7%) ($p < 0,05$). Однако нельзя исключать роль и самой герпесвирусной инфекции, так как ряд работ свидетельствует о повышении продукции IFN γ у беременных с ГВИ, но, как правило, до более высоких значений, способных повлиять на течение беременности и привести к неблагоприятным исходам [3, 7]. Следовательно, комбинированная терапия, включающая назначение витамина D, в дополнение к стандартной, у беременных с вагинальными инфекциями ока-

зывается более эффективной по сравнению с терапией в монорежиме, поскольку оказывает иммунорегулирующее действие на цитокиновый статус и снижает частоту инфекционных осложнений.

Заключение

У беременных с бактериальным вагинозом в 53,8–60,5% случаев встречается низкий уровень витамина D по сравнению с женщинами без вагинальных инфекций с физиологическим течением беременности. Включение в комплексную терапию препаратов витамина D у беременных с бактериальным вагинозом, так же как и интерферона α -2b, оказывало противовоспалительное действие, приводя к нормализации IL-8 до уровня здоровых лиц. Назначение витамина D дополнительно сопровождалось изменением интерферонового статуса, характеризующимся повышением содержания IFN γ до допустимых физиологических норм, и усилением антимикробной функции, что подтверждалось снижением количества эпизодов ОРИ более чем в 11 раз у беременных с вагинальными инфекциями.

Список литературы/References

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 656 с. [Allergology and immunology: national manual. Eds. R.M. Khaitov, N.I. Ilyina. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 656 p. (In Russ.)]
2. Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. Иммуноterapia: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов // Лечащий врач. 2010. № 4. С. 9. [Afinogenova V.P., Lukachev I.V., Kostinov M.P. Immunotherapy: mechanism of action and clinical application of immunocorrective drugs. *Lechashchiy vrach = The Attending Physician*, 2010, no. 4, p. 9. (In Russ.)]
3. Буданов П.В. Патогенетические, иммунологические и клинические цели лечения урогенитальных инфекций во время беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17, № 4. С. 77–87. [Budanov P.V. Pathogenetic, immunological and clinical goals of treatment of urogenital infections during pregnancy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 2018, vol. 17, no. 4, pp. 77–87. (In Russ.)]
4. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Федеральные клинические рекомендации. М., 2015. 77 с. [Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Federal clinical guidelines. Moscow, 2015. 77 p. (In Russ.)]
5. Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Мирная С.С. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде // Терапевтический архив. 2018. Т. 90, № 10. С. 115–127. [Eremkina A.K., Mokrysheva N.G., Pigarova E.A., Mirnaya S.S. Vitamin D: effects on pregnancy, maternal, fetal and postnatal outcomes. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2018, vol. 90, no. 10, pp. 115–127. doi: 10.26442/terarkh201890104-127 (In Russ.)]
6. Иммунология беременности. Под ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько. М.: Издательство РАМН, 2003. 400 с. [Pregnancy immunology. Eds. G.T. Sukhikh, L.V. Vanko. Moscow: RAMS Publishing house, 2003. 400 p. (In Russ.)]
7. Климова Р.Р., Малиновская В.В., Паршина О.В., Гусева Т.С., Новикова С.В., Торшина З.В., Зароченцева Н.В., Цибизов А.А., Куш А.А. Влияние вирусных инфекций на цитокиновый профиль у беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом и иммунокорректирующая терапия интерфероном альфа2b человека // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58, № 1. С. 18–23. [Klimova R.R., Malinovskaya V.V., Parshina O.V., Guseva T.S., Novikova S.V., Torshina Z.V., Zarochentseva N.V., Tsbisov A.A., Kushch A.A. The effect of viral infections on the cytokine profile in pregnant women with obstetric complications and immunotherapy with human alpha2b interferon. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2013, vol. 58, no. 1, pp. 18–23. (In Russ.)]
8. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов: справочник. Под ред. М.П. Костинова, Н.А. Озерецковского. М.: Миклош, 2004. 256 с. [Clinical-immune effectiveness of immune biological medicinal agents: reference book. Eds. M.P. Kostinov, N.A. Ozeretskovskiy. Moscow: Miklosh, 2004. 256 p. (In Russ.)]

9. Костинов М.П., Лукачев И.В., Мещерякова А.К., Дмитриева Е.В., Ахматова Н.К., Хромова Е.А., Магаршак О.О., Сависько А.А. Индукция эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета в процессе лечения топической формой рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ при респираторных инфекциях у беременных // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017. № 2. С. 38–45. [Kostinov M.P., Lukachev I.V., Meshcheryakova A.K., Dmitrieva E.V., Akhmatova N.K., Khromova E.A., Magarshak O.O., Savisko A.A. Induction of effectors of innate and adaptive immunity in the process of therapy of topic form of recombinant interferon- $\alpha 2b$ during respiratory infections in pregnant. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2017, no. 2, pp. 38–45. (In Russ.)]
10. Костинов М.П., Хромова Е.А., Сависько А.А., Костинова А.М. Функциональные особенности иммунной системы при физиологическом течении беременности и их взаимосвязь с вакцинацией против гриппа // Consilium Medicum. 2016. Т. 18, № 6. С. 59–62. [Kostinov M.P., Khromova E.A., Savisko A.A., Kostinova A.M. Features of the immune system functioning during physiological pregnancy and their relationship with vaccination against influenza. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*, 2016, vol. 18, no. 6, pp. 59–62. (In Russ.)]
11. Мещерякова А.К., Костинов М.П., Кытько О.В., Малиновская В.В., Тарбаева, Д.А. Никонова А.А., Черданцев А.П. Клинический эффект применения различных лекарственных форм Виферона у беременных с острой респираторной инфекцией // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2010. № 4. С. 46–49. [Mescheriakova A.K., Kostinov M.P., Kytko O.V., Malinovskaya V.V., Tarbaeva D.A. Nikonov A.A., Cherdantsev A.P. The clinical effect of the use of various Viferon's dosage forms in pregnant women with acute respiratory infection. *Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii = Effective Pharmacotherapy in Obstetrics and Gynecology*, 2010, no. 4, pp. 46–49. (In Russ.)]
12. Мещерякова А.К., Костинов М.П., Магаршак О.О., Гусева Т.С., Паршина О.В. Влияние препарата рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в форме геля на течение ОРИ и состояние мукозального иммунитета у беременных // Вестник оториноларингологии. 2014. № 6. С. 50–53. [Mescheriakova A.K., Kostinov M.P., Magarshak O.O., Guseva T.S., Parshina O.V. The influence of gel-like recombinant interferon $\alpha 2b$ on the clinical course of acute respiratory infection and the state of mucosal immunity in the pregnant women. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*, 2014, no. 6, pp. 50–53. (In Russ.)]
13. Мещерякова А.К., Костинов М.П., Магаршак О.О., Гусева Т.С., Паршина О.В., Парфенов В.В., Брагина Г.С. Показатели местного иммунитета у беременных с острой респираторной инфекцией на фоне интерферонотерапии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13, № 2. С. 44–46. [Mescheryakova A.K., Kostinov M.P., Magarshak O.O., Guseva T.S., Parshina O.V., Parfenov V.V., Bragina G.S. Local immunity levels in pregnant women with acute respiratory infection against the background of interferon therapy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 2014, vol. 13, no. 2, pp. 44–46. (In Russ.)]
14. Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему // Иммунология. 2015. № 1. С. 62–66. [Pigarova E.A., Pleshcheeva A.V., Dzeranova L.K. Influence of vitamin D on the immune system. *Immunologiya = Immunology*, 2015, no. 1, pp. 62–66. (In Russ.)]
15. Савченко Т.Н., Алешкин В.А., Доброхотова Ю.Э., Афанасьев С.С., Агаева М.И. Особенности иммунного статуса беременных с герпесвирусной инфекцией // Фарматека. 2017. № 12 (345). С. 46–50. [Savchenko T.N., Aleshkin V.A., Dobrokhotova Yu.E., Afanasyev S.S., Agayeva M.I. Features of the immune status of pregnant women with herpesvirus infection. *Farmateka = Pharmateca*, 2017, no. 12 (345), pp. 46–50. (In Russ.)]
16. Семенов Б.Ф., Ахматова Н.К., Киселевский М.В. Клеточные и молекулярные события при введении поликомпонентной бактериальной вакцины и заражении *S. typhimurium* // Молекулярная медицина. 2005. № 4. С. 48–54. [Semenov B.F., Akhmatova N.K., Kiselevsky M.V. Cellular and molecular events with the introduction of a multicomponent bacterial vaccine and *S. typhimurium* infection. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*, 2005, no. 4, pp. 48–54. (In Russ.)]
17. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. Выпуск XVII. М., 2016. 1045 с. [Federal guidelines for the use of drugs (formulary system). Eds. A.G. Chuchalin, V.V. Yasnetsov. Iss. XVI. Moscow, 2016. 1045 p. (In Russ.)]
18. Хашукоева А.З., Ибрагимова М.И., Хашукоева З.З., Бурденко М.В. Возможности применения Виферона (Ферон) в акушерско-гинекологической практике // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2007. № 4. С. 23–27. [Khashukoeva A.Z., Ibragimova M.I., Khashukoeva Z.Z., Burdenko M.V. The possibilities of using Viferon (FERON) in obstetric-gynecological practice. *Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii = Effective Pharmacotherapy in Obstetrics and Gynecology*, 2007, no. 4, pp. 23–27. (In Russ.)]
19. Aliyari S.Z., Ebrahimi K.A., Mehdipour A., Nozad C.H. Regulation and roles of CD26/DPPIV in hematopoiesis and diseases. *Biomed. Pharmacother.*, 2017, vol. 24, no. 91, pp. 88–94. doi: 10.1016/j.biopha
20. Barrera D., Avila E., Hernández G., Méndez I., González L., Halhali A., Larrea F., Morales A., Díaz L. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2008, vol. 22, no. 6, p. 3. doi: 10.1186/1477-7827-6-3
21. Ginde A.A., Sullivan A.F., Mansbach J.M., Camargo C.A. Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of child-bearing age in the United States. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2010, vol. 202, pp. 436–438. doi: 10.1016/j.ajog.2009.11.036
22. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2017, vol. 453, pp. 113–130. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.039
23. Karras S., Paschou S.A., Kandaraki E., Anagnostis P., Annweiler C., Tarlatzis B.C., Hollis B.W., Grant W.B., Goulis D.G. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2016, vol. 70, no. 9, pp. 979–986. doi: 10.1038/ejcn.2016.12
24. Ketko A.K., Lin C., Moore B.B., LeVine A.M. Surfactant protein A binds flagellin enhancing phagocytosis and IL-1 β production. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 12: e82680. doi: 10.1371/journal.pone.0082680
25. Khan R., Basha A., Goverdhanam R., Rao P.C., Tanemura Y., Fujimoto Y., Begum A.S. Attenuation of TNF- α secretion by L-proline-based cyclic dipeptides produced by culture broth of *Pseudomonas aeruginosa*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, vol. 25, no. 24, pp. 5756–5761. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.10.075

26. Liu N.Q., Kaplan A.T., Lagishetty V., Ouyang Y.B., Ouyang Y., Simmons C.F., Equils O., Hewison M. Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J. Immunol.*, 2011, vol. 186, no. 10, pp. 5968–5974. doi: 10.4049/jimmunol.1003332
27. Reichetzeder C., Dwi Putra S.E., Li J., Hocher B. Developmental origins of disease — crisis precipitates change. *Cell Physiol. Biochem.*, 2016, vol. 39, no. 3, pp. 919–938. doi: 10.1159/000447801
28. Saraf R., Morton S.M.B., Camargo C.A., Grant C.C. Global summary of maternal and newborn vitamin D status — a systematic review. *Matern. Child Nutr.*, 2016, vol. 12, no. 4, pp. 647–668. doi: 10.1111/mcn.12210
29. Steinborn A., Schmitt E., Kisielewicz A., Rechenberg S., Seissler N., Mahnke M., Zeier M., Sohn C. Pregnancy-associated diseases are characterized by the composition of the systemicregulatory T-cell (Treg) pool with distinct subsets of Tregs. *Clin. Exp. Immunol.*, 2011, vol. 167, pp. 84–98. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04493.x
30. Warning J.C., McCracken S.A., Morris J.M. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction*, 2011, vol. 141, pp. 715–724. doi: 10.1530/REP-10-0360S

Авторы:

Костинов М.П., д.м.н., профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия; профессор кафедры эпидемиологии ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;

Игнатъева М.А., научный сотрудник акушерского обсервационного отделения ГБУЗ МО Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, Москва, Россия;

Новикова С.В., д.м.н., руководитель акушерского обсервационного отделения ГБУЗ МО Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, Москва, Россия;

Шмитко А.Д., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Полищук В.Б., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Ахматова Н.К., д.м.н., профессор, зав. лабораторией механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Сависько А.А., к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом здорового ребенка ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Костинов А.М., студент 1-го года магистратуры биологического факультета ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

Authors:

Kostinov M.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Epidemiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

Ignatieva M.A., Researcher, Obstetric Observatory Department, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russian Federation;

Novikova S.V., PhD, MD (Medicine), Head of the Obstetric Observatory Department, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russian Federation;

Shmitko A.D., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Polischuk V.B., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Akhmatova N.K., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Mechanisms of Regulation of Immunity, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Savisko A.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases with the Course of a Healthy Child, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Kostinov A.M., Student of the 1st Year of the Master's Degree, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 24.01.2019
Отправлена на доработку 15.01.2020
Принята к печати 11.03.2020

Received 24.01.2019
Revision received 15.01.2020
Accepted 11.03.2020