

Питание во время беременности

Профессор Ю.Э. Доброхотова, профессор Е.И. Боровкова

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Питание является ключевым и модифицируемым фактором, влияющим на течение беременности и формирующим здоровье потомства. Группами высокого риска по развитию нутритивного дефицита являются женщины с хроническими заболеваниями органов пищеварения, недоеданием, избыточной массой тела, ожирением, перенесшими бариатрическое хирургическое вмешательство, с высоким потреблением сахаров и жиров. Также важно оценить рацион питания женщины на этапе прегравидарной подготовки (для этого используют специальные опросники или дневники питания). Особое внимание следует уделить пациенткам, придерживающимся вегетарианской и безглютеновой диеты, соблюдающим пост, а также пациенткам с непереносимостью лактозы. В статье уделено внимание некоторым продуктам, потребление которых должно быть ограничено в связи с риском их токсических или тератогенных эффектов. Согласно общепринятым рекомендациям, допустимая прибавка массы тела во время беременности определяется исходным ИМТ и количеством плодов. В статье подробно обсуждается количество основных питательных веществ, необходимых для нормального протекания беременности и рождения здорового ребенка. Вне зависимости от рациона питания дополнительно всем беременным рекомендуется получать железо, фолиевую кислоту, кальций, йод и витамин D.

Ключевые слова: нутритивный дефицит, поливитамины, витамины, микроэлементы, питание, вегетарианство, преэклампсия, задержка роста плода, ожирение.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Питание во время беременности // PMЖ. 2017. № 15. С. 1102–1106.

ABSTRACT

Nutrition during pregnancy

Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Nutrition is a key and modifiable factor that affects the course of pregnancy and contributes to the health of offspring. Groups of high risk for the development of nutritional deficiency are women with chronic diseases of the digestive system, malnutrition, overweight, obesity, undergoing bariatric surgery, with high consumption of sugars and fats. It is also important to assess the diet of a woman during pregravid preparation (using special questionnaires or food diaries for this). Particular attention should be paid to patients who keep a vegetarian and gluten-free diet and the fast, as well as patients with lactose intolerance. The article focuses on some products, the consumption of which should be limited due to the risk of their toxic or teratogenic effects. According to generally accepted recommendations, the allowable weight gain during pregnancy is determined by the initial BMI and the number of fetuses. The article discusses in detail the amount of essential nutrients necessary for the normal course of pregnancy and the birth of a healthy child. Regardless of the diet, in addition it is recommended to all pregnant women to receive iron, folic acid, calcium, iodine and vitamin D.

Key words: nutritional deficiency, multivitamins, vitamins, microelements, nutrition, vegetarianism, preeclampsia, fetal growth retardation, obesity.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. Nutrition during pregnancy // RMJ. 2017. № 15. P. 1102–1106.

Беременность – это период, сопровождающийся значительными функциональными изменениями в организме женщины, которые необходимы как для удовлетворения собственных потребностей, так и для обеспечения интенсивного роста и развития плода. Адекватное потребление макро- и микроэлементов в это время является крайне важным, т. к. недоедание или избыточное питание повышают риск развития акушерских и перинатальных осложнений [1].

Согласно гипотезе Р. Баркера, модель происхождения и развития болезни предполагает, что окружающая среда плода формирует эпигенетические модификации, которые влияют на экспрессию тех или иных генов и определяют развитие болезней в будущем [2]. Эта гипотеза подтверждает результаты семантических исследований состояния здоровья взрослого потомства когорты женщин, беременность у которых протекала в голодные времена Второй мировой войны [3].

В идеале рацион питания женщины должен быть оценен на этапе прегравидарной подготовки. Необходимо выделять пациенток группы высокого риска по формированию дефицита макро- и микронутриентов (табл. 1) [3].

Изучение акушерского анамнеза является крайне важным. Рождение ранее у пациентки ребенка с дефектом нервной трубки является самостоятельным показанием для назначения высоких доз фолиевой кислоты (4 мг) до зачатия и на ранних сроках беременности. При соматических заболеваниях, операциях на органах ЖКТ, перенесенном бариатрическом вмешательстве обязательным является назначение дополнительных макро- и микронутриентов в составе поливитаминовых комплексов или в качестве монотерапии [4].

Для оценки рациона питания можно использовать специальные опросники или дневник питания (табл. 2) [5].

Количество дополнительных калорий, необходимых для обеспечения потребностей при одноплодной беремен-

ности, невелико. В большей мере изменяются требования к составу пищи и питательным веществам. Женщины с нормальным весом и одноплодной беременностью должны увеличить ежедневное потребление калорий на 340 и 450 ккал/сут во II и III триместрах соответственно, но не в I триместре, когда объем питания должен соответствовать нормам до беременности (рис. 1 и 2) [5, 6].

Согласно общепринятым рекомендациям, допустимая прибавка массы тела во время беременности определяется исходным ИМТ и количеством плодов [7].

При одноплодной беременности и ИМТ <18,5 кг/м² (дефицит массы тела) нормой является увеличение массы от 12,5 до 18,0 кг, на 0,5–2 кг в течение I триместра и приблизительно на 0,5 кг в неделю после 20 нед. При ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м² (нормальная масса тела) прибавка составляет от 11,5 до 16,0 кг с нормами увеличения массы, как при дефиците массы тела. При ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м² (избыточный вес) увеличение веса допустимо от 7,0 до 11,5 кг, однако во II и III триместрах темпы прибавки не должны превышать 250 г в неделю. В случае развития беременности у пациентки с ожирением (ИМТ ≥ 30,0 кг/м²) суммарное увеличение веса допустимо в пределах от 5 до 9,0 кг, из них в I триместре – 0,5–2 кг, далее – по 250 г в неделю [7]. Увеличение ИМТ и избыточная прибавка веса во время беременности оказывают независимое, но кумулятивное влияние на вес ребенка, продолжительность беременности и частоту развития акушерских осложнений.

В течение беременности для обеспечения потребностей плода и формирования плаценты требуется приблизительно 1 кг белка. Поэтому рекомендуется увеличить белковую составляющую рациона до 1,1 г/кг/день вместо 0,8 г/кг/день до беременности [7]. Не следует употреблять белковые порошки или концентрированные протеиновые напитки.

Потребность в углеводах возрастает со 130 до 175 г/сут и обеспечивается ежедневным употреблением нескольких порций фруктов, овощей и зерновых [8]. Целесообразно отказаться от употребления легкоусваиваемых углеводов для предотвращения избыточной прибавки массы тела. Включение в ежедневный рацион волокон и клетчатки в количестве 28 г/сут эффективно для профилактики развития толстокишечного стаза.

Оптимальное количество и состав жиров, необходимых во время беременности, окончательно не определены [9]. Однако доказано, что трансжирные кислоты проникают через плаценту пропорционально концентрации в материнском организме и оказывают неблагоприятное действие на рост и развитие плода, препятствуя метаболизму незаменимых жирных кислот, нарушая структуру и синтез клеточной стенки [10].

Женщины, которые едят 3–4 раза в день, включая несколько порций различных овощей, фруктов, цельных зер-

Таблица 1. Анамнестические и соматические факторы риска дефицита питания

Анамнез или заболевание	Примеры
Эндокринные заболевания	Сахарный диабет 1-го и 2-го типа
Акушерский анамнез	Рождение детей с дефектом нервной трубки Гестационный сахарный диабет Ранний токсикоз Гипертензивные осложнения Многоплодная беременность
Врожденные нарушения обмена веществ	Фенилкетонурия, лейцинурия
Хирургический анамнез	Резекция желудка или кишечника, бариатрическая хирургия
Заболевания органов ЖКТ	Болезнь Крона, язвенный колит, муковисцидоз
Пищевые нарушения	Избыточная масса тела, ожирение, ограниченное питание
Нездоровый образ жизни	Курение, употребление спиртных напитков, наркотиков

Таблица 2. Опросник для оценки сбалансированности питания

За последние несколько месяцев	0	1	2
Сколько раз в неделю вы употребляете фастфуд?	≤ 1	1–3	≥ 4
Сколько фруктов вы съедаете ежедневно?	≥ 5	3–4	≤ 2
Сколько порций овощей вы съедаете ежедневно?	≥ 5	3–4	≤ 2
Сколько стаканов газировки вы выпиваете в день?	≤ 1	1–2	≥ 3
Сколько раз в неделю вы употребляете бобы, курицу и мясо?	≥ 3	1–2	≤ 1
Сколько раз в неделю вы едите сэндвичи, крекеры?	≤ 1	2–3	≥ 4
Сколько раз в неделю вы едите десерты?	≤ 1	2–3	≥ 4
Сколько масла или маргарина вы кладете на хлеб или используете при приготовлении пищи?	мало	умеренно	много

Примечание: 1-я колонка – здоровое питание, нет дефицита витаминов



новых, обезжиренных молочных продуктов и белка (мясо, птица, морепродукты, фасоль, горох, яйца, соевые продукты, орехи, семена), получают необходимое количество питательных веществ [11]. Однако ряд веществ необходимо добавлять к рациону в связи с тем, что даже при соблюдении всех правил невозможно получить с пищей требуемую суточную дозу. К ним относятся ежедневные добавки препаратов железа, кальция, фолиевой кислоты, йода и витамина D [6, 12].

Железо необходимо как для развития плода и плаценты, так и для обеспечения потребностей костного мозга матери [13, 14]. Существуют две диетические формы железа: гемовая и негемовая. Гемовое железо содержится в мясе, птице, рыбе и является самой биодоступной формой. Негемовое железо преимущественно содержится в растительных продуктах и зерновых, оно менее биодоступно. Всасывание негемового железа увеличивается при потреблении фолиевой кислоты и витамина С и подавляется потреблением молочных продуктов, кофе, чая и какао [14].

Эксперты рекомендуют увеличить потребление железа примерно на 15 мг/сут (до 30 мг/сут) во время беременности, чтобы предотвратить развитие железодефицитной анемии. Эффективным является как непрерывный прием препаратов железа, так и прерывистые схемы – от 1 до 3 раз в неделю [14].

Кальций и витамин D. Низкое потребление кальция и витамина D ассоциировано с неблагоприятными последствиями для здоровья матери и ребенка, а также с развитием ряда акушерских осложнений (преэклампсии, преждевременных родов и низкого веса при рождении) [15, 16].

Для развития скелета плода требуется суммарно около 30 г кальция, преимущественно в III триместре беременности. Это количество легко может быть обеспечено за счет мобилизации материнских запасов [15]. Рекомендуемое потребление элементарного кальция составляет 1000 мг в день для беременных и кормящих женщин в возрасте от 19

до 50 лет [17]. Это количество может поступать в организм в виде лекарственных средств или с пищей (табл. 3).

Большинство экспертов рекомендует всем пациенткам проводить скрининговое исследование уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови до и во время беременности [18]. Дополнительное назначение витамина D целесообразно женщинам с ожирением, минимальным воздействием солнца на кожу, мальабсорбцией (целиакия, колит) и другими факторами (проживание в северных странах, вегетарианство, темная кожа). При выборе препарата, содержащего витамин D, важно помнить, что D₃ (колекальциферол) легче, чем D₂ (эргокальциферол) превращается в активные формы витамина D и более эффективен для увеличения концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови. Максимальное суточное потребление витамина D не должно превышать 100 мкг (4000 МЕ) [16, 18].

Фолиевая кислота. Для профилактики дефектов нервной трубки у плода рекомендовано принимать фолиевую кислоту за 1 мес. до и в течение первых 2–3 мес. после зачатия. Со II триместра для удовлетворения потребностей роста плода и функционирования плаценты необходимо 0,6 мг фолиевой кислоты, которую можно получить как из продуктов питания (табл. 4), так и из витаминно-минеральных комплексов [19, 20].

Цинк. Цинк необходим для нормального роста массы плода, серьезный дефицит цинка приводит к формированию гипотрофии и низкорослости. Систематический обзор 21 рандомизированного исследования применения цинка во время беременности показал, что на фоне нормализации его поступления отмечается сокращение частоты преждевременных родов на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,76–0,97), без статистического снижения риска развития задержки роста плода и рождения детей с гипотрофией (ОР 0,93, 95% ДИ 0,78–1,12) [21].

Йод. Дефицит йода имеет потенциально опасные последствия. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует принимать йод в количестве 250 мкг для беременных и кормящих женщин. Беременным следует рекомендовать употреблять только йодированную соль (содержит 95 мкг йода на 1/4 чайной ложки), морепродукты

Таблица 3. Содержание кальция в продуктах питания

Продукт питания	Порция	Содержание Са (мг)
Козье молоко	1 чашка	470
Коровье молоко	1 чашка	300
Йогурт	1 чашка	400
Кефир	1/2 чашки	120
Творог	100 г	95
Сыр твердый	1 столовая ложка	45
Мороженое	1/2 чашки	84
Соевое молоко	1 чашка	200–400
Брокколи отварная	1 чашка	45
Капуста сырая	1 чашка	25
Капуста отварная	1/2 чашки	50
Шпинат сырой	1 чашка	30
Шпинат отварной	1/2 чашки	120
Фиги высушенные	1/2 чашки	120
Киви	1/2 чашки	30
Апельсиновый сок	100 г	15
Миндаль жареный	30 г	80
Кунжут	30 г	280

Таблица 4. Содержание фолиевой кислоты в продуктах питания

Продукты	мкг
Говяжья печень, 100 г	185
Шпинат отварной, 1/2 чашки	100
Бобы отварные, 1/2 чашки	90
Спаржа отварная, 4 стручка	85
Белый рис, 1/2 чашки	65
Зеленые бобы отварные, 1/2 чашки	50
Брокколи отварная, 1/2 чашки	50
Яичная лапша, 1/2 чашки	50
Авокадо, 1/2 чашки	45
Салат латук, романо, 1/2 чашки	40
Томатный сок, 120 г	35
Апельсиновый сок, 3/4 чашки	35
Белый хлеб, 1 ломоть	25
Яйцо, 1 штука	25
Дыня «Колхозница», 300 г	25
Банан, 1 штука	20

и/или принимать йод в составе поливитаминов. Американская ассоциация специалистов по заболеваниям щитовидной железы рекомендует женщинам, которые планируют беременность, а также беременным и кормящим дополнить свой рацион ежедневным приемом мультивитаминного комплекса, который содержит 150 мкг йода в форме йодида калия [22]. Следует отметить, что многие пренатальные витаминные комплексы не содержат йод [23]. Вся территория России отнесена к эндемичной зоне по дефициту йода, в связи с этим дополнительное применение йода является обязательным на этапе подготовки к беременности и на протяжении всего периода беременности и лактации [6].

Витамин А. По данным ВОЗ, потребность в витамине А во время беременности возрастает незначительно (с 700 мкг/сут у небеременных до 770 мкг/сут у беременных). Чрезмерное употребление витамина А оказывает тератогенное действие. При отсутствии серьезного нутритивного дефицита беременным не следует принимать поливитамины или добавки, которые содержат более 5000 МЕ (1500 мкг) витамина А. Некоторые продукты обогащены витамином А, например печень. По этой причине в I триместре рекомендуется воздержаться от ее употребления [24]. В России исследование потребности в данном витамине при беременности не проводилось, поэтому следует использовать рекомендации ВОЗ, т. к. наша страна является ее членом. Россия не относится к развивающимся странам, дефицита витамина А и связанной с ним ксерофтальмии не наблюдается.

Особые группы пациенток, которые нуждаются во внимательном консультировании по поводу питания

Использование некоторых продуктов должно быть ограничено в связи с риском их токсических или тератогенных эффектов. К ним относятся некоторые сорта рыбы (рыба-меч, тунец), большие дозы кофеина (более 200 мг), непастеризованные молочные продукты, сырое мясо и плохо промытые овощи и фрукты.

Сбалансированные вегетарианские диеты не оказывают отрицательного воздействия на течение беременности [25]. Однако такие пациентки относятся к группе риска развития нутритивного дефицита и требуют дополнительного применения железа, витамина D, витамина Е, кальция, витамина В₁₂ и полиненасыщенных жирных кислот [26]. Удобным является использование поливитаминового комплекса, обеспечивающего поступление в организм всех необходимых витаминов и микроэлементов в биодоступной форме.

Качества и количества употребляемого белка при хорошо сбалансированных вегетарианских диетах достаточно для обеспечения потребностей плода. Однако пациентке следует рекомендовать употреблять в течение дня бобовые, зерновые продукты и орехи для обеспечения поступления всех незаменимых аминокислот [26].

Безглютеновые диеты также пользуются популярностью и пропагандируются в прессе, однако пока отсутствуют доказательства их преимуществ для здоровья женщин без целиакии [27]. Ликвидация богатых глютеном продуктов во время беременности может привести к недостаточному поступлению тиамина, рибофлавина, ниацина, фолиевой кислоты и железа.

При непереносимости лактозы по мере прогрессирова-

ния беременности постепенно толерантность к ней повышается [28]. Это объясняется замедлением всасываемости из кишечника и адаптацией бактерий. Женщины, которые не могут употреблять достаточное количество кальция с молочными продуктами, должны получать его в составе поливитаминов или в качестве монопрепарата на протяжении всего периода беременности и лактации.

Использование искусственных подсластителей. Отсутствуют доказательства того, что употребление беременными аспартама, сукралозы, сахарина, ацесульфам калия или стевियोзида (*Stevia*) увеличивает риск пороков развития у плода [29]. Однако применение сахарина должно быть ограничено, т. к. он хуже усваивается плодом. В одном исследовании на животных было показано увеличение частоты развития рака мочевого пузыря у потомков крыс, которым искусственно вводился сахарин [29]. Имеются отдельные исследования, показавшие, что длительное использование искусственных подсластителей может увеличить риск ожирения и метаболических заболеваний у взрослых, а также связано с более высокой массой тела новорожденных и детей в возрасте до 1 года [30].

Употребление фтора. Теоретически женщины, которые живут в районах, где вода не фторифицируется, или которые используют только бутилированную воду, могут получать неадекватное количество фтора (менее 3 мг/сут) [31]. Однако нет необходимости в дополнительном применении фторидов, т. к. доказано, что в перинатальном периоде они не влияют на формирование молочных зубов и не уменьшают риск развития кариеса. Чрезмерное употребление фтора во время беременности не вызывает развитие флюороза у детей, т. к. плацента полупроницаема для фтора и блокирует избыточный пассаж к плоду [31].

Соблюдение поста или голодание. На фоне длительного голодания (от 12 до 18 ч) происходит быстрое снижение в плазме крови глюкозы, инсулина и аланина, концентрация же жирных кислот и бета-гидроксибутирата повышается. Данный феномен называется «быстрым голоданием» и заключается в ускоренном переключении с углеводного на жировой обмен в случае недостаточного поступления в организм источников энергии [32]. Однако в процессе расщепления жиров образуется большое количество кетонных тел, приводящих к закислению среды и развитию метаболического ацидоза. При этом отсутствуют данные о влиянии кетонемии на функционирование плода и новорожденного. Исследование характера течения беременности у здоровых женщин, которые постились в течение месяца Рамадан, не выявило изменений в темпах роста плода и показателях маточно-плацентарного кровотока. Однако некоторые авторы предположили, что длительный пост во время беременности может привести к постоянным изменениям в физиологии плода, которые могут оказать неблагоприятное влияние на постнатальное развитие [33]. Отмечено, что при голодании уменьшается частота дыхательных движений и шевелений плода [33].

Крайне важным этапом подготовки к беременности, а также в I триместре является определение характера питания и риска развития нутритивного дефицита для его своевременного устранения и назначения поливитаминовых комплексов.

В России был проведен ряд исследований, доказавших высокую распространенность нутритивного дефицита среди беременных и эффективность применения сбалансиро-

ванных поливитаминных комплексов в качестве профилактики развития акушерских и перинатальных осложнений [34–36].

Сбалансированным и полноценным по составу является поливитаминный комплекс Мульти-табс® Перинатал. Он содержит необходимый набор витаминов и микроэлементов в физиологических для беременных дозах (табл. 5).

Согласно данным Н.Э. Тоточиа и соавт. [35], применение витаминно-минерального комплекса Мульти-табс® Перинатал с 32-й нед. беременности сопровождается достоверным увеличением в сыворотке крови меди, магния, селена, цинка и ферритина. Клинически авторами было доказано, что дополнительная витаминно-минеральная дотация в 9 раз снижает риск развития йодного дефицита и в 7 раз – частоту преждевременных родов, гестационного пиелонефрита, задержки роста плода и анемии. Кроме того, прием витаминно-минерального комплекса с III триместра создает основу для полноценной лактации, уменьшая распространенность дефицитных состояний у женщин на протяжении 6 мес. грудного вскармливания.

Проведение витаминно-минеральной коррекции улучшает качество и состав грудного молока. Назначение Мульти-табс® Перинатал за 1,5 мес. до родов и в течение 1-го мес. лактации на 50–90% снижает частоту дефицита нутриентов в грудном молоке за счет нормализации содержания селена, цинка, йода, витаминов А, Е и С. Кроме того, повышается энергетическая ценность молока и концентрация в нем белка, что отражает физиологическую роль эссенциальных микронутриентов в регуляции обмена веществ [34, 35].

Заключение и рекомендации

- Питание – ключевой модифицируемый фактор, который влияет на характер течения беременности и оказывает долгосрочное воздействие на здоровье потомства.
- Особенности питания следует оценивать на этапе

прегравидарной подготовки или в самые ранние сроки беременности. Группами высокого риска по развитию нутритивного дефицита являются женщины с хроническими заболеваниями органов пищеварения, недоеданием, избыточной массой тела, ожирением, перенесшие бариатрическое хирургическое вмешательство, с высоким потреблением сахаров и жиров.

- Необходимо строго соблюдать рекомендации по питанию и контролю прибавки массы тела во время беременности, которая определяется согласно ИМТ пациентки. При ИМТ <18,5 кг/м² увеличение веса должно составить 12,5–18,0 кг, при ИМТ 18,5–24,9 кг/м² – 11,5–16,0 кг, при ИМТ 25,0–29,9 кг/м² – 7,0–11,5 кг, при ИМТ ≥30,0 кг/м² – 5–9,0 кг.

- Всем беременным рекомендуется получать ежедневные добавки, содержащие железо, фолиевую кислоту, кальций, йод (предпочтительно в форме йодида калия) и витамин D.

? За 1 мес. до наступления беременности и в течение I триместра женщины должны принимать фолиевую кислоту от 0,4 до 0,8 мг в день. Более высокие дозы (4 мг в день) рекомендованы только для женщин из группы повышенного риска развития у плода дефекта нервной трубки (ранее рождение ребенка с дефектом нервной трубки, использование некоторых противосудорожных препаратов).

- Женщинам во время беременности следует придерживаться полноценного рациона питания, который включает потребление фруктов и овощей, цельных зерновых, обезжиренных молочных и белковых продуктов.

- Применение поливитаминных комплексов оправданно и эффективно для профилактики развития нутритивного дефицита во время беременности и лактации, может являться одним из факторов профилактики развития акушерских и перинатальных осложнений. ▲

Таблица 5. Состав поливитаминного комплекса Мульти-табс® Перинатал

Витамины	Количество
Витамин А (ретинол)	2667 МЕ
Витамин D ₃ (колекальциферол)	200 МЕ
Витамин Е (d-альфа-токоферол)	14,90 МЕ
Витамин В ₁ (тиамина гидрохлорид)	2,1 мг
Витамин В ₂ (рибофлавин)	2,4 мг
Витамин В ₆ (пиридоксина гидрохлорид)	3 мг
Витамин В ₁₂ (цианокобаламин)	2 мкг
Никотинамид	27 мг
Пантотеновая кислота (в виде кальция пантотената)	9 мг
Фолиевая кислота	400 мкг
Аскорбиновая кислота (витамин С)	90 мг
Минеральные вещества	Количество
Кальций (в виде кальция карбоната)	160 мг
Магний (в виде магния оксида)	75 мг
Железо (в виде железа fumarата)	14 мг
Цинк (в виде цинка оксида)	15 мг
Медь (в виде меди сульфата)	2 мг
Марганец (в виде марганца сульфата)	2,5 мг
Хром (в виде хрома хлорида)	50 мкг
Селен (в виде натрия селената)	50 мкг
Йод (в виде калия йодида)	150 мкг

Литература

1. Institute of Medicine. Nutrition during pregnancy: Part 1: Weight gain, Part 2: Nutrient supplements. <http://nationalacademies.org/hmd/reports/1990/nutrition-during-pregnancy-part-i-weight-gain-part-ii-nutrient-supplements.aspx>.
2. Barker D.J., Thornburg K.L. The obstetric origins of health for a lifetime // Clin Obstet Gynecol. 2013. Vol. 56. P. 511.
3. Roseboom T., de Rooij S., Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health // Early Hum Dev. 2006. Vol. 82. P. 485.
4. Malta M.B., Carvalhaes M.A., Takito M.Y. et al. Educational intervention regarding diet and physical activity for pregnant women: changes in knowledge and practices among health professionals // BMC Pregnancy Childbirth. 2016. Vol. 16(1). P. 175. doi: 10.1186/s12884-016-0957-1.
5. Widen E., Siega-Riz A.M. Prenatal nutrition: a practical guide for assessment and counseling // J Midwifery Womens Health. 2010. Vol. 55. P. 540.
6. Academy of Nutrition and Dietetics. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics Abstract: Nutrition and Lifestyle for a Healthy Pregnancy Outcome 2014. <http://www.eatright.org/members/practicpapers> (Accessed on March 23, 2016).
7. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.). Интернет-ресурс: <http://base.garant.ru/2168105/#ixzz4osBOOhrm> [Metodicheskie rekomendacii MP 2.3.1.2432-08 "Normy fiziologicheskikh potrebnostej v jenergii i pishhevyyh veshhestvah dlja razlichnyh grupp naselenija Rossijskoj Federacii" (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 18 dekabrja 2008 g.). Internet-resurs: <http://base.garant.ru/2168105/#ixzz4osBOOhrm> (in Russian)].
8. Deputy N.P., Sharma A.J., Kim S.Y. Gestational Weight Gain - United States, 2012 and 2013 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015. Vol. 64. P. 1215.
9. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // J Clin Endocrinol Metab. 2011. Vol. 96. P. 1911.
10. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy // Obstet Gynecol 2011. Vol. 118. P. 197.

ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ:

ИЗВЕСТНЫЕ ФАКТЫ И ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Адекватное поступление микронутриентов в организм беременной женщины или женщины, планирующей беременность, является обязательным условием нормального течения беременности и развития плода. Ряд авторов показал эффективность витаминно-минеральных комплексов в снижении риска осложнений беременности, пороков развития плода и неблагоприятных отдаленных последствий для его здоровья. В данной статье представлен обзор последних данных, касающихся роли важнейших витаминов и минералов в профилактике пороков развития плода и осложнений беременности. Подробно разобраны последствия витаминного и минерального дефицита во время беременности и пути их восполнения. Помимо широко известных данных, также отмечено значение эпигенетических изменений в фетальном программировании, лежащем в основе развития многих заболеваний во взрослом возрасте, а также определяющем состояние здоровья не только ребенка, но и его потомства.

Ключевые слова: беременность, витаминodefицит, витаминно-минеральный комплекс.

K.T. MUMINOVA

VITAMIN MINERAL COMPLEXES AND PREGNANCY: WELL-KNOWN FACTS AND EVIDENCE-BASED DATA

Academician Kulakov Scientific Obstetrics, Gynecology and Perinatology Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Adequate micronutrient intake during pregnancy or periconceptional period is essential for physiological ongoing pregnancy and normal fetal development. Number of authors reported efficacy of vitamin mineral complexes in reducing the risks of pregnancy complications, fetal malformations and adverse long-term outcomes. This manuscript represents a detailed review of the latest data on the role of micronutrients in prophylaxis of fetal congenital abnormalities and pregnancy complications. Moreover, outcomes of micronutrient deficiency and the way of its replacement described, as well as the significance of epigenetic changes in fetal programming underlying a variety of adulthood diseases and determining child's and its offspring's wellbeing.

Keywords: pregnancy, vitamin deficiency, vitamin mineral complex.

Рождение здорового ребенка всегда являлось приоритетной задачей акушерства и перинатологии. В эпоху непрекращающихся открытий и крупномасштабных исследований в области медицины становится все более реальным предупреждение осложнений беременности и пороков развития плода.

Накапливающийся пул знаний подтверждает необходимость поддержания баланса витаминов и минералов в организме беременной или готовящейся к зачатию женщины. Необходимо малое количество микронутриентов для поддержания, по сути, метаболической активности целого организма, включая клеточные сигнальные пути, пролиферацию, миграцию, дифференцировку и апоптоз, что регулирует рост, функции и гомеостаз. Эти фундаментальные биологические процессы дают возможность плоду развиваться на самых ранних этапах его жизни, с тем чтобы в последующем родиться здоровым. Витамины и минералы участвуют во взаимодействии между матерью, плацентой и плодом и способствуют нормальному развитию беременности.

Неадекватное поступление витаминов и микроэлементов ассоциировано со снижением вероятности зачатия, осложнениями беременности, нарушением развития и роста плода, что может привести к потере беременности, преждевременным родам, рождению детей с малыми

размерами к сроку гестации и врожденными пороками развития и отдаленным метаболическим нарушениям.

Здоровье будущей мамы и ее ребенка зависит от множества факторов: профессии, соматического анамнеза, условий окружающей среды и, конечно, питания. Учитывая то, что алиментарный фактор относится к модифицируемым, беременной необходимо соблюдать диету, чтобы обеспечить правильное развитие плода. Более того, питание будущей матери оказывает влияние на здоровье и качество жизни ее будущего ребенка. Эта идея впервые прозвучала в теории фетального программирования, предложенной английским ученым David Barker в 1999 г., которая в настоящее время находит все больше сторонников в научном мире [1]. Автор полагал, что предрасположенность человека к определенным заболеваниям является следствием воздействия различных условий окружающей среды на организм его матери на ранних и ответственных этапах формирования эмбриона/плода путем изменения его эпигенетики [2]. Эпигенетические изменения участвуют в регуляции экспрессии генов, однако нуклеотидная последовательность генома при этом не меняется. Механизмы эпигенетических изменений включают в себя метилирование ДНК, модификацию гистонов, длинные некодирующие РНК и микроРНК. Эпигеном плода подвержен изменениям на ранних ста-

диях развития. Таким образом, некие внешние причинные факторы приводят к изменению экспрессии генов, отвечающих за метаболические функции организма, не затрагивая последовательность ДНК. Важно отметить, что фетальное программирование может наследоваться в следующих поколениях [3]. Именно поэтому будущей маме так важно тщательно следить за своим питанием, поскольку отдаленные последствия недостаточного поступления витаминов и минералов к организму плода могут привести к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, сниженной толерантности к глюкозе, эндокринным нарушениям и пищеварительным расстройствам у потомства.

Тенденция к витаминodefициту среди беременных женщин сохраняется повсеместно во всем мире. Во время беременности повышаются энергозатраты материнского организма, а следовательно, и потребность в микронутриентах. Так, распространенность железодефицита во всем мире составляет 15–20%, витамина А – 15% в странах с низким доходом, йода – 17–40% (в зависимости от страны проживания) [4].

Согласно рекомендациям Минздрава, витаминотерапию проводят при:

- периконцепционной профилактике;
- нормальном течении беременности;
- преждевременном прерывании беременности;
- преэклампсии;
- заболеваниях сердечно-сосудистой системы у беременных;
- воспалительных заболеваниях почек у беременных;
- физиологическом послеродовом периоде.

Существует множество биологических добавок и лекарственных средств, выпускаемых в различных формах (таблетки, капсулы, драже, саше и т. д.) и представляющих собой либо отдельные витамины и микроэлементы, либо их комбинации. Они предназначены для всех, кто не получает достаточное количество витаминов и минералов из пищи.

Многие исследователи подчеркивают важность назначения поливитаминов и минеральных комплексов беременным для поддержания нормального развития беременности и плода [5]. В крупном обзоре 2015 г., посвященном приему микронутриентов во время беременности, авторы заявляют о снижении риска рождения маловесных детей и детей, малых к сроку гестации, а также невынашивания беременности и антенатальной гибели плода [6].

ВИТАМИНЫ

Витамин В9 (фолиевая кислота)

Наибольшее внимание из всех микронутриентов уделяется **фолиевой кислоте (витамин В9)**.

Фолаты участвуют в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, эссенциальных фосфолипидов, нейротрансмиттеров (серотонин, мелатонин, дофамин).

Нарушение процессов синтеза и метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты в первую очередь отра-

жается на быстропролиферирующих клетках. Наиболее чувствительны к негативному влиянию фолатдефицита эмбриональные клетки. Расстройство работы генома эмбриональных клеток во время их деления и дифференцировки приводит к нарушению эмбриогенеза и формированию пороков развития у плода.

Фолиевая кислота расходуется не только на формирование тканей плода. Участвуя в синтезе ДНК, этот витамин является жизненно необходимым в обновлении и регенерации клеток тканей организма матери. Фолиевая кислота играет важную роль в формировании ткани плаценты и новых кровеносных сосудов в матке. Поэтому недостаток фолиевой кислоты в период беременности может привести к ее преждевременному прерыванию [7]. Как уже указывалось, прием фолиевой кислоты также снижает частоту рождения маловесных детей [8]. Известно, что дети с малыми размерами к сроку гестации находятся в группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в будущем, таких как инсульты, артериальная гипертензия и инсулин-независимый сахарный диабет [1].

Дефицит фолиевой кислоты может проявиться через 1–4 нед. в зависимости от особенностей питания и состояния организма. Ранние симптомы нехватки витамина В9 – это утомляемость, раздражительность, расстройства сна и потеря аппетита.

Экспериментальными данными показано, что прием фолиевой кислоты некоторое время перед зачатием и в течение беременности снижает риск появления дефектов нервной трубки у новорожденных на 50–80%

Выраженный дефицит витамина В9 приводит к развитию мегалобластной анемии. Стимулируя лейкоцитарный росток, фолиевая кислота также опосредованно влияет на иммунитет.

Уникальной является роль фолиевой кислоты в снижении частоты дефектов нервной трубки плода [8]. Фолиевая кислота участвует в синтезе ДНК и делении клеток, она абсолютно необходима для нормального развития нервной системы эмбриона. Экспериментальными данными показано, что прием фолиевой кислоты некоторое время перед зачатием и в течение беременности снижает риск появления дефектов нервной трубки у новорожденных на 50–80% [9], а также частоту врожденных пороков сердца, челюстно-лицевой области («волчья пасть»), anomalies мочеполовой системы и конечностей [10].

Поскольку зачатки нервной системы закладываются очень рано, в период от 15 до 28 дней после наступления беременности, принимать фолиевую кислоту рекомендуют еще до зачатия. Среднесуточная доза для беременных составляет 400–800 мкг. Однако при полиморфизме генов фолатного цикла, в частности при полиморфизме гена фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) [11], эта доза может быть увеличена, что будет описано ниже. Более того, согласно рекомендациям Королевского

общества акушеров и гинекологов (RCOG), следует увеличить дозу фолиевой кислоты среди пар, у родственников которых имеются пороки развития нервной трубки, у которых в предыдущей беременности диагностировали указанные пороки у плода, а также у женщин с ожирением.

Недавний крупный обзор показал, что при приеме витаминно-минеральных комплексов, содержащих фолиевую кислоту, железо и йод, снижается риск антенатальной гибели плода [12]. Кроме того, прием фолиевой кислоты и витамина В12 повышает частоту живорожденных после ВРТ [13], снижает риск потери беременности [14] и врожденных пороков сердца у плода [15].

Дефицит фолиевой кислоты приводит к снижению уровня метилирования ДНК, одного из основных механизмов эпигенетики [16]. Фолиевая кислота, витамины В6, В12, В2 и холин – необходимые участники цикла одноуглеродного метаболизма, в котором образуются доноры метильных групп [17]. Этот факт становится еще более значимым в контексте теории фетального программирования. Таким образом, витамин В9 – это основной участник процесса метилирования ДНК плода, который наследует свои индивидуальные паттерны метилирования, обеспечивающие функционирование клеточного генома, регуляцию онтогенеза и клеточную дифференцировку в зависимости от условий питания матери.

Недостаток микронутриентов, вовлеченных в цикл одноуглеродного метаболизма, включая фолиевую кислоту, витамин В6 и В12, может быть одной из причин нарушенного гаметогенеза, оплодотворения и развития эмбриона еще до имплантации, процессов, связанных с повышенным системным и фолликулярным уровнем гомоцистеина [18]. Более того, возможно негативное влияние на метилирование ДНК и гистонов ооцита (и сперматозоида партнера) с отдаленными последствиями [19].

Учитывая высокую распространенность токсикоза на ранних сроках беременности, необходимо помнить о том, что пиридоксин уменьшает симптомы тошноты и в меньшей степени рвоты. Для плода же витамин В6 начинает играть важную роль начиная с 8-й недели беременности

Имеются данные о связи нехватки витаминов и минералов у матери и развитием расстройств аутистического спектра у ее потомства, хотя нет конкретных данных и рекомендаций на этот счет [20]. Крупное проспективное исследование популяции женщин в Норвегии показало снижение частоты данных расстройств у детей, рожденных от матерей, принимавших фолиевую кислоту в первом триместре беременности [21].

Учитывая крайне важную роль дефицита фолатов в репродукции, формировании здорового плода, профилактике гестационных осложнений, влияющих впоследствии на качество жизни женщины, Рабочая группа меж-

дународной федерации гинекологов и акушеров (FIGO) рекомендовала всем женщинам, планирующим беременность, дополнительный прием фолиевой кислоты на протяжении как минимум 30 дней до зачатия и всего I триместра беременности.

Витамин В6 (пиридоксин)

Является водорастворимым витамином, потребность в котором во время беременности возрастает на 30%. Витамин В6 активирует различные пути метаболизма аминокислот, включая синтез нейротрансмиттеров (серотонин, норадреналин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)), а также синтез гема, поскольку входит в состав гемоглобина [22]. Таким образом, витамин В6 регулирует процессы торможения в нервной системе, а значит, уменьшает раздражительность и агрессивность. Дефицит витамина В6 проявляется симптомами дисфункции нервной системы, такими как нервозность, депрессия, периферическая нейропатия и судороги, спазмами в мышцах ног, а также возможным развитием микроцитарной анемии [22, 23]. Пиридоксин способствует лучшему усвоению магния. Кроме того, этот витамин активизирует процесс усвоения белков и жиров.

Учитывая высокую распространенность токсикоза на ранних сроках беременности, необходимо помнить о том, что пиридоксин уменьшает симптомы тошноты и в меньшей степени рвоты [24].

Для плода же витамин В6 начинает играть важную роль начиная с 8-й недели беременности. Пиридоксин необходим во время формирования центральной нервной системы плода. Имелись данные о снижении частоты некоторых пороков развития плода (расщелина верхней губы и неба, врожденные пороки сердца) при дополнительном приеме витамина В6 во время беременности [25, 26]. Однако в недавнем крупном обзоре, посвященном витамину В6 во время беременности, эти данные не подтвердились. В то же время было показано, что прием этого микронутриента снижает риск развития кариеса у беременных [27]. Учитывая данные о взаимосвязи между преждевременными родами и воспалением периодонта, следует по-новому взглянуть на состояние ротовой полости у беременных.

Витамин В12 (цианобаламин)

Витамин В12 участвует в образовании эритроцитов, нервной регуляции и синтезе ДНК.

При применении витаминно-минеральных комплексов, содержащих витамин В12, отмечалось снижение частоты гипертензивных расстройств во время беременности. Особенно это важно в предупреждении риска развития преэклампсии. Сочетанный прием аспирина и микронутриентов с витамином В12 потенцировал этот эффект [28].

Витамин В12 играет большую роль в процессах овуляции, поэтому необходим для наступления беременности. Недостаток этого вещества может привести либо к отсутствию овуляции, либо к прекращению развития оплодотворенной яйцеклетки, что ведет к выкидышу на ранней

стадии беременности. Есть данные, что терапия витамином В12 во многих случаях увеличивает вероятность успешного зачатия.

Витамин В12 является важным участником метаболизма фолатов, поэтому при его недостатке также отмечается повышенный риск дефектов нервной трубки [29].

Как оказалось, недостаток фолиевой кислоты и витамина В12 закономерно приводит к увеличению уровня гомоцистеина, что имеет отдаленные последствия для интеллектуального развития детей: у них наблюдаются худшие показатели языковых навыков и визуально-пространственных представлений [30].

Витамин РР (никотинамид)

Никотинамид, водорастворимая форма витамина В3, участвует в более чем 200 ферментативных реакциях в организме, включая образование АТФ, поскольку является неотъемлемой частью никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) и НАДФ*Н. Особенно чувствительна к недостатку данного витамина кожа, что нашло свое отражение в применении никотинамида в лечении различных заболеваний кожи, включая пеллагру, атопический дерматит и немеланомный рак кожи. Более того, при приеме никотинамида отмечено уменьшение пигментации, количества морщин и снижение иммуносупрессии, вызванной воздействием ультрафиолетовых лучей [31]. Никотинамид также обладает нейропротективным и антиоксидантным действием [32].

Витамин Н (биотин, витамин В7)

Биотин способен производиться кишечной микрофлорой, но этого недостаточно для обеспечения потребности организма в витамине Н. В среднем дневная норма потребления биотина – 30–100 мкг. Суточная потребность в биотине у беременных и кормящих женщин увеличивается на 20 мкг. Потребность в биотине также возрастает при длительном лечении антибиотиками, которые подавляют кишечную микрофлору, продуцирующую биотин.

Биотин улучшает функциональное состояние нервной системы и желудочно-кишечного тракта, играет важную роль в углеводном обмене, участвуя в синтезе глюкокиназы и взаимодействуя с инсулином, что, в свою очередь, способствует утилизации глюкозы клетками. Также участвует в синтезе гликогенов, накапливаемых в печени и мышцах углеводов, и в глюконеогенезе, в котором 16 из 22 аминокислот являются субстратом для синтеза глюкозы. Кроме того, он участвует в метаболизме жирных кислот. В организме при нехватке биотина повышается уровень глюкозы и холестерина в крови. Незаменим во множестве метаболических реакций, в которых также участвуют фолиевая и пантотеновая кислоты и витамин В12.

Наиболее распространено применение биотина в косметологии. Витамин В7 содержит серу, которая играет важную роль в здоровье волос, ногтей и кожи. Явными признаками дефицита витамина Н являются выпадение волос, появление перхоти, излишне жирная или чрезмерно сухая кожа.

Фолиевая кислота, витамины группы В и цикл одноуглеродного метаболизма

Эпигенетика стала центральной темой биологических исследований, посвященных раннему развитию и различным заболеваниям. Эпигенетические изменения можно охарактеризовать как наследуемые изменения в экспрессии генов без изменения последовательности ДНК. В отличие от генетических изменений химические модификации ДНК и хроматина являются динамическими и наблюдаются в течение всей жизни человека. В то же время они подвержены точной и координированной регуляции на определенных этапах развития.

Факторы окружающей среды, такие как питание отца и матери, могут влиять на эпигенетическую регуляцию экспрессии генов, оказывая воздействие на эмбриогенез и дальнейшее развитие, что приводит к формированию предрасположенности к хроническим заболеваниям. Сформировалось даже направление исследований под названием «нутритивная эпигеномика».

Основные механизмы эпигенетики включают метилирование ДНК и гистонов, которые лежат в основе регуляции экспрессии генов и стабильности генома.

Цикл одноуглеродного метаболизма происходит в цитоплазме, митохондриях и ядре клетки. Его основная функция заключается в продукции и переносе одноуглеродных остатков для синтеза пуринов, тримидилата и реметилирования гомоцистеина.

Фолиевая кислота в виде полиглутаматов поступает в организм с пищей и затем гидролизуется до моноглутаматов, образуя 5-метил-тетрагидрофолат под воздействием фермента МТГФР. 5-метилтетрагидрофолат поступает в клетки организма и участвует в биологических процессах: циклах клеточной репликации и метилирования.

Цикл метилирования включает трансформацию аминокислоты метионин, поступающей в организм с продуктами животного происхождения (мясом, молоком и яйцами), в S-аденозилметионин и затем в гомоцистеин. S-аденозилметионин (SAM) – донор метила для всех клеточных метилтрансфераз, метилирующих различные субстраты (дезоксирибонуклеиновая кислота, РНК и гистоны). После отдачи метильной группы SAM конвертируется в S-аденозил гомоцистеин, SAH, который в последующем гидролизуется до гомоцистеина.

SAM является сильным ингибитором МТГФР и направляет цикл в сторону синтеза ДНК. Таким образом, низкая концентрация SAM приводит к реметилированию гомоцистеина до метионина, а затем к образованию SAM.

Часть гомоцистеина метаболизируется при участии V_6 -зависимого фермента цистатионинсинтазы и выводится почками, а часть повторно метилируется и превращается в метионин, что ведет к возобновлению клеточного цикла метилирования. Метилирование гомоцистеина происходит за счет метильных групп поступившего в клетки моноглутамата 5-метилтетрагидрофолата, которые транспортируются с помощью В12-зависимого фермента метионинсинтазы. Таким образом, фолаты обеспечивают постоянное снабжение метильными группами циклы метилирования.

После участия в цикле метилирования 5-метилтетрагидрофолат вновь превращается в полиглутаматы фолиевой кислоты. Полиглутаматы участвуют в другом, не менее важном процессе обмена веществ: обеспечивают цикл синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты и клеточную репликацию.

Избыток накапливающегося в организме гомоцистеина под воздействием фолиевой кислоты и цианокобаламина (витамина В12) подвергается обратному метилированию с образованием метионина или под воздействием пиридоксина (витамина В6) необратимо превращается в следующие продукты обмена – цистеин и глутатион.

Реметилирование гомоцистеина до метионина осуществляется двумя путями: фолатзависимым и бетаинзависимым. В фолатзависимом пути в качестве донора метильной группы, необходимой для превращения гомоцистеина в метионин, используется 5-метилтетрагидрофолат-активная форма фолиевой кислоты. Катализирует данную реакцию фермент метионинсинтаза, а коферментом при этом выступает витамин В12 [33–35]. Для превращения избытка гомоцистеина в метионин необходимы высокие концентрации активной формы фолиевой кислоты (5-метилтетрагидрофолата). Основным ферментом, обеспечивающим превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, – 5,10-МТГФР. Снижение активности этого фермента – одна из основных причин накопления гомоцистеина в организме. Для превращения гомоцистеина в цистеин путем реакции транссульфирования необходим фермент цистатионинсинтаза, кофактором которого служит витамин В6 (пиридоксальфосфат). В качестве основных источников указанных витаминов-кофакторов выступают пищевые продукты [36–38].

Гомоцистеин – метаболит, оказывающий одновременно атеросклеротическое и тромбоваскулярное действие. Он накапливается внутри клеток в повышенных количествах и поступает во внеклеточное пространство, а затем в кровь. Развивается гипергомоцистеинемия. Повышенные концентрации гомоцистеина цитотоксичны, и основным местом повреждающего действия бывает внутренняя стенка артерий – интима, покрытая эндотелием. Гомоцистеин повреждает стенки сосудов, образуются разрывы эндотелия. На поврежденную поверхность осаждаются холестерин и кальций, образуя атеросклеротическую бляшку, что способствует повышенному тромбообразованию. Присутствие гомоцистеина в крови в современной мировой литературе называют не иначе как независимым фактором риска тромбоваскулярной болезни, если уровень циркулирующего в крови гомоцистеина превышает 8–10 мкмоль/л [39–41]. Процесс имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатым тонким механизмом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией, который объективно нарушается, в т. ч. и при патологическом повышении прокоагулянтных свойств крови – при тенденции к тромбообразованию. Нарушение плацентарной функции при этом возникает в результате микротромбозов в межвор-

синчатом пространстве и сосудах плаценты и сопутствующего тромбофилии дисбаланса между тромбоксаном А₂ и простаглицлином, приводящим к спазму спиральных артерий и резкому повышению резистентности сосудистого русла матки.

Гипергомоцистеинемия может быть одной из причин развития генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, приводящей к привычной потере беременности, преэклампсии различной степени тяжести, хронической плацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода, задержки роста плода, отслойки плаценты и др. [42, 43]. Нередко тяжелое состояние беременной или дистресс плода приводят к досрочному родоразрешению.

Таким образом, гипергомоцистеинемия на поздних сроках беременности сопровождается высокой частотой перинатальной заболеваемости и смертности.

В связи со свободным переходом гомоцистеина через плаценту избыточное содержание гомоцистеина может обладать также тератогенным действием, привести к формированию анэнцефалии и spina bifida (развитие серьезных неврологических нарушений, приводящих к пожизненной инвалидности и преждевременной смерти).

По последним данным, прием витамина С отдельно или в составе витаминно-минеральных комплексов во время беременности снижает риск отслойки плаценты, преждевременного разрыва околоплодных оболочек, а также ассоциирован с увеличением гестационного срока во время родоразрешения

Концентрация фолатов в плазме и эритроцитах закономерно снижается, начиная с 18-й нед. гестации до 8-й нед. послеродового периода, параллельно отмечается такое же равномерное увеличение концентрации гомоцистеина [44].

При недостаточной активности МТГФР (генетически детерминированная гипергомоцистеинемия) отмечается неполноценный процесс трансформации фолиевой кислоты в активную форму 5-метилтетрагидрофолата. С этим связано фолатдефицитное состояние, приводящее к повышению уровня гомоцистеина, несмотря на прием фолиевой кислоты в стандартных дозах (400 мг/сут).

Метафолин – биологически активная форма, всасывается в кровь без участия ферментативных систем кишечника, в т. ч. фермента МТГФР. Метафолин непосредственно захватывается клетками и используется в обменных процессах – репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты и циклах метилирования. Применение активной формы фолатов в виде 5-метилтетрагидрофолата (метафолин) позволяет корректировать сниженную, генетически обусловленную ферментативную активность.

Дефицит фолатов может усугубить развитие анемии, поскольку для нормального эритропоэза необходимо

достаточное количество фолатов, витамина В12 и железа. Дефицит фолатов и/или витамина В12 приводит к нарушению деления кровяных клеток, что сопровождается развитием анемии. При мутации/полиморфизме генов ферментов фолатного цикла (МТГФР, метионинсинтазы, метионинсинтазы-редуктазы) прием синтетической фолиевой кислоты малоэффективен и зачастую микширует недостаточность витамина В12, с которой связана деятельность фермента метионинсинтазы, ответственного за перенос метильной группы фолатов в циклы метилирования. Наиболее серьезным последствием этого бывает повреждение метилирования миелина – белка, обеспечивающего проводимость нервных импульсов. Синтетические фолаты приводят к восстановлению нормального гемопоза и лечению анемии, но восстановление процессов метилирования не происходит. В результате происходят необратимое разрушение миелина и быстрое прогрессирование неврологической симптоматики: от депрессии к когнитивным расстройствам и болезни Альцгеймера.

Активность ферментов, участвующих в метилировании и деметилировании генома во время эпигенетического импринтинга, зависит от поступления и доступности фолатов, что подчеркивает значимость роли диеты матери в эпигенетическом программировании развития плода [45]. Полиморфизм генов, кодирующих ферменты фолатного цикла, ассоциирован с нарушением клеточного метаболизма и стабильности генома. Полиморфизмы МТГФР С677Т и А1298С, два наиболее изученных варианта гена, связаны с аутизмом, лейкемией и колоректальным раком [46].

Метионинсинтаза редуктаза, MTRR, участвует в реметилировании гомоцистеина до метионина. Аллель *MTRR* 66G ассоциирован с повышенным риском дефекта нервной трубки при недостаточном потреблении витамина В12 [46].

Витамины группы В, являясь коэнзимами во множестве клеточных реакций, играют важную роль в функционировании митохондрий. Тиамин (витамин В1) участвует в цикле трикарбоновых кислот, рибофлавин (витамин В2) – в дыхательной цепи. НАД⁺Н, синтезированный из витамина В3, необходим в цикле окислительного фосфорилирования. Пантотеновая кислота (витамин В5) и биотин (витамин В7) обеспечивают метаболизм глюкозы и окисление жирных кислот [47].

Витамин С (аскорбиновая кислота)

Витамин С считается одним из самых мощных антиоксидантов. Он участвует в регуляции восстановительных процессов, ускоряет обмен и усвоение фолиевой кислоты и железа, способствует укреплению иммунитета, обладает противовоспалительным, антиагрегантным и ангиопротекторным действием.

Стоит напомнить, что витамины С и Е участвуют в биосинтезе белков соединительной ткани, а именно коллагена и эластина – опорных компонентов хрящей, костей, стенок сосудов. Следовательно, витамин С препятствует возникновению растяжек на коже и варикозного расши-

рения вен – проблем, связанных с неполноценностью или недостатком коллагена.

По последним данным, прием витамина С отдельно или в составе витаминно-минеральных комплексов во время беременности снижает риск отслойки плаценты, преждевременного разрыва околоплодных оболочек, а также ассоциирован с увеличением гестационного срока во время родоразрешения [48]. Эти результаты отчасти, вероятно, связаны с ангиопротекторным действием витамина С, что выражается в предотвращении ломкости сосудов и укреплении сосудистой стенки.

Витамин Е (токоферол)

Витамин Е является жирорастворимым витамином, наиболее активной формой которого является альфа-токоферол. Он обладает во многом схожими свойствами с витамином С.

Антиоксидантное действие витамина Е защищает ткани и клетки от свободнорадикального окисления. Так, была показана его роль в профилактике атеросклероза. Кроме того витамин Е обладает противовоспалительным действием, вероятно, за счет которого отмечено снижение частоты бронхиальной астмы у потомства [49, 50].

Как и витамин С, токоферол участвует в синтезе коллагена и эластина, способствуя сохранению эластичности и упругости кожи. К тому же витамин Е обладает иммуномодулирующим действием.

Токоферол является не только антиоксидантом, но и антигипоксантом, что объясняется его способностью стабилизировать митохондриальную мембрану и экономить потребление кислорода клетками. Следует отметить, что из всех клеточных органелл митохондрии наиболее чувствительны к повреждению, т. к. в них содержится больше всего легко окисляющихся ненасыщенных липидов. Вследствие мембраностабилизирующего эффекта витамина Е в митохондриях увеличивается сопряженность окислительного фосфорилирования, образование АТФ и креатинфосфата. Важно также отметить, что витамин Е контролирует биосинтез убихинона – компонента дыхательной цепи и главного антиоксиданта митохондрий.

Дефицит витамина Е особенно опасен для доношенных детей. Нехватка этого вещества вызывает у них нарушения зрения и сопровождается гемолитической анемией. Риск возникновения этих заболеваний у доношенных детей при дефиците витамина Е также достаточно велик.

Витамин Е способствует васкуляризации плаценты предположительно за счет стимулирующего влияния на синтез ангиогенных факторов, таких как VEGF [51].

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

Железо

Железо входит в состав гемоглобина, белка-переносчика кислорода в тканях. Во время беременности за счет увеличения объема циркулирующей крови развивается физиологическая гемодилюция, вследствие чего увеличивается число эритроцитов, что требует большего количе-

ства железа. Поэтому важно поддерживать должный уровень гемоглобина в организме будущей мамы.

Более 20 лет назад было отмечено, что у женщин, не принимающих железосодержащие препараты во время беременности, особенно в третьем триместре, вероятность развития анемии составляет 21 против 10% среди женщин, принимающих железо [52]. Как известно, анемия является фактором риска неблагоприятных исходов для матери (например, преэклампсия, повышение смертности), плода (маловесность при рождении, недоношенность) и потомства (метаболический синдром и даже шизофрения) [53–55].

Существует отрицательная взаимосвязь между уровнем железа и размером плаценты. Зрелая плацента способна адаптироваться к поступлению микронутриентов в организм матери как и к потребностям в них плода. Основным механизмом является изменение площади поверхности плаценты, толщины барьера между материнской и плодовой циркуляцией, числа и типа транспортеров нутриентов, скорости кровотока, метаболизма, синтеза гормонов [56, 57]. Было обнаружено, что при сниженном поступлении витаминов и минералов увеличивается экспрессия генов нутриент-специфичных транспортеров для некоторых нутриентов, переносимых против градиента концентрации (фолиевая кислота, железо, цинк) [57–60]. Вероятно, наиболее ярким примером является апрегуляция генов плацентарных рецепторов трансферрина и транспортера металлов-1 в зависимости от степени насыщенности организма железом [57, 60].

Как уже было отмечено, существует положительная корреляция между приемом железа на ранних сроках беременности и массой при рождении [53]. Недавнее исследование, проведенное в Великобритании, показало, что уровень ферритина менее 15 мкг/л в сроке 12 нед. гестации является наиболее значимым предиктором рождения детей, малых к сроку гестации (отмечено увеличение риска в 2 раза). Более того, увеличение уровня гемоглобина на каждые 10 г/л в первой половине беременности снижало риск рождения таких детей на 30%, а уровень гемоглобина менее 110 г/л увеличивал этот же риск в 3 раза [61].

Стресс матери или плода, вызванный гипоксией или недостаточным уровнем железа, может привести к выбросу плацентарного кортикотропин-рилизинг-гормона, в результате чего нарушается метаболизм макронутриентов [62]. Недостаточное количество железа в организме ребенка ассоциировано с повышенной частотой детской смертности, худшими показателями интеллектуального развития и способностью к обучению [63].

Нехватка железа во время беременности является фактором риска атонических маточных кровотечений.

При хорошо сбалансированной диете из расчета 2 500 ккал/сут за день в организм поступает около 15 мг железа, однако этот минерал имеет свою особенность: усваивается не более 10% от принятой дозы. Поэтому при дневной норме для беременных 3 мг общее поступление железа в организм должно быть не меньше 30 мг, включая то, что содержится в пище.

Важно помнить о влиянии железа на усвоение других витаминов и минералов. Так, витамин С улучшает усвоимость железа, поэтому во многих таблетках они представлены вместе. С другой стороны, цинк, кальций и медь конкурируют с железом в кишечнике за всасывание, поэтому принимать их вместе не стоит. Более того, мясо, рыба и птица способствуют всасыванию негемового железа.

Йод

Йод – необходимый микроэлемент для нормальной работы щитовидной железы матери, а после 18 нед. – и плода. Гормоны щитовидной железы, в состав которых входит йод, отвечают за обмен веществ и рост малыша. Во время беременности потребность в йоде возрастает более чем на 50%. Основные причины указанных изменений включают усиление почечного клиренса, повышенное потребление йода для синтеза гормонов щитовидной железы, накопление йода в плаценте (15–30 мкг за всю беременность) и в организме плода (100–300 мкг, в основном в щитовидной железе), постепенное увеличение уровня связанного T_4 и T_3 на 50%. Поскольку Российская Федерация относится к странам с йод-дефицитом, принимать его нужно обязательно. Согласно последним рекомендациям ВОЗ, суточная потребность в йоде составляет 300 мкг/сут.

Дефицит йода во время беременности может привести к задержке развития, выкидышу или врожденному кретинизму у ребенка, а у матери могут произойти изменения в щитовидной железе (зоб).

Выраженный дефицит йода приводит к врожденному гипотиреозу и необратимому повреждению мозга у потомства, вплоть до кретинизма [64]. Последствия йод-дефицита зависят от дебюта и степени тяжести гипотиреоза. Стоит отметить, что поступление должного количества этого микроэлемента до наступления или на ранних сроках беременности исключает возможность развития кретинизма у плода, увеличивает массу при рождении, снижает риск перинатальной и младенческой смертности, а также улучшает показатели развития детей на 10–20% [65].

Однако стоит помнить, что чрезмерное потребление йода приводит к повышению концентрации ТТГ и антител к тиреопероксидазе и к щитовидной железе, особенно у молодых женщин [66].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

В связи с тем, что потребление полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) во время беременности повышает их уровень в крови женщины и ее ребенка (выделяясь с молоком матери), важно назначать беременным витаминно-минеральные комплексы, содержащие омега-3 жирные кислоты [67].

Уже давно доказана роль омега-3 ПНЖК в профилактике тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний за счет ангиопротективного, противовоспалительного и антиагрегантного действия [68]. Появляется все больше данных, доказывающих протективное действие ПНЖК. Так, недавно был показан иной механизм их действия,

закрывающийся в уменьшении выраженности оксидативного стресса как у матери, так и у новорожденного [69].

Омега-3 ПНЖК играют важную роль в формировании и функционировании головного мозга, влияя на проницаемость мембран, нейротрансмиссию и экспрессию генов [70]. В последнее время все чаще говорится о взаимосвязи между пренатальной концентрацией омега-3 ПНЖК и умственными способностями детей, выражающейся в более высоких показателях интеллектуального развития [71]. Более того, недавно была обнаружена связь между снижением соотношения омега-3 к омега-6 ПНЖК и повышением частоты расстройств аутистического спектра у потомства [72], а также худшими показателями социально-коммуникационного развития у детей [73].

Среди множества омега-3 кислот, играющих важную роль в строении и функционировании сетчатки, именно докозагексаеновой кислоте (ДГК) отводится определяющая роль. ДГК составляет основную структурную часть фоторецептора сетчатки, включая в себя более 50% фосфолипидов двуслойной мембраны сетчатки. Таким образом, в клетках сетчатки концентрация ДГК наибольшая и от нее зависит ферментативная активность мембраны фоторецепторов и их функция. ДГК важна для дифференцировки фоторецепторов и активности родопсина, пигмента, необходимого для передачи фотосигналов на фоторецепторы. Более того, было показано, что ДГК влияет на функционирование нейронов, встраиваясь в мембрану клеток серого и белого вещества, которые являются первичной зрительной корой и высшим аналитическим центром. Ученые детально изучили роль ДГК в функционировании зрительных центров, оптического тракта и зрительного нерва. Оказалось, что прием ДГК матерью во время беременности и в период лактации повышал точность зрения у детей [74].

Помимо очевидного влияния на зрительные способности, ДГК также задействована в механизме фетального программирования заболеваний взрослого возраста, поскольку является участником цикла одноуглеродного метаболизма [75].

Принимая во внимание частоту послеродовой депрессии, стоит отметить положительное влияние омега-3 ПНЖК на симптомы депрессивных расстройств [76]. Как это ни удивительно, но многие психиатрические заболевания имеют схожие патогенетические механизмы с сердечно-сосудистыми заболеваниями: эндотелиальную дисфункцию, повышение уровня гомоцистеина, усиленную продукцию провоспалительных цитокинов [77]. Кроме того, предполагают, что действие омега-3 ПНЖК может также опосредоваться за счет участия в нейрогенезе и пластичности мозга [78].

РОЛЬ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Таким образом, учитывая накапливающуюся базу доказательных данных, назначение витаминно-минеральных комплексов беременным женщинам или женщи-

нам, планирующим беременность, является необходимой мерой для создания оптимальных условий для нормального развития беременности и плода.

Витаминно-минеральные комплексы Фемибион Наталкер 1 и 2 (Фемибион 1 и 2) уникальны по своему составу и направлены на поддержание необходимых концентраций микронутриентов для создания благоприятного фона для развития беременности.

Фемибион 1 применяется при планировании и в течение первых 12 нед. беременности. В его состав входит 9 микронутриентов, а в качестве одного из вспомогательных веществ используется оксид железа. Фемибион 2 принимают с 13-й недели беременности и до конца периода лактации.

Состав Фемибиона тщательно подобран согласно основам взаимодействия между витаминами и минералами для лучшего усвоения и тех и других.

Дефицит витамина Е особенно опасен для недоношенных детей. Нехватка этого вещества вызывает у них нарушения зрения и сопровождается гемолитической анемией

В препаратах Фемибион Наталкер 1 и 2 содержатся витамины группы В, С, Е, РР, йод и фолаты. В Фемибион Наталкер 2 также содержится 200 мг ω-3-докозагексаеновой жирной кислоты, защищенной от окисления дополнительным количеством витамина Е. Фемибион, в состав которого входят все витамины группы В, способствует не только восстановлению цикла синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты и лечению анемии, но и цикла метилирования, что улучшает неврологический статус женщины и плода.

Важно отметить, что Фемибион Наталкер, помимо синтетической фолиевой кислоты, также включает уже активную форму фолиевой кислоты – 5-метилтетрагидрофолат, которая позволяет обеспечить достаточную дотацию фолатов независимо от активности ферментных систем. У женщин с генетическим полиморфизмом фермента МТГФР дополнительный прием фолатов проводится не только на прегравидарном этапе и в I триместре, но и на протяжении всей беременности, а также до полугодия послеродового периода.

Для накопления клетками минимально достаточного количества фолатов, обеспечивающего профилактику осложнений беременности и пороков развития у плода, требуется 3–4 мес. Поэтому именно этот срок необходим для проведения предгестационной подготовки и приема фолиевой кислоты обоими супругами. Дополнительный прием фолатов до и после зачатия достоверно снижает риск преждевременных родов и частоту рождения детей с низкой массой тела, причем в прямой зависимости от длительности приема до наступления беременности. У женщин, дополнительно принимающих фолиевую кислоту более года до наступления беременности, риск преждевременных родов и рождения ребенка с низкой массой тела снижается на 60–70% по сравнению с 30–50% при

приеме фолатов менее года до зачатия. В популяционном исследовании, проведенном в Великобритании, охватившем около 110 000 беременных, убедительно показано, что только стартовая терапия фолатами в прегравидарном периоде позитивно влияет на течение и исход беременности, тогда как начало приема фолатов после наступления беременности такого эффекта не имеет.

В связи с высокой распространенностью гиповитаминозов и недостатка минералов в российской популяции для обеспечения потребности организма матери и плода в микронутриентах необходимо назначение оптимального по своему составу витаминно-минерального комплекса Фемибион.

ВИТАМИНЫ В ОСОБЫХ СЛУЧАЯХ

Рвота беременных. При частой рвоте и снижении аппетита значительно страдает питание беременной женщины. В таких случаях особенно важно обеспечить дотацию необходимых микронутриентов, тем более что явления раннего токсикоза может облегчить прием витамина B6.

Хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. Резекция желудка, толстой или тон-

кой кишки. Для адекватного поступления витаминов и минералов в организм матери важно состояние желудочно-кишечного тракта. При воспалительных изменениях нарушается абсорбция питательных веществ, а резекция любого участка желудочно-кишечного тракта ведет к уменьшению площади всасывания, что в итоге сказывается на здоровье женщины и плода.

Многоплодная беременность. Энергетические затраты и потребность в микронутриентах организма женщины возрастают. Для поддержания энергетического баланса и нормального развития беременности женщинам с многоплодной беременностью особенно рекомендован прием витаминно-минеральных комплексов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение сбалансированных витаминно-минеральных комплексов, к которым относится Фемибион Наталкер 1 и 2, не только обеспечивает формирование здорового плода, но и минимизирует риски осложнений беременности, а также эпигенетического импринтинга на будущие поколения. А это – залог здорового генофонда нации.



ЛИТЕРАТУРА

- Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nut*, 2001, 4(2B): 611-24.
- Geraghty AA, Lindsay KL, Alberdi G et al. Nutrition During Pregnancy Impacts Offspring's Epigenetic Status-Evidence from Human and Animal Studies. *Metab Insights*, 2015, 8(Suppl 1): 41-47.
- McKay JA, Mathers JC. Diet induced epigenetic changes and their implications for health. *Acta Physiol (Oxf)*, 2011, 202(2): 103-18.
- Gernand AD, Schulze KJ, Stewart CP et al. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(5): 274-89.
- Pannia E, Cho CE, Kubant R et al. Role of maternal vitamins in programming health and chronic disease. *Nutr Rev*, 2016, 74(3): 166-80.
- Rautiainen S, Manson JE, Lichtenstein AH, Sesso HD. Dietary supplements and disease prevention – a global overview. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(7): 407-20.
- Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции. *Гинекология*, 2014, 16(4). / Kuznetsova I.V., Kononov V.A. Folic acid and its role in female reproduction. *Gynecology*, 2014, 16(4).
- Gernand AD, Schulze KJ, Stewart CP et al. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(5): 274-89.
- Громова О.А., Трошин И.Ю. Применение фолиевой кислоты в акушерстве и гинекологии. ПСЦ ЮНЕСКО, 2009, Москва. / Gromova O.A., Troshin I.Y. Application of folic acid in obstetrics and gynecology. RCC UNESCO, 2009, Moscow.
- Molloy AM, Kirke PN, Brody LC et al. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food nutrition bulletin*, 2008, 29 (Suppl.2): 101-11.
- Wolski H, Kocięcka M, Mrozikiewicz AE et al. Coexistence of the 677C>T and 1298A>C MTHFR polymorphisms and its significance in the population of Polish women. *Ginek Pol*, 2015, 86(10): 742-7.
- Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 5.
- Gaskins AJ, Afeiche MC, Wright DL et al. Dietary folate and reproductive success among women undergoing assisted reproduction. *Obstet Gynecol*, 2014, 124: 801-9.
- Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R et al. Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *Obstet Gynecol*, 2014, 124: 23-31.
- Czeizel AE, Vereczkey A, Szabo I. Folic acid in pregnant women associated with reduced prevalence of severe congenital heart defects in their children: a national population-based case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015, 193: 34-9.
- Rampersaud G, Kauwell G, Hutson AD et al. Genomic DNA methylation decreases in response to moderate folate depletion in elderly women. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72: 998-1003.
- Anderson O, Sant K, Dolinoy D. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism, and DNA methylation. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(8): 853-859.
- Steegers-Theunissen RP, Twigt J, Pestinger V & Sinclair KD. The periconceptional period, reproduction and long-term health of offspring: the importance of one-carbon metabolism. *Hum. Reprod. Update*, 2013, 19: 640-655.
- Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Natl Acad. Sci.*, 2007, 104: 19351-19356.
- Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int. J. Epidemiol*, 2014, 43(2): 443-64.
- Suren P, Roth C, Bresnahan M et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA*, 2013, 309: 570-577.
- Chaney SG. Chapter 27: Principles of nutrition II: Micronutrients. Section 27.6: Energy releasing water soluble vitamins. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, 2002, 5th Edition: 1148-53.
- Pietrzik Bailey, Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol*, 2010, 8(49): 535-548.
- Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 9.

25. Krapels IP, van Rooij IA, Ocke MC. et al. Maternal dietary B vitamin intake, other than folate, and the association with orofacial cleft in the offspring. *European Journal of Nutrition*, 2004, 43(1): 7-14.
26. Czeizel AE, Puho E, Banhidy F, Acs N. Oral pyridoxine during pregnancy: potential protective effect for cardiovascular malformations. *Drugs*, 2004, 5(5): 259-69.
27. Salam RA, Zuberi NF, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 6.
28. Browne JL, Klipstein-Grobusch K, Franx A, Grobbee DE. Prevention of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Novel Application of the Polypill Concept. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(6): 59.
29. Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food nutrition bulletin*, 2008, 29(Suppl.2): 126-31.
30. Ars CL, Nijls IM, Marroun HE et al. Prenatal folate, homocysteine and vitamin B12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: the Generation R Study. *Br J Nutr*, 2016: 1-9.
31. Kim NH, Kirsner RS. Nicotinamide in Dermatology. *Expert Rev Dermatol*, 2010, 5: 23-9.
32. Williams A, Ramsden D. Nicotinamide: a double edged sword. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005, 11: 413-20.
33. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem*, 1990, 1: 228-37.
34. Мандоева С.С., Суханова Г.А., Подзолкова Н.М. и соавт. Влияние гипергомоцистеинемии на репродуктивные потери и ее коррекция во время беременности. *Гематология и трансфузиология*, 2009, 6: 34-37. / Mandoeva S.S., Sukhanova G.A., Podzolkova N.M. et al. Hyperhomocysteinemia effect on reproductive losses and its correction during pregnancy. *Hematology and transfusiology*, 2009, 6: 34-37.
35. Титов В.Н. Биохимические маркеры эндотелия и его роль в единении функционально разных пулов межклеточной среды и пула внутрисосудистой жидкости. *Клиническая лабораторная диагностика*, 2007, 4: 6-15. / Titov V.N. Biochemical endothelium markers and its role in union of functionally different pools of intercellular medium and intravascular fluid pool. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 2007, 4: 6-15.
36. Озолина Л.А., Ефимов В.С., Абдулраб А.С. и соавт. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2003, 4: 26-29. Ozolina L.A., Efimov V.S., Abdulrab A.S. et al. *Russian Herald of Obstetrician-Gynecologist*. 2003, 4: 26-29.
37. McNulty H, Pentieva K, Hoey L et al. Nutrition throughout life: folate. *Int J Vitam Nutr Res*, 2012, 5(82): 348-54.
38. Jacob Selhub J, Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH. Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(2): 702-706.
39. Ефимов В.С. Али Цакалов. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза. *Лабораторная медицина*, 1999, 2: 44-47. / Efimov V.S., Ali Tsakalov. Homocysteinemia in pathogenesis of thrombovascular disease and atherosclerosis. *Laboratory Medicine*, 1999, 2: 44-47.
40. Кашежева А.З., Ефимов В.С. Лекарственное происхождение гипергомоцистеинемии. *Тромбоз гемостаз и реология*, 2001, 1(5): 14-18. / Kazhesheva A.Z., Efimov V.S. Pharmaceutical hyperhomocysteinemia origin. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*, 2001, 1(5): 14-18.
41. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of trans-sulfuration. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 2001: 2007-2056.
42. Merphy MM, Fernandez-Ballart JD. Homocysteine in pregnancy. *Clin. Chem.*, 2011, 9(60): 741-745.
43. Hogeveen M, Blom HJ, den Heijer M. Maternal homocysteine and small for gestational age offspring: systematic review and meta-analysis. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 2012, 1(95): 130-136.
44. Milman N, Byg KE, Hvas AM et al. Erythrocyte folate, plasma folate and plasma homocysteine during normal pregnancy and postpartum: a longitudinal study comprising 404 Danish women. *Eur J Haematol*, 2006, 76: 200-5.
45. van Engeland M, Weijnenberg MP, Roemen M et al. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Cancer Res*, 2003, 63: 3133-3137.
46. Ouyang S, Li Y, Liu Z et al. Association between MTR A2756G and MTRR A66G polymorphisms and maternal risk for neural tube defects: a meta-analysis. *Gene*, 2013, 515(2): 308-12.
47. Depeint F, Bruce WR, Shangari N et al. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem Biol Interact*, 2006, 163(1-2): 94-112.
48. Rumbold A, Ota E, Nagata C и соавт. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 9.
49. Allan KM, Prabhu N, Craig LC et al. Maternal vitamin D and E intakes during pregnancy are associated with asthma in children. *The European respiratory journal*, 2015, 45: 1027-36.
50. Lodge CJ, Dharmage SC. Breastfeeding and perinatal exposure, and the risk of asthma and allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016, 16(3): 231-6.
51. Zingg JM, Meydani M, Azzi A. α -tocopheryl phosphate – an activated form of vitamin E important for angiogenesis and vasculogenesis? *Biofactors*, 2012, 38: 24-33.
52. Milman N, Agger AO, Nielsen OJ. Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women. *Dan Med Bull*, 1991.
53. Alwan NA, Greenwood DC, Simpson NA et al. Dietary iron intake during early pregnancy and birth outcomes in a cohort of British women. *Hum Reprod*, 2011, 26: 911-19.
54. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81: 1218-22.
55. Insel BJ, Schaefer CA, McKeague IW et al. Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65: 1136-44.
56. Fowden AL, Moore T. Maternal-fetal resource allocation: co-operation and conflict. *Placenta*, 2012, 33(Suppl. 2): 11-15.
57. Sandovici I, Hoelle K, Angiolini E, Constancia M. Placental adaptations to the maternal-fetal environment: implications for fetal growth and developmental programming. *Reprod. Biomed. Online*, 2012, 25: 68-89.
58. Antony AC. In utero physiology: role of folic acid in nutrient delivery and fetal development. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, 85: 598-603.
59. Donangelo CM, King JC. Maternal zinc intakes and homeostatic adjustments during pregnancy and lactation. *Nutrients*, 2012, 4: 782-798.
60. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr. Rev.*, 2013, 71: 35-51.
61. Zijp IM, Korver O, Tijburg LB. Effect of tea and other dietary factors on iron absorption. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2000, 40: 371-98.
62. Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and pre-term birth. *J. Nutr.*, 2001, 131: 581-589.
63. De-Regil LM, Jefferds ME, Sylvetsky AC, Dowswell T. Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011, 12.
64. Andersson M. Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem. World Health Organization [online], 2007.
65. Zimmermann MB. The Importance of Adequate Iodine during Pregnancy and Infancy. *World Rev Nutr Diet*, 2016, 115: 118-24.
66. Pedersen IB, Knudsen N, Carle A et al. A cautious iodization pro- gramme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clin Endocrinol*, 2011, 75: 120-126.
67. Krauss-Etschmann S, Shadid R, Campoy C et al. Nutrition and Health Lifestyle (NUHEAL) Study Group. Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(5): 1392-1400.
68. Kotwal S, Jun M, Sullivan D et al. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5: 808-818.
69. Kajjarabille N, Hurtado JA, Peña-Quintana L. Omega-3 LCPUFA supplement: a nutritional strategy to prevent maternal and neonatal oxidative stress. *Matern Child Nutr*, 2016.
70. Lauritzen L, Hansen HS, Jørgensen MH et al. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res*, 2001, 40(1-2): 1-94.
71. Steer CD, Lattka E, Koletzko B et al. Maternal fatty acids in pregnancy, FADS polymorphisms, and child intelligence quotient at 8 y of age. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(6): 1575-1582.
72. Steenweg-de Graaff J, Tiemeier H, Ghassabian A et al. Maternal Fatty Acid Status During Pregnancy and Child Autistic Traits The Generation R Study. *American Journal of Epidemiology Advance Access*, 2016.
73. Strain JJ, Yeates AJ, van Wijngaarden E et al. Prenatal exposure to methyl mercury from fish consumption and polyunsaturated fatty acids: associations with child development at 20 mo of age in an observational study in the Republic of Seychelles. *Am J Clin Nutr*, 2015, 101(3): 530-537.
74. Qawasmi A, Landeros-Weisenberger A, Bloch MH. Meta-analysis of LCPUFA Supplementation of Infant Formula and Visual Acuity. *Pediatrics*, 2013, 131(1): 262-272.
75. Wadhvani NS, Pisal HR, Mehendale SS et al. A prospective study of maternal fatty acids, micronutrients and homocysteine and their association with birth outcome. *Matern Child Nutr*, 2015, 11(4): 559-73.
76. Grosso G, Pajak A, Marventano S и соавт. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta- et al соавт. Hopelessness, depression, and early markers of endothelial dysfunction in U.S. adults. *Psychosom Med*, 2010, 72: 613-619.
78. Bourre JM. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *J Nutr Health Aging*, 2004, 8: 163-174.

Витамины и минералы: значимость приема во время беременности

Т.Н.Сокур[✉], Н.В.Дубровина

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России.
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

В статье освещены вопросы обеспеченности беременных женщин и кормящих матерей витаминами и минералами, их влияние на качество жизни и здоровье новорожденных. А также отражены современные взгляды на проблему применения в нашей стране витаминно-минеральных комплексов у беременных женщин и кормящих матерей.

Ключевые слова: беременность, лактация, витамины, макро- и микроэлементы, полиненасыщенные жирные кислоты.

[✉]sokur@bk.ru

Для цитирования: Сокур Т.Н., Дубровина Н.В. Витамины и минералы: значимость приема во время беременности. Гинекология. 2015; 17 (6): 27–31.

Vitamins and minerals: importance of use during pregnancy

T.N.Sokur[✉], N.V.Dubrovina

V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The article highlights the issues of security of pregnant women and nursing mothers in using vitamins and minerals, and their impact on quality of life and health of the newborn. It also reflects modern views on the problem in our country concerning the use of vitamin and mineral complexes for pregnant women and nursing mothers.

Key words: pregnancy, lactation, vitamins, macro- and microelements, polyunsaturated fatty acids.

[✉]sokur@bk.ru

For citation: Sokur T.N., Dubrovina N.V. Vitamins and minerals: importance of use during pregnancy. Gynecology. 2015; 17 (6): 27–31.

Недостаточная обеспеченность организма витаминами, микро- и макроэлементами – общая проблема всех цивилизованных стран. Во время беременности организм матери является единственным источником витаминов и других пищевых веществ, необходимых для плода [1–4]. При беременности обмен минеральных веществ и витаминов значительно усложняется, так как возникает новая система – фетоплацентарный комплекс. И каждая часть этой системы: внутриутробный плод, плацента, околоплодные оболочки и воды – принимает активное участие в этом процессе.

Проблемы

Исследования последних лет, проведенные в Институте питания, показали, что нехватка витаминов группы В является у 20–100% беременных, дефицит аскорбиновой кислоты – у 13–64%, фолиевой кислоты – у 70%, а недостаточность каротиноидов – у 25–94%, при относительно хорошей обеспеченности витаминами А и Е. У 70–80% обследованных наблюдается сочетанный дефицит трех витаминов и более, т.е. полигиповитаминозное состояние [5]. Наиболее часто отмечается дефицит таких витаминов, как А, D, В₁, В₆, фолиевая кислота и биотин, а также микроэлементов: железа, йода, кальция, цинка, хрома.

В период беременности и лактации женщине особенно необходимы витамины и микроэлементы. В это время не только ускоряются функции эндокринных желез, но и повышаются потери полезных веществ. Поэтому и потребность в витаминах и микроэлементах увеличивается в разы [6].

Не менее важно и будущему малышу обеспечить достаточное получение витаминов и минеральных веществ. Витаминная недостаточность у новорожденных является следствием субнормальной обеспеченности витаминами организма матери, причинами которой являются нарушения в питании беременных женщин и кормящих матерей. Отсутствие дополнительной поддержки таких женщин витаминно-минеральными комплексами (ВМК) приводит к снижению микронутриентов в молоке, а следовательно, развитию выраженного полигиповитаминоза и полигипоэлементоза у детей на грудном вскармливании.

Важными для нормального протекания беременности, здоровья матери и ребенка являются микроэлементы: железо, йод, кальций, магний, марганец, медь [6], и витамины:

С, Е, D, РР (никотиновая кислота), В₁, В₂, В₆, В₉ (фолиевая кислота), В₁₂ [7].

Недостаток данных витаминов и микроэлементов может привести к неблагоприятному воздействию на развитие плода и нанести вред здоровью матери. Появление кровоточивости из десен, слизистой оболочки носа, наружные и внутренние гематомы от малейших механических воздействий, болезненные ощущения в икроножных мышцах, пигментные пятна и покраснения без видимых причин на лице и шее, замедленная прибавка массы тела – все эти симптомы могут говорить о недостатке того или иного витамина или микронутриента в организме [8].

Известно, что витамины и микроэлементы «работают» в организме как регуляторы важнейших химических процессов в обмене веществ, так как большинство витаминов является кофакторами, ускоряющими ферментативную реакцию, а макро- и микроэлементы наряду с ролью кофакторов могут являться активным центром ферментов.

Двойной риск

Микронутриентная недостаточность у беременных женщин формирует двойной риск для плода и новорожденного. Дефицитные состояния, с одной стороны, способствуют патологическому течению беременности, родов и нарушению формирования плода. С другой – они являются непосредственной причиной низкой обеспеченности микроэлементами и витаминами плода и новорожденного. Это одинаково отрицательно влияет на здоровье новорожденного [9].

Кроме того, недостаточное и несбалансированное питание женщины до и во время беременности, а также после родов обладает не меньшим повреждающим фактором на развивающийся плод и новорожденного, чем инфекционные и токсические агенты. Так, дефицит микроэлементов и витаминов в I триместре беременности вызывает нарушение внутриутробного развития плода, вплоть до его гибели. А во II и III триместрах беременности происходит нарушение формирования структуры и функции органов и систем (сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, пищеварительной и др.).

Следует заметить, что рациональное и сбалансированное питание матери не теряет своей актуальности и в постнатальный период, обеспечивая полноценное грудное

Таблица 1. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для женщин в период беременности и кормления ребенка

Компоненты рациона	Беременные (2-я половина)		Кормящие (1–6 мес)		Кормящие (7–12 мес)	
	Возрастные группы					
	18–29	30–39	18–29	30–39	18–29	30–39
Энергия и макронутриенты						
Энергия, ккал	2550–2950	2400–2900	2700–3100	2650–3050	2650–3050	2600–3000
Белок, г	96–106	95–104	106–116	105–114	96–106	95–104
Жиры, г	85–99	84–97	88–102	87–100	88–102	87–100
Углеводы, г	348–408	341–402	358–418	351–412	348–408	341–402
Витамины						
Витамин С, мг	100		120		120	
Витамин В ₁ , мг	1,7		1,8		1,8	
Витамин В ₂ , мг	2,0		2,1		2,13	
Витамин В ₆ , мг	2,3		2,5		2,5	
Ниацин, мг	22		23		23	
Витамин В ₁₂ , мкг	3,5		3,5		3,5	
Фолаты, мкг	600		500		500	
Витамин А, мкг рет. экв.	1000		1300		1300	
Пантотеновая кислота, мг	6,0		7,0		7,0	
Биотин, мкг	50		50		50	
Бета-каротин, мг	5,0		5,0		5,0	
Витамин Е, мг ток. экв.	17		19		19	
Витамин D	12,5		12,5		12,5	
Витамин К, мкг	120		120		120	
Минеральные вещества						
Кальций, мг	1300		1400		1400	
Фосфор, мг	1000		1000		1000	
Магний, мг	450		450		450	
Калий, мг	2500		2500		2500	
Натрий, мг	1300		1300		1300	
Хлориды, мг	2300		2300		2300	
Железо, мг	33		18		18	
Цинк, мг	15		15		15	
Йод, мкг	220		290		290	
Медь, мг	1,1		1,4		1,4	
Марганец, мг	2,2		2,8		2,8	
Селен, мкг	65		65		65	
Хром, мкг	50		50		50	
Молибден, мкг	70		70		70	
Фтор, мг	4,0		4,0		4,0	

вскармливание младенца и нормальное развитие ребенка на первом году жизни [10, 11].

Сроки гестации и потребности в витаминах и минералах

Поскольку беременность является динамичным и изменчивым во времени процессом, то потребности фетоплацентарного комплекса в эссенциальных (незаменимых) микронутриентах изменяются в зависимости от срока гестации [12–18]. В последние годы сложившаяся догматическая точка зрения о «скачкообразном» возрастании потребности беременной и плода во всех микронутриентах в 1,5 раза существенно пересматривается [18]. Данные мировой научной литературы по биологическим функциям микронутриентов и изменению их уровня при нормально протекающей беременности указывают на целесообразность дифференцированного подхода к назначению витаминов и минералов по триместрам [18–22].

Таким образом, во время беременности изменяется не только количество необходимых организму женщины микронутриентов, но и их соотношение. Так, потребность в кальции увеличивается в 1,5 раза, железе и фолиевой кис-

лоте – в 2 раза, цинке, йоде, витаминах В₆ и В₁₂ – на 17–33%. Это связано с увеличением объема внесклеточной жидкости и циркулирующей крови, увеличением почечного кровотока и клубочковой фильтрации, поступлением витаминов и микроэлементов в организм плода и амниотическую жидкость, изменением активности печеночных ферментов, участвующих в метаболизме витаминов и микроэлементов. Кроме того, хронические заболевания, в том числе желудочно-кишечного тракта и печени, антибактериальная терапия, неблагоприятные экологические условия и вредные привычки (курение, алкоголизм, наркомания и пр.) являются факторами, влияющими на увеличение потребности беременной женщины в витаминах и микроэлементах.

Для благоприятного течения послеродового периода, так же как и беременности, а следовательно, и для роста здорового ребенка необходимо сбалансированное и рациональное питание кормящих женщин. В организме кормящей матери происходят обратные сложные физиологические процессы и адаптации женского организма к новым условиям при установлении лактации. Потребности женщины во время грудного вскармливания в энергетическом обеспечении значительно возрастают. Поступающие в организм пищевые вещества используются не только для питания матери, но и для роста и развития новорожденного. Поэтому профилактика дефицита витаминов и микроэлементов у ребенка должна начинаться еще в антенатальном периоде его развития.

Содержание витаминов и минералов в грудном молоке

Материнское молоко является незаменимым пищевым продуктом для детей первых месяцев жизни, а также оптимальным питанием по качественному и количественному составу основных микронутриентов, изменяющихся в процессе роста ребенка. Поэтому значение материнского молока определяется не только сбалансированным составом и хорошей усвояемостью, но и наличием биологически активных веществ, обеспечивающих полноценность всех процессов роста и дифференцировку органов и систем [10, 11, 23].

Известно, что наличие нужного количества витаминов и минеральных веществ в организме женщины влияет и на их содержание в грудном молоке, и непосредственно на его количество [24]. Следовательно, недостаток витаминов и микроэлементов снижает выработку молока и ухудшает его качество.

Нормы физиологических потребностей

Витаминная и минеральная недостаточность – это акушерская и перинатальная проблема. В России она регистрируется у 40–70% беременных женщин, в зависимости от места проживания [25].

На территории России существуют нормы потребления пищевых продуктов, отвечающие современным требованиям здорового питания [26]. В табл. 1 представлены нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для женщин в период беременности и кормления ребенка.

Установлена роль незаменимых нутриентов, которые должны регулярно поступать в организм человека. Среди них 10 аминокислот, 13 витаминов, 15 макро- и микроэлементов, 2 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) [27].

Следует подчеркнуть, что эндогенный синтез витаминов даже при физиологически протекающей беременности полностью удовлетворить организм беременной женщины витаминами не может. Дефицит витаминов чаще выявляется в III триместре.

Витамины и дефицитарные состояния

Выделяют водорастворимые и жирорастворимые витамины. Последние, поступая в организм, откладываются в органах-депо, а водорастворимые витамины необходимо пополнять ежедневно, так как в физиологических средах они быстро разрушаются. Однако необходимо помнить, что длительный прием жирорастворимых витаминов в

больших количествах может вызвать гипервитаминоз, оказывающий токсическое воздействие на организм беременной женщины и организм плода.

Так известно, что гиповитаминоз А ведет к возникновению пороков развития органов зрения, мочеполовой системы, а иногда – гибели плода, а гипервитаминоз витамина А – порокам развития центральной нервной системы (энцефалопатия), расщеплению твердого неба. Недостаток витамина Е оказывает эмбриотоксическое действие в постимплантационный период. Гиповитаминоз D сопровождается развитием рахита, а гипервитаминоз – мембранотоксическим действием и кальцинозом слуховой мембраны, нефрокальцинозом, поражением роговицы глаза и сосудов. Как недостаток, так и избыток витамина С обуславливают преждевременное прерывание беременности. Гиповитаминоз В₂ приводит к деформации конечностей, гидронефрозу, врожденным порокам сердца. Недостаток витамина В₆ способствует развитию анемии, преэклампсии, маловодию, а никотиновой кислоты (РР) – развитию катаракты, а ее избыток обладает эмбриотоксическим и тератогенным влиянием. Избыток витамина К повышает свертываемость крови и нарастание аллергических реакций. Недостаток фолиевой кислоты, относящейся к витаминам группы В, вызывает дефекты развития нервной трубки с микрофтальмией на ранних сроках, а также увеличивает риск самопроизвольных выкидышей и маленького веса плода.

По критериям влияния на организм человека микроэлементы делят на эссенциальные (незаменимые микроэлементы – всего 9), к которым относятся железо, йод, медь, цинк, кобальт, хром, молибден, селен и марганец, и условно-эссенциальные (условно незаменимые – 8) – мышьяк, бор, бром, литий, никель, ванадий и кремний. Они играют важную роль в организме: входят в состав белков-переносчиков и рецепторного аппарата клетки, влияют на активность ферментов и гормонов, участвуя в их синтезе, и на состояние различных звеньев иммунитета, оказывают оксидантный эффект.

Недостаточность микроэлементов опасна тем, что длительно не проявляется клинически. Это так называемый «скрытый голод». Следует подчеркнуть, что дефицит каждого микроэлемента имеет значение. Поэтому существует необходимость идентифицировать клинические эквиваленты того или иного дефицитного состояния. Недостаток каждого микроэлемента может привести к вполне конкретной катастрофе обмена веществ. В то же время наиболее тяжелые последствия для здоровья критических групп населения имеет дефицит железа, йода и цинка [1].

Многие болезни вызываются дефицитом определенных незаменимых жиров, которые отсутствуют в рационе большинства людей. К незаменимым относятся те, которые служат строительным материалом для вырабатываемых организмом эйкозаноидов (или простагландинов), гормоноподобных химических веществ. Последние являются распорядителями энергии организма. Все они вырабатываются из трех видов жиров: омега-3, омега-6 и омега-9, но только два первых

типа обладают сильной способностью вырабатывать эйкозаноиды и относятся к незаменимым.

Эпидемиологические исследования и рандомизированные клинические испытания показали, что омега-3 ПНЖК способствуют снижению риска развития сосудистой патологии. Известно, что омега-3 ПНЖК обладают разными биологическими и молекулярными эффектами: противовоспалительным, сосудорасширяющим, антиаритмическим, антиатерогенным и антиагрегантным [28].

Нарушение баланса свертывания крови является одним из ведущих факторов риска возникновения патологии беременности: невынашивания, замедления и остановки роста плода, преждевременных родов, артериальной гипертензии [29, 30].

Кроме того, ПНЖК способствуют развитию органов зрения у плода (острота зрения) и реакции сетчатки на свет, формированию головного мозга и интеллектуальному развитию ребенка, развитию мелкой моторики, навыков социализации и коммуникации у ребенка, более высокой массе тела при рождении и снижению количества преждевременных родов [31].

Тромбофилия, не имеющая клинических проявлений до беременности, но обнаруживающаяся уже с I триместра

тромбоэмболическими и гиперкоагуляционными состояниями, требует применения таких эссенциальных микронутриентов, как омега-3 ПНЖК, особенно при недостатке их употребления с пищей.

К сожалению, по данным Всемирной организации здравоохранения, в России только 6% беременных питаются правильно. И по результатам независимого опроса в России препараты омега-3 ПНЖК принимают не более 0,5% беременных [4], поэтому для достаточного поступления к ребенку через грудное молоко мать должна их получать по 200–300 мг в день. В связи с этим всем беременным и кормящим матерям показано есть жирную рыбу 2 раза в неделю. В среднем женщины получают менее 0,1 г омега-3 ПНЖК в день. Рекомендуемая доза в неделю – 1,0–3,5 г.

Возможности коррекции

Проведенные исследования показали, что прием ВМК во время беременности позволяет снизить частоту пороков развития у плода в 2 раза, прием железа в количестве 60 мг предупреждает развитие анемии у матери и способствует нормальному развитию ребенка, а магния в количестве 100 мг – способствует предупреждению преждевременного прерывания беременности.

В настоящее время достаточно четко сформулированы подходы к профилактике и коррекции дефицита микроэлементов и витаминов. Наиболее оптимальными считаются методы пищевой профилактики, поскольку они являются физиологичными. А назначение ВМК позволяет в достаточном объеме получить основную часть необходимых нутриентов в соотношениях, оптимальных для развития плода. Такой подход обеспечивает полноценный цикл непрерывного поступления микроэлементов и витаминов в растущий организм.

Следует заметить, что современные технологии создания ВМК не допускают химического взаимодействия компонентов внутри таблетки.

Известно большое количество поливитаминных препаратов, предназначенных для беременных и кормящих женщин и содержащих витамины, макро- и микроэлементы, аминокислоты и ПНЖК в достаточном количестве, сопоставимом с рекомендуемыми дозами. Все вещества, входящие в их состав, идентичны по химической структуре и биологической активности с природными. Усвоение витаминов из препаратов значительно выше, чем из продуктов, где они находятся в связанной форме. Прием поливитаминов во время еды или после обеспечивает их эффективное взаимодействие со всеми компонентами пищи.

В европейских странах более 1/2 всего населения регулярно принимают ВМК, при этом в России этот показатель не превышает 5% [10, 26].

В последние годы на отечественном фармацевтическом рынке представлено большое количество поливитаминных препаратов для беременных женщин.

Коррекция отклонений в витаминно-минеральном обмене крайне важна для нормальной течения беременности, родов и послеродового периода, состояния плода и новорожденного. Она должна проводиться индивидуально в зависимости от степени его дефицита, с учетом биоусвояемости и взаимодействия микроэлементов.

Стандартный подход, заключающийся в монотонном назначении всех микронутриентов, в настоящих условиях является неприемлемым, так как неизбежно приводит к избытку одних витаминов и недостаточной компенсации дефицита других. Наиболее рациональным методом профилактики и лечения микронутриентной недостаточности у беременных женщин является подход, основанный на анализе физиологических различий между триместрами беременности, которые имеют четко очерченные периоды времени (1–13, 14–27 и 28–40-я недели развития).

Основной задачей микронутриентной поддержки в периоды прекоцепции, беременности и лактации является обеспечение оптимального статуса питания и недопущение развития нежелательных эффектов вследствие избыточного поступления витаминов и микроэлементов, в том числе и тератогенных.

Очень важно помнить, что как при недостаточном, так и при избыточном потреблении микронутриентов отрица-

тельные последствия будут более выражены у плода, чем у матери. Это связано с тем, что витамины и минералы в организме плода задерживаются на более длительное время. Известно, что элиминация витаминов (особенно жирорастворимых А, D, К, Е) и некоторых микроэлементов (никель, молибден, марганец, стронций, кадмий, свинец и др.) замедлена [32].

Поскольку ВМК необходимо принимать по назначению врача с учетом недостатка в организме тех или других нутриентов, а также распространенных в нашей стране дефицитных минеральных веществ – кальция, железа, магния и цинка, то предпочтение необходимо отдавать комплексным препаратам, содержащим в первую очередь именно эти минеральные вещества.

Заключение

Таким образом, рациональное и сбалансированное питание, прием ВМК во время беременности и лактации повышают неспецифическую резистентность организма женщины, способствуют поддержанию грудного вскармливания, благоприятному течению послеродового периода и снижению его осложнений, обеспечивают необходимыми веществами повышенные потребности матери и новорожденного.

Улучшение качества жизни, культуры здоровья, диетологической образованности, знание общих вопросов в отношении действия витаминов и минералов – часть ответственности каждого за свое здоровье и здоровье своих детей. А грамотная коррекция витаминов и минералов с профилактической целью зависит от врачей [32]. Поэтому прием витаминных препаратов необходимо начинать только после консультации со специалистом [2].

Литература/References

1. Козлова Л.В., Щеплягина Л.А., Каландия М.Р. и др. Эффективность препарата «Сана-Сол – витаминно-минеральный комплекс для беременных и кормящих женщин» в пренатальной и постнатальной профилактике дефицита микронутриентов у новорожденных. *Рос. мед. журн.* 2004; 12 (13): 7. / Kozlova L.V., Shcheplyagina L.A., Kalandia M.R. i dr. *Effektivnost' preparata «Sana-Sol – vitaminno-mineral'nyi kompleks dlia beremennykh i kormiasbcbikh zbensbcbin» v prenatal'noi i postnatal'noi profilaktike defitsita mikronutrientov u novorozhdennykh.* *Ros. med. zhurn.* 2004; 12 (13): 7. [in Russian]
2. Стрижаков А.Н., Буданов П.В. Синергичная витаминотерапия – основа оптимизации прегавидарной подготовки и ведения беременных. *Вопр. гин. акуш. и перинат.* 2006; 5 (3): 5–14. / Strizhakov A.N., Budanov P.V. *Sinergichnaia vitaminoterapiia – osnova optimizatsii pregravidarnoi podgotovki i vedeniia beremennykh.* *Vopr. gin., akush. i perinat.* 2006; 5 (3): 5–14. [in Russian]
3. Студеникин В.М. Витаминные и витаминно-минеральные комплексы для беременных женщин России. *Доктор.ру.* 2005; 4: 3–37. / Studenikin V.M. *Vitaminnye i vitaminno-mineral'nye komplekсы dlia beremennykh zbensbcbin Rossii.* *Doktor.ru.* 2005; 4: 3–37. [in Russian]
4. Udipi S.A., Gbure P., Antony U. Nutrition in pregnancy and lactation. *J Indian Med Ass* 2000; 98: 548–57.
5. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Лукьянова О.Л. Витамины в питании кормящей женщины и ее ребенка. *Гинекология.* 2002; 4 (4): 20–3. / Kodentsova V.M., Vrzhesinskaia O.A., Lukoianova O.L. *Vitaminy v pitanii kormiasbchei zbensbcbiny i ee rebenka.* *Gynecology.* 2002; 4 (4): 20–3. [in Russian]
6. Ахмина Н.И., Охлопкова К.А. Значение витаминов и микроэлементов при беременности. *Лечащий врач.* 2005; 10. / Akhmina N.I., Okhlopkovala K.A. *Znachenie vitaminov i mikroelementov pri beremennosti.* *Lechasbcbii vrach.* 2005; 10. [in Russian]
7. Кузьмин В.Н. Применение и взаимодействие витаминов у беременных. *Лечащий врач* 2007; 3. / Kuz'min V.N. *Primenenie i vzaimodeistvie vitaminov u beremennykh.* *Lechasbcbii vrach* 2007; 3. [in Russian]
8. Коньско Н.А. Клинические и социальные аспекты дисбаланса витаминов у беременных женщин. *Сиб. мед. журн.* 2012; 27 (2): 34–8. / Konysbko N.A. *Klinicheskie i sotsial'nye aspekty disbalansa vitaminov u beremennykh zbensbcbin.* *Sib. med. zhurn.* 2012; 27 (2): 34–8. [in Russian]
9. Фофанова И.Ю., Прилепская В.И. Еще раз о проблеме фолатной недостаточности. *Мед. совет.* 2014; 9: 80–3. / Fofanova I.Iu., Prilep'skaia V.I. *Esche raz o probleme folatnoi nedostatocbnosti.* *Med sovet.* 2014; 9: 80–3. [in Russian]

10. Громова ОА. Актуальные вопросы витаминно-минеральной коррекции у беременных и кормящих. Данные доказательной медицины. Метод. рекомендации для врачей. М., 2010. / Gromova OA. Aktual'nye voprosy vitaminno-mineral'noi korrreksii u beremennykh i kormiaschbikh. Dannye dokazatel'noi meditsiny. Metod. rekomendatsii dlia vrachei. M., 2010. [in Russian]
11. Мачулина ЛН, Галъкевич НВ. Новое в питании кормящих матерей и детей первого года жизни. Пособие для медицинских работников. Гродно, 2009. / Machulina LN, Gal'kevich NV. Novoe v pitanii kormiaschbikh materei i detei pervogo goda zibzni. Posobie dlia meditsinskikh rabotnikov. Grodno, 2009. [in Russian]
12. Куркова ВИ. Обеспеченность витаминами беременных женщин и кормящих матерей. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 1995; 40 (2): 54–5. / Kurkova VI. Obespechenost' vitamini beremennykh zbenshchin i kormiaschbikh materei. Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. 1995; 40 (2): 54–5. [in Russian]
13. Воронцов ИМ. Педиатрические аспекты пищевого обеспечения женщины при подготовке к беременности и при ее врачебном мониторинге. Лекция. Педиатрия. 1999; 5: 87–92. / Vorontsov IM. Pediatriceskie aspekty pishchevogo obespecheniia zbenshchin pri podgotovke k beremennosti i pri ee vrachebnom monitoringe. Lektsiia. Pediatriia. 1999; 5: 87–92. [in Russian]
14. Чувакова ТК. Незаменимые микроэлементы. Их роль в развитии плода и новорожденного ребенка. Педиатрия и дет. хирургия Казахстана. 1998; 1: 50–5. / Chuvakova TK. Nezamenimye mikroelementy. Ikh rol' v razvitiu ploda i novorozhdennogo rebenka. Pediatriia i det. kibirurgii Kazakhstana. 1998; 1: 50–5. [in Russian]
15. Плясовская СВ. Обеспеченность отдельными витаминами организма здоровых беременных г. Караганды. Медицина и экология. 1998; 3: 7–11. / Pliasovskaia SV. Obespechenost' otdel'nymi vitaminami organizma zdorovykh beremennykh g. Karagandy. Meditsina i ekologiia. 1998; 3: 7–11. [in Russian]
16. Спиричев ВВ, Коденцова ВМ, Вржесинская ОА. Методы оценки витаминной обеспеченности населения. Уч. мет. пособие. ГУ НИИ питания РАМН МЗ РФ. М., 2001. / Spirichev VB, Kodentsova VM, Vrzhesinskaia OA. Metody otsenki vitaminnoi obespechenosti naseleniia. Uch. met. posobie. GU NII pitania RAMN MZ RF. M., 2001. [in Russian]
17. Серов ВН, Баранов ИИ. Применение витаминных комплексов при беременности и лактации. РМЖ, 2005; 7: 476–8. / Serov VN, Baranov II. Primenenie vitaminnykh kompleksov pri beremennosti i laktatsii. RMZh, 2005; 7: 476–8. [in Russian]
18. Серов ВН, Громова ОА, Торшин ИЮ. Потриместровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе мать-плацента-плод. Гинекология. 2010; 12 (6): 24–33. / Serov VN, Gromova OA, Torsbin Iiu. Potrimestrovui podkhd k naznacheniiu vitaminno-mineral'nykh kompleksov na osnove sistematicheskogo analiza biologicheskoi znachimosti vitaminov i mikroelementov v sisteme mat'-platsenta-plod. Gynecology. 2010; 12 (6): 24–33. [in Russian]
19. Menard MK. Vitamin and mineral supplement prior to and during pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1997; 24 (3): 479–98.
20. Committee for Nutrition (Vitamin D supplementation in pregnancy a necessity). Committee for Nutrition. Arch Pediatr 1995; 2 (4): 373–6.
21. Chery C, Barbe F, Abdelmoutaleb I et al. Hyperhomocysteinemia is related blood level of vitamin b, 2in the second and third trimester of normal pregnancy. Clin Chem Lab Med 2002; 40 (11): 105–1108.
22. Ortega RM, Guintas ME, Martines RM et al. Riboflavin levels in maternal milk the influence of vitamin B2 status during the third trimester of pregnancy. J Am Coll Nutr 1999; 18 (4): 324–9.
23. Varea A, Malpeli A, Disalvo L et al. Evaluation of the impact of a food program on the micronutrient nutritional status of Argentinean lactating mothers. Elem Res 2012; 150 (1–3): 103–8.
24. Мачулина ЛН. Влияние питания беременной и кормящей женщины на здоровье ребенка. Мед. новости. 2011; 2: 65–7. / Machulina LN. Vliianie pitania beremennoi i kormiaschbei zbenshchiny na zdorov'e rebenka. Med. novosti. 2011; 2: 65–7. [in Russian]
25. Агаркова АА, Габидулина ТВ, Габитова НА, Белова НГ. Влияние витаминно-минерального комплекса на становление лактации у женщины после физиологической и осложненной гестозом беременности. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2011; 11 (5): 85–8. / Agarkova AA, Gabidulina TV, Gabitova NA, Belova NG. Vliianie vitaminno-mineral'nogo kompleksa na stanovlenie laktatsii u zbenshchin posle fiziologicheskoi i oslozhennoi gestozom beremennosti. Ros. vestn. akusbera-ginekologa. 2011; 11 (5): 85–8. [in Russian]
26. Методические рекомендации. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ. МР 2.3.1.2432-08. М., 2008. / Metodicheskie rekomendatsii. Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlia razlichnykh grupp naseleniia RF. MR 2.3.1.2432-08. M., 2008. [in Russian]
27. Михайлова ОИ, Вересова АА. Применение витаминно-минеральных комплексов после родов. РМЖ. 2013; 23: 1137–41. / Mikhailova OI, Veresova AA. Primenenie vitaminno-mineral'nykh kompleksov posle rodov. RMZh. 2013; 23: 1137–41. [in Russian]
28. Громова ОА, Торшин ИЮ, Керимкулова НВ и др. О возможности использования стандартизированных форм омега-3 ПНЖК в терапии и профилактике тромбофилий. Биоинформационный анализ данных молекулярной физиологии и доказательной медицины. Фармакотерапия. 2012; 5: 32–41. / Gromova OA, Torsbin Iiu, Kerimkulova NV. i dr. O vozmozhnosti ispol'zovaniia standartizirovannykh form omega-3 PNZhK v terapii i profilaktike trombofilii. Bioinformatsionnyi analiz dannykh molekuliarnoi fiziologii i dokazatel'noi meditsiny. Farmakoterapiia. 2012; 5: 32–41. [in Russian]
29. Gates S, Brocklehurst P, Davis LI et al. Prophylaxis for venous thrombotic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database Syst Rev 2002; 2. CD001689.
30. Di Micco P, Duwa M, Strina I et al. Recurrent pregnancy loss and thrombophilia. Clin Lab 2007; 13 (7): 309–14.
31. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. Br J Nutr 98: 873–7.
32. Наталбен-Супра витаминно-минеральный комплекс для беременных и кормящих, обогащенный омега-3 ПНЖК. Методическое пособие для врачей. М., 2012. / Natalben-Supra vitaminno-mineral'nyi kompleks dlia beremennykh i kormiaschbikh, obogaschbennyi omega-3 PNZhK. Metodicheskoe posobie dlia vrachei. M., 2012. [in Russian]
33. Кузнецова ИВ, Коновалов ВА. Значение витаминно-минеральных комплексов в обеспечении нормального течения беременности и развития плода. Гинекология. 2015; 17 (1): 60–4. / Kuznetsova IV, Konovalov VA. Znachenie vitaminno-mineral'nykh kompleksov v obespechenii normal'nogo techeniia beremennosti i razvitiia ploda. Gynecology. 2015; 17 (1): 60–4. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сокур Татьяна Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. 1-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова. E-mail: sokur@bk.ru
 Дубровина Наталья Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. акушерского наблюдательного отделения ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова

Роль и значение витаминов и антиоксидантов при беременности: аналитический экскурс

Касумов Руслан Садирович

студент, ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации guslan28.06.96@mail.ru

Жегалов Александр Александрович

студент, ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Рассмотрена специфика витаминотерапии беременных. Обоснован тезис о том, что наличие ресурсов сформированной антиоксидантной системы организма как некоторого «противорадикального» механизма не является в большинстве случаев в период беременности в полной мере достаточным механизмом. Проанализирована необходимость в основных витаминах (В, Е и пр.) и антиоксидантах в период беременности.

Ключевые слова: Витамины, антиоксиданты, беременность, дефицит, витаминотерапия.

Обосновывая актуальность очерченного исследовательского поля, отметим: беременность – есть процесс, детерминированный изменениями в обмене веществ, в функционировании гормональной системы будущей матери, в составе ее крови. Все эти аспекты естественным и однозначным образом инспирируют изменение потребности в минералах (биологически значимых элементах), витаминах.

К примеру, потребность организма (во время беременности) в витаминах В6, В12, в цинке, йоде, кальции возрастает фактически на тридцать процентов, потребность в фолиевой кислоте, железе возрастает дважды. Беременность - период, в течении которого резко - вследствие гормональной перестройки организма - возрастает количество свободных радикалов, которые фактически «атакуют» клетки плаценты и эмбриона. Вместе с тем, рост количества свободных радикалов - и, как следствие, возрастающая потребность в антиоксидантах - есть процесс естественный.

Свободные радикалы задействованы в процессах синтеза ответственного за сохранение и оптимальное течение беременности гормона

- прогестерона. Наличие ресурсов сформированной АОС (антиоксидантной системы) организма как некоторого «противорадикального» механизма не является в большинстве случаев в период беременности в полной мере достаточным механизмом. Это, в свою очередь, может стать фактором избыточного переокисления, и, как следствие, преждевременного разрешения беременности.

В рамках данного аналитического исследования наиболее эффективным представляется использование традиционного инструментария: методами исследования могут быть определены анализ, синтез, сравнение.

Рассмотрим некоторые материалы, а также сформулируем результаты их обсуждения, дифференцировав следующие, представляющиеся доказательством выше сформулированных тезисов, аспекты (аргументы).

Несмотря на то, что человеку, даже в период беременности, требуется относительно небольшое (измеряемое в тысячных и миллионных долей грамма) количество витаминов и минералов. Вместе с тем, с продуктами питания получение всего объема (по качеству и количеству) витаминов не представляется возможным.

Ситуация носит хронический патологический характер: отечественные женщины вступают в

состояние беременности с недостатком таких веществ как железо, кальций, йод, цинк.

Наиболее - и для матери, и для плода - опасными являются дефициты витаминов В6, D, В9 (фолиевая кислота). Эффективность системного периодического приема минерально-витаминных комплексов в данной ситуации представляется однозначным образом обоснованным.

Имеет место системный риск, инспирированный патологической нехваткой витаминов (антиоксидантов) и минералов.

При этом гиповитаминоз имеет различную значимость в различных триместрах беременности. Так в течении первого триместра недостаток витаминов и микроэлементов может стать причиной патологий и ненормального развития плода, а в крайних случаях привести к его гибели

. В течении последующих - второго и третьего - триместров беременности дефицит витаминов не может стать фактором развития явных аномалий внутриутробного развития, однако может повлечь за собой колоссальные деструктивные следствия: нарушение в работе сердечно - сосудистой, эндокринной, нервной, пищеварительной системы плода.

В крайних случаях - может иметь место нарушение формирования и развития органов плода.

Имеет место система рекомендации Минздрава, согласно которым осуществление витаминотерапии является оправданным в следующих случаях.

Во-первых, для осуществления так называемой периконцепционной профилактики и при нормальном протекании беременности. Причина здесь заключается - о чем уже было сказано ранее - в том, что современные отечественные реалии практически в однозначном и бесспорном контексте говорить о том, что дефицит витаминов, минералов, антиоксидантов – проблема, затрагивающая все население.

Во-вторых, при преждевременном прерывании (вызванном различными причинами) беременности. В данной ситуации роль витаминов и антиоксидантов заключается в том, что они выступают как механизм нормализации функционала испытывавшего шок женского организма.

В-третьих, при таком осложнении нормально протекающей беременности как гестоз. Важно отметить: значимость витаминов и антиоксидантов при гестозе может быть названа в числе доминантных факторов, поскольку перинатальная смертность в данной ситуации в пять- семь раз превышает средние показатели.

В-четвертых, при воспалительных заболеваниях почек, которые имеют место у беременных женщин.

В-пятых, в ситуации имеющихся у беременной женщины заболеваний сердечно - сосудистой системы.

В-шестых, физиологическом послеродовом периоде., когда организм женщины возвращается в некоторой, фигурально выражаясь, исходное состояние.

Наиболее часто в ходе протекающей беременности встречающимся дефицитом может быть назван недостаток пиридоксина (витамина В6), потребность в котором увеличивается как минимум на тридцать процентов.

Значимость пиридоксина детерминирована не только тем, что он необходим для протекания процессов производства аминокислот (из которых, в свою очередь, происходит синтез белков), но и тем, что именно этот витамин обеспечивает правильное течение развития мозга и нервной системы плода.

В6 - его недостаток - является фактором анемии, возникновения заболеваний желудочно-кишечного тракта, развития судорожного синдрома.

Рвота, раздражительность, снижение аппетита, бессонница - все это может являться симптоматичным при недостаточности в организме беременной пиридоксина.

Не менее деструктивен и недостаток витамина В9, или, иначе, фолиевой кислоты.

Имеют место данные, согласно которым прием женщиной (за некоторое время до планируемой беременности и в течении такового) фолиевой кислоты на 75 % снижает риск возникновения к новорожденных дефектов нервной трубки.

Кроме того, недостаток фолиевой кислоты деструктивно для плаценты, для формирования кровеносных сосудов матки; крайнее следствие дефицита В9 – преждевременное прерывание беременности.

Выше приведенные факты однозначным образом объясняют настоятельные рекомендации медиков по принятию фолиевой кислоты как в течении времени до планируемой беременности, так и в ходе таковой.

Витамин Е - колоссальной значимости антиоксидант, осуществляющий, как уже отмечалось ранее, функционал защиты организма от деструктивного воздействия свободных радикалов.

Следствия гиповитаминоза Е - инвариантны и множественны.

Так, беременная женщина может чувствовать общую слабость, при этом это ощущения объективно возрастает с течением времени.

В некоторых крайних случаях гиповитаминоз Е может стать доминантной причиной непроизвольного аборта.

Однако во всем важен баланс и умеренность.

Кроме того, если мать в период беременности испытывала профицит витамина Е, то это может привести к возникновению у новорожденного проблем с сердечно - сосудистой системой. Имеют место следующие данные: дети, рожденные у женщин, принимавших в течении двух первых месяцев своей беременности принимали более 14,9 мг названного витамина в день, в девять раз чаще рождались дети, у которых диагностировалось наличие недостатков в работе сердца.

Имеет место устойчивый стереотип о пользе препаратов кальция.

Это действительно так, однако имеет место необходимость организации правильного приема

названных препаратов – компоненты, входящие в состав многих пищевых продуктов способны преобразовывать кальций в форму, недоступную для усвоения.

Так, к примеру, богатые фитатами, фосфором зернобобовые продукты существенно затрудняют процесс всасывания кальция, а содержащие щавелевую кислоту продукты растительного происхождения (шпинат, смородина, щавель и пр.) необратимым образом связывают кальций, делая прием соответствующего круга препаратов де-факто безрезультатным.

Важны «сочетаемость»: так, к примеру, многие минералы вступают в конкуренцию за всасывание с цинком. Этот факт инспирирует необходимость раздельного приема препаратов кальция, меди, железа и цинка.

Не менее значим «дифференцированный» прием тиамин (витамина В1) с чаем, кофе. Названные напитки существенно снижают поступление тиамин в организм будущей матери.

Сформулируем - следуя логике очерченного исследовательского поля –

некоторые выводы и обобщения.

Во-первых, имеет место существенная проблема: у семидесяти процентов российских женщин (вне зависимости от места проживания, социально-экономического положения и пр.) отмечается недостаток одновременно трех и более витаминов.

Де-факто сто процентов женщин вступают в состояние беременности с тем или иным дефицитом витаминов, антиоксидантов, минералов.

Во-вторых, роль и значимость витаминов, антиоксидантов детерминирована естественными изменениями в функционировании гормональной системы будущей матери, в составе ее крови.

Это, в свою очередь, обуславливает изменение потребности в минералах (биологически значимых элементах), витаминах. Так, к примеру, потребность организма (во время беременности) в витаминах В6, В12, в цинке, йоде, кальции возрастает фактически на тридцать процентов, потребность в фолиевой кислоте, железе возрастает дважды.

В числе наиболее значимых для беременных женщин антиоксидантов однозначным образом обнаруживаются витамины А, Е, С, а также активно изучаемый в настоящее время минерал селен.

Литература

1. Акушерско-гинекологическая помощь/ Под редакцией В. И. Кулакова. М.: Медпресс, 2013.
2. Коденцова В. М., Вржесинская О. А. Витамины в питании беременных //
3. Гинекология. — 2002. — 4. — № 1, с. 17-29.
4. Электронный ресурс: <http://www.sciencedirect.com/>. Режим доступа: 11.06.2018.
5. Электронный ресурс^ <http://cyberleninka.ru/> Режим доступа: 11.06.2018.
6. Калиматова Д.М., Шатунова Е.П., Имиева Т.Б. Клинические и патогенетические особенности течения гриппа А H1N1 у беременных // Инновации и инвестиции. 2015. №1. с.191-193

Abstract Role and importance of vitamins and antioxidants in pregnancy: analytical tours

Kasumov R.S., Zhegalov A.A.

Privolzhsky Research Medical University

Specificity of vitamin therapy of pregnant women is considered.

The thesis is substantiated that the presence of resources of the formed antioxidant system of the body as some "anti-radical" mechanism is not in most cases during pregnancy a fully sufficient mechanism. The need for essential vitamins (B, E, etc.) and antioxidants during pregnancy has been analyzed.

Keywords: Vitamins, antioxidants, pregnancy, deficiency, vitamin therapy.

References

1. The obstetric and gynecologic help / Under V.I. Kulakov's edition. M.: Medical press, 2013.
2. Kodentsova V. M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamins B delivery of pregnant women//
3. Gynecology. — 2002. — 4. — No. 1, page 17-29.
4. Electron resource: <http://www.sciencedirect.com/>. Access regimen: 11.06.2018.
5. Electron resource ^ <http://cyberleninka.ru/> access Regimen: 11.06.2018.
6. Kalimatova D.M., Shatunova E.P., Imieva T.B. Clinical and pathogenetic features of the course of influenza A H1N1 in pregnant women // Innovations and Investments. 2015. No1. p. 191-193

Назначение витаминов во время беременности

👁 Е.О. Борисова

Кафедра клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

У беременных женщин увеличен риск развития гиповитаминозов вследствие повышения у них потребности в витаминах. Чаще других встречаются гиповитаминозы С, В₆, В₁ и фолиевой кислоты. При назначении витаминов необходимо помнить, что эти лекарственные средства могут вызывать нежелательные явления, а некоторые из них обладают потенциальным тератогенным эффектом. Витамины в составе сложных поливитаминно-минеральных комплексов могут вступать в неоднозначные взаимодействия с другими их компонентами. Чем сложнее по составу витаминный препарат, тем более затруднено всасывание каждого витамина в отдельности и тем труднее оценить положительные и отрицательные взаимовлияния всех компонентов комплекса.

Ключевые слова: беременность, витамины, поливитаминные комплексы.

Витамины — низкомолекулярные органические соединения, которые в минимальных количествах необходимы для реализации различных метаболических процессов в организме. Производные водорастворимых витаминов входят в состав ферментных систем, катализирующих процессы обмена углеводов, белков и жиров, участвуют в преобразованиях энергии и синтезе из простых молекул-предшественников сложных макромолекул. Жирорастворимые витамины А и Д оказывают гормоноподобное действие, связываясь в тканях-мишенях с внутриклеточными рецепторами.

Витамины являются экзогенными веществами, в большинстве своем не образуются в организме. Некоторые витамины (фолиевая кислота, цианокобаламин, пантотеновая кислота, витамин К) могут синтезироваться бактериальной флорой кишечника, однако эти количества не покрывают потребности организма в них. Исключением служит витамин Д, который синтезируется

в коже под действием ультрафиолетовых лучей.

Истощение резервов витаминов в организме вызывает развитие таких заболеваний, как рахит, мегалобластная анемия, цинга, пеллагра, бери-бери, ксерофтальмия. Одной из причин авитаминозов является недостаточное поступление витаминов с пищей. Однако авитаминозы, вызванные недоеданием, наблюдаются в основном в странах с низким экономическим уровнем.

В развитых странах авитаминозы в результате диетической недостаточности стали редкостью. Риск развития авитаминозов вследствие низкого содержания витаминов в пище существует у лиц, живущих за чертой бедности, и у людей, по разным причинам ограничивающих свой рацион — соблюдающих диеты, страдающих анорексией или алкоголизмом.

Витаминная недостаточность может развиваться даже при нормальном поступлении витаминов с пищей — вследствие возросшей потребности в них организма. Одним из таких состояний, приводящих к относительной витаминной недостаточности

Контактная информация: Борисова Елена Олеговна, belouspharma@mtu-net.ru

сти, является беременность. Потребность в витаминах при беременности повышается примерно в 1,5–2 раза, что обусловлено интенсификацией обменных процессов в организме матери, а также использованием части витаминов для удовлетворения метаболических потребностей растущего плода.

Если недостаток витаминов (вне зависимости от причин) достигает критического уровня, то активность ферментов, составной частью которых служат витамины, снижается. Это влечет за собой биохимические и функциональные нарушения, проявляющиеся при стрессе. Полное истощение резервов организма приводит к повреждению тканей и органов с развитием клинических симптомов витаминной недостаточности.

По данным НИИ питания РАМН, в России будущие матери часто испытывают умеренный или глубокий дефицит витаминов. Наиболее распространен среди беременных женщин дефицит витаминов В₆ (у 100%), В₁ (96%), фолиевой кислоты (77%) и витамина С (64%).

На практике только дефицит фолиевой кислоты и тиамин приводит к развитию клинически выраженного авитаминоза у беременных. В отношении других витаминов можно говорить о **гиповитаминозе** — состоянии с менее глубоким дефицитом. Поскольку гиповитаминоз отражает состояние субклинической недостаточности витаминов, он, в отличие от “классических” авитаминозов, не сопровождается развитием специфических клинических синдромов. Гиповитаминозы могут проявляться в виде таких симптомов, как отсутствие аппетита, усталость, трудности с концентрацией внимания, раздражительность, апатия, нарушения сна. Неспецифичность симптомов создает серьезные трудности в установлении диагноза.

Помощь в диагностике гиповитаминоза может оказать подсчет содержания вита-

минов в диете беременной. Однако более надежными способами подтвердить наличие гиповитаминоза являются измерение концентрации витамина или его метаболита в биологических жидкостях и тканях или оценка активности ферментов, участвующих в метаболизме витаминов. В повседневной практике проведение лабораторных исследований оказывается слишком дорогим методом диагностики, а подсчет поступления витаминов с пищей — слишком сложным, поэтому витамины с целью профилактики назначают, не доказывая их дефицит. Основанием для профилактики служат статистические данные о недостаточном поступлении витаминов с современными продуктами питания, их пониженном содержании в организме беременных и представления о повышенном расходовании витаминов во время беременности.

Потребность в витаминах зависит от возраста, пола, характера труда, бытовых условий, суточной физической нагрузки, климатических условий, физиологического состояния организма, состава и ценности диеты и многих других факторов. Поэтому в различных странах и регионах нормативы суточной потребности в витаминах могут значительно различаться.

Норма суточного потребления витаминов соответствует такому уровню, который удовлетворяет потребность здорового человека в витаминах с вероятностью 95–97%. Но и меньшее потребление витаминов не обязательно вызовет дефицит, хотя отдаленный риск развития их недостаточности возрастает пропорционально степени неполноценности диеты. Поскольку различия между отдельными людьми очень велики, трудно прогнозировать истинные потребности в витаминах конкретного человека, не проведя тщательной оценки его клинического состояния и статуса питания.

Фактическая потребность в витаминах отдельного здорового человека, вероятнее всего, будет меньше, чем рекомендуемые

Нормы физиологических потребностей в витаминах для женщин в возрасте 18–59 лет

Витамин	Суточная потребность в витаминах у женщин	
	небеременные	беременные
A	0,8–1 мг (2640–3300 МЕ)	1,0–1,2 мг (3300–3960 МЕ)
D ₂	2,5 мкг (100 МЕ)	12,5 мкг (500 МЕ)
E	8 мг	10 мг
B ₁	1,1–1,5 мг	1,5–1,9 мг
B ₂	1,3–1,8 мг	1,6–2,1 мг
B ₆	1,8 мг	2,1 мг
B ₁₂	3 мкг	4 мкг
Фолиевая кислота	200 мкг	400 мкг
C	70–80 мг	90–100 мг
PP	14–20 мг	16–22 мг

нормы. В Российской Федерации приняты следующие нормы физиологических потребностей в витаминах для женщин (таблица).

С профилактической целью витамины используют в дозах, близких к нормам суточной потребности. При уже имеющемся дефиците витаминов, возникшем вследствие болезни или хронического недоедания, потребление витаминов в таких дозах не всегда может компенсировать дефицит. Поэтому с лечебной целью витамины назначают в дозах, которые в 5–10 раз превышают суточную потребность. Такие лекарственные препараты применяют по рекомендации и под контролем врача.

Витаминные препараты могут вызывать **нежелательные явления**. Аллергические реакции возможны при применении тиамина, пиридоксина, токоферола, цианокобаламина, фолиевой, аскорбиновой и никотиновой кислоты, рибофлавина (редко). Главным образом они проявляются в виде кожного зуда и сыпи, но могут развиваться и более тяжелые реакции. Также возможно повышение возбудимости центральной нервной системы (цианокобаламин, фо-

лиевая и аскорбиновая кислота, ретинол), повышение секреции желудочного сока (никотиновая и липоевая кислота, пиридоксина гидрохлорид), диспепсические явления (кальция пантотенат, фолиевая, аскорбиновая и липоевая кислота), тошнота и рвота (ретинол). Болезненность и инфильтрация в месте введения не исключены при внутримышечных инъекциях ретинола, токоферола, кальция пантотената (редко). Прием витаминов А и D в больших дозах может привести к развитию гипервитаминозов с характерной клинической симптоматикой.

По риску развития **эмбриотоксических и тератогенных эффектов** большинство витаминов относятся к категории А по классификации FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США). К категории С относятся витамины С, К и D. Витамины А и D в больших дозах могут вызывать различные пороки развития плода у человека, поэтому большие дозы этих витаминов относят к категории Х по классификации FDA, т.е. к средствам, которые не следует применять во время беременности. Однако в рекомендуемых профилактических и лечебных дозах эти витамины не оказывают повреждающего действия на плод.

На фармацевтическом рынке России присутствует большое количество не только монопрепаратов, но также поливитаминов и **витаминно-минеральных комплексов (ВМК)**, содержащих набор витаминов отдельно или в сочетании с компонентами растительного происхождения, а также макро- и/или микроэлементами. ВМК значительно различаются между собой по качественному и количественному составу, а также по лекарственной форме.

Как и другие лекарственные препараты, витамины способны вступать во взаимодействия с другими компонентами ВМК. Витамины могут влиять на фармакокинетику друг друга, а макро- и микроэлементы способны снижать полноту и скорость вса-

сывания витаминов. Наиболее часто в состав ВМК включают макроэлементы (кальций, магний, фосфор) и микроэлементы (железо, медь, йод, селен, хром, цинк и марганец). Часть из них конкурирует друг с другом за пути всасывания, а некоторые находятся в антагонистических отношениях на уровне рецепторов.

Чем сложнее по составу ВМК, тем более затруднено всасывание каждого витамина в отдельности. Так, добавление макро- и микроэлементов в поливитаминный препарат приводит к уменьшению всасывания входящих в него витаминов С, В₁, В₆. В поливитаминном препарате без макро- и микроэлементов взаимодействия складываются по-другому: снижается всасывание витаминов С и В₆, но не витаминов В₁ и В₂. Кроме этого, наличие макро- и микроэлементов снижает скорость высвобождения витаминов из ВМК.

Включение микроэлементов в состав витаминных препаратов часто нарушает стабильность последних, так как часть микроэлементов являются тяжелыми металлами, которые катализируют разрушение ряда витаминов (ретинол и его эфиры, рибофлавин, пантотеновая кислота и ее соли, пиридоксина гидрохлорид, аскорбиновая кислота и ее соли, фолиевая кислота, холекальциферол, эргокальциферол, рутин).

Одним из вариантов решения проблемы служит распределение суточной дозы витаминов и минеральных элементов по разным таблеткам на основе сведений об их антагонизме и синергизме. При выборе сложного поливитаминного препарата важно оценивать не только его состав, сбалансированность и соответствие содержания компонентов рекомендуемой суточной норме, но и возможность различных взаимодействий между его составляющими.

Фолиевая кислота

При беременности суточная потребность в фолиевой кислоте возрастает до

400 мкг, так как этот витамин играет важную роль в биосинтезе аминокислот и нуклеиновых кислот и вследствие этого в делении клеток. Потребность в фолиевой кислоте особенно повышается при частых беременностях и при многоплодии. Всего в организме содержится 5–10 мг фолиевой кислоты (из них 1/3 находится в печени). Запасов фолиевой кислоты в организме достаточно для обеспечения нормальной жизнедеятельности в течение 1–3 мес.

Дефициту фолиевой кислоты в организме способствует низкое содержание фолатов в продуктах питания, например, при использовании в пищу только вареных овощей и фруктов (фолаты разрушаются при кипячении) или при недостаточном потреблении мяса.

Запасы фолиевой кислоты в организме уменьшаются при длительном приеме некоторых лекарственных препаратов. Многие противосудорожные средства (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, вальпроевая кислота) и гормональные контрацептивы нарушают всасывание и депонирование фолиевой кислоты в тканях, а триметоприм, метотрексат и триамтерен обладают антагонизмом к ней, ингибируя дигидрофолатредуктазу. Дефицит фолиевой кислоты возникает также при поражении тонкой кишки, когда нарушается всасывание пищевых фолатов, а также при алкоголизме, вызывающем снижение поступления фолатов с пищей и нарушение кишечно-печеночной циркуляции.

В России, по данным НИИ питания РАМН, недостаточное поступление пищевых фолатов наблюдается у 77% беременных женщин. Однако **фолиеводефицитная мегалобластная анемия (ФМА)** как проявление дефицита фолиевой кислоты составляет только 1% среди всех случаев анемий у беременных. ФМА чаще всего развивается в III триместре беременности, нередко перед родами и в первую неделю послеродового периода. Анемия редко бывает выраженной (концентрация гемоглобина обыч-

но составляет 80–100 г/л). Как правило, после родов анемия проходит, но возможно повторение ее при новой беременности, если дефицит фолиевой кислоты, возникший во время беременности и лактации, не был восполнен. Анемия у новорожденных при этом отсутствует.

Профилактика ФМА заключается в полноценном питании, включающем свежую зелень, овощи и фрукты в сыром виде, и приеме фолиевой кислоты в дозе 400 мкг/сут. С лечебной целью фолиевая кислота назначается в начальной дозе 1 мг/сут до нормализации показателей крови, затем дозу уменьшают до 0,8 мг/сут.

Помимо ФМА с дефицитом фолиевой кислоты у беременных связан порок развития плода — **дефект нервной трубки** (ДНТ, *spina bifida*). ДНТ является довольно частым (1–5 на 1000 новорожденных) и опасным пороком развития, который нередко приводит к смерти плода или инвалидности у ребенка. В группу среднего и высокого риска ДНТ входят женщины, имевшие случаи ДНТ в семейном анамнезе или при предшествующих беременностях, больные сахарным диабетом I типа, а также получающие лечение вальпроевой кислотой или карбамазепином.

Профилактическое дополнительное назначение фолиевой кислоты и коррекция диеты значительно снижают частоту развития *spina bifida*. Формирование нервной трубки плода завершается на 21–28-й день внутриутробного развития, поэтому профилактика ДНТ должна начинаться минимум за месяц до начала беременности и продолжаться в течение I триместра. Так как беременность далеко не всегда является плановым событием, желательно, чтобы все женщины детородного возраста дополнительно получали фолиевую кислоту в дозе 400 мкг/сут. Женщинам, относящимся к группе высокого риска, требуются значительно большие дозы этого витамина — 4–5 мг/сут. Большие дозы фолиевой кислоты не должны назначаться в составе поли-

витаминовых препаратов, чтобы избежать передозировки других витаминов, в первую очередь витамина А.

Витамин В₁₂

Потребность беременных в витамине В₁₂ лишь немного превышает обычную норму потребления цианокобаламина и составляет 4 мкг/сут. Витамин В₁₂ содержится в пище животного происхождения: печени, почках, мясе, молоке — и практически не разрушается при термической обработке продуктов. Обычно его запасов в печени человека вполне достаточно, чтобы предохранить от развития авитаминоза в течение 1–2 лет, поэтому у беременных мегалобластная анемия, связанная с дефицитом цианокобаламина, встречается крайне редко. Максимальная суточная доза витамина В₁₂ не должна превышать 9 мкг.

Витамин А

В норме потребности взрослого человека в витамине А (ретиноле) обеспечиваются обычной пищей. Будучи жирорастворимым витамином, ретинол накапливается в организме, и даже при прекращении поступления витамина или его предшественников с пищей сывороточная концентрация ретинола много месяцев поддерживается за счет его запасов в печени. Необходимость в дополнительном приеме небольших доз витамина А возникает в периоды повышенной потребности в нем, в том числе при многоплодной беременности, а также при недостаточном содержании ретинола в пище.

Рекомендуемый уровень потребления витамина А для беременных составляет 1,0–1,2 мг. Желательно, чтобы витамин А был представлен в виде не только ретинола, но и β-каротина, так как это снижает риск гипervитаминоза. На фоне дополнительного приема витамина А не рекомендуется есть много печени и принимать рыбий

жир, поливитамины и пищевые добавки с большим содержанием витамина А.

Витамин А в высоких дозах (>7,5 мг, или 24750 МЕ в сутки) способен оказывать тератогенное действие (нарушение формирования лицевого скелета и аорты, микрофтальмия, атрезия желудка и другие пороки развития), вызывать внутриутробную задержку развития плода и раннее закрытие эпифизарных зон роста. При гипервитаминозе А может тормозиться синтез факторов свертывания в результате нарушения функции печени, а также усиливаться секреция цереброспинальной жидкости с повышением внутричерепного давления. Согласно международным рекомендациям максимальная суточная доза витамина А для беременных не должна превышать 10000 МЕ (3 мг).

Токсичность ретинола зависит от дозы и длительности применения, а также от возраста человека. В редких случаях легкие симптомы хронической интоксикации у взрослых могут развиваться даже при приеме 10 мг/сут ретинола в течение 6 мес. Разовая доза ретинола более 500 мг может привести к острому отравлению.

Тератогенный эффект повышенных доз ретинола сохраняется и после прекращения его приема, поэтому планировать беременность после применения препарата в лечебной дозе рекомендуется лишь через 6–12 мес.

Синтетические производные витамина А (третиноин, изотретиноин, ацетритин), которые применяются для лечения ихтиоза, псориаза, угревой сыпи, также накапливаются в жировой ткани и сохраняются в организме в течение длительного срока. Эти препараты относятся к категории Х по классификации FDA. Женщины не должны беременеть во время лечения и в течение 1 мес после окончания терапии третиноином или изотретиноином; для ацетритина этот срок составляет 2 года.

Витамин D

Поскольку витамин D образуется главным образом при воздействии на кожу солнечного света, установить рекомендации в отношении его потребления с пищей трудно. Даже у грудных детей облучение кожи лица в течение 30 мин каждый день дает, согласно подсчетам, около 10 мкг (400 МЕ) витамина D в день — этого количества достаточно для предупреждения рахита. Поскольку витамин D является жирорастворимым веществом, в организме могут быть накоплены достаточные его запасы для обеспечения физиологических потребностей в те дни и даже месяцы, когда мало солнечного света. В России суточная потребность женщин детородного возраста в витамине D₂ оценивается в 12,5 мкг, или 500 МЕ.

Длительный прием больших доз витамина D приводит к развитию хронической интоксикации, которая проявляется слабостью, сонливостью, тошнотой, болями в животе, жаждой, запорами, потерей аппетита, повышением уровня кальция в крови и отложением его в различных тканях и органах. Поэтому максимальное потребление витамина D ограничивают 15 мкг/сут. Вместе с тем прием даже высоких доз витамина D матерью лишь немного повышает его концентрацию в крови плода, так как витамин D плохо проникает через плаценту.

Высокие дозы витамина D могут быть причиной развития врожденных аномалий: надклапанного стеноза аорты, страбизма, краниостоза, паховой грыжи и изменений вторичных половых признаков. Необходимо обращать внимание на содержание витамина D в поливитаминовых препаратах и комплексах, где его количество не должно превышать рекомендуемую суточную дозу.

Витамин B₁

Беременность несколько увеличивает потребность в витамине B₁. Рекомендован-

ная суточная доза тиаминa во время беременности составляет 1,5–1,9 мг.

Дефицит тиаминa у беременных возникает либо при недостаточном его потреблении, что чаще встречается в странах с низким экономическим уровнем, либо вследствие потерь при неукротимой рвоте. Выраженный дефицит тиаминa у беременных может сопровождаться симптомами периферической невропатии. Назначение тиаминa внутрь в дозе 5–10 мг/сут (или парентерально при рвоте) обеспечивает быстрое улучшение состояния.

Назначение поливитаминных препаратов, содержащих витамин В₁, для лечения функциональной астении (слабости, утомляемости) лишено доказательной базы. Максимальная суточная доза тиаминa не должна превышать 5,1 мг.

Витамин В₂

При беременности потребность в рибофлавине возрастает незначительно и составляет 1,6–2,1 мг/сут. Показаниями для его дополнительного введения служат состояния, связанные с тяжелыми нарушениями питания (у алкоголиков, беднейших слоев населения). Максимальная суточная доза рибофлавина не должна превышать 6,0 мг.

Витамин В₆

При беременности потребность в витамине В₆ (пиридоксине) составляет 2,1 мг/сут. Изолированный авитаминоз В₆ встречается редко. Возможно, он развивается при общем дефиците витаминов группы В, в связи с чем витамин В₆ включен в состав многих поливитаминных комплексов, назначаемых с профилактической целью.

У беременных дефицит витамина В₆ связан с повышенной вероятностью развития судорожного синдрома. Развитие судорог обусловлено нарушением синтеза γ -амино-

масляной кислоты – медиатора тормозных процессов в нервной системе. В ряде случаев недостаток пиридоксина в период беременности проявляется парестезиями, тревожным синдромом, тошнотой, рвотой, кариесом зубов. Пиридоксин назначают при токсикозе беременных, протекающем с выраженной тошнотой, упорной рвотой, снижением аппетита, раздражительностью, бессонницей и сухим дерматитом.

Суточная потребность в пиридоксине возрастает при повышенном потреблении белка (более 100 г/сут). Максимальная суточная доза витамина В₆ не должна превышать 6,0 мг.

Витамин С

При беременности потребность в витамине С повышается до 90–100 мг/сут. В развитых странах цинга как проявление авитаминоза С встречается крайне редко. В группу риска входят больные алкоголизмом, наркоманией и женщины, живущие за чертой бедности. Хотя аскорбиновая кислота является водорастворимым витамином, она создает высокие концентрации в железистой ткани, лейкоцитах и тромбоцитах. Запасы витамина С в организме составляют 1500–2500 мг, чего при полном отсутствии витамина С в пище хватает на 1–1,5 мес. Нет смысла длительно принимать витамин С в дозе >100 мг/сут, так как после насыщения депо избыток аскорбиновой кислоты экскретируется с мочой в неизменном виде. Сама аскорбиновая кислота плохо проходит через плацентарный барьер, но ее метаболит – дегидроаскорбиновая кислота – проникает к плоду в достаточных количествах.

При беременности высокие дозы витамина С противопоказаны (повышается уровень эстрогенов, нарушается питание эмбриона). У новорожденных, чьи матери принимали большие дозы аскорбиновой кислоты (≥ 1 г/сут), а также у взрослых людей, прекративших прием больших доз,

могут наблюдаться симптомы цинги как проявление синдрома отмены. Это связано с тем, что прием высоких доз аскорбиновой кислоты приводит к ускорению ее распада и способствует развитию дефицита при резком сокращении поступления витамина в организм. Не оказывая добавочного терапевтического эффекта, чрезмерные дозы аскорбиновой кислоты усиливают экскрецию оксалатов, создавая условия для образования камней в почках. Максимально допустимый уровень потребления аскорбиновой кислоты составляет 700 мг/сут.

Витамин РР

При беременности рекомендуемый уровень суточного потребления никотиновой кислоты составляет 16–22 мг, а максимально допустимый – 60 мг. Потребность в никотиновой кислоте удовлетворяется не только самой этой кислотой, но также никотиномидом и триптофаном. Триптофан в больших количествах присутствует в животном белке, и достаточный уровень его потребления в значительной мере покрывает суточную потребность в никотиновой кислоте.

Пеллагра как проявление авитаминоза РР развивается очень редко. В группу риска входят лица, питающиеся преимущественно кукурузой, больные хроническим алкоголизмом, синдромом мальабсорбции и другими тяжелыми заболеваниями системы пищеварения.

Витамин Е

Как и другие жирорастворимые витамины, витамин Е (токоферол) создает большие запасы в печени и жировой ткани, которые могут длительное время (месяцы) обеспечивать потребности организма даже в отсутствие его поступления с пищей. Нормальное питание полностью удовлетворяет потребности взрослого организма в токоферолах. Первичный авитаминоз Е до сих пор не описан. При беременности для

поддержания нормального уровня витамина в крови достаточно потреблять его в дозе 10 мг/сут.

В ряде исследований (без участия беременных) показано положительное влияние витамина Е на кроветворение. Однако во всех случаях помимо дефицита токоферолов наблюдался дефицит многих других антиоксидантов и серосодержащих аминокислот, назначение которых (как и витамина Е) уменьшало клинические симптомы. Это не позволяет сделать заключение о специфической роли токоферолов в регуляции кроветворения.

Даже в очень больших дозах витамин Е не оказывает токсических эффектов.

Витамин К

Потребность в витамине К (гидрохиноне) при беременности изменяется мало. Дефицит витамина развивается крайне редко – только в тех случаях, когда заболевания желудочно-кишечного тракта (диарея, язвенный колит, дизентерия, обструкция желчевыводящих путей) приводят к нарушению его всасывания. Поскольку определенная часть витамина К в организме синтезируется кишечной микрофлорой, его дефицит может встречаться у женщин с выраженным дисбактериозом кишечника.

Эффекты недостаточности (нарушения свертываемости в сочетании с гипопротромбинемией у матери и новорожденного) могут развиваться при приеме ряда лекарственных средств. Непрямые антикоагулянты препятствуют образованию активной формы витамина К и уменьшают синтез зависимых от витамина К факторов свертывания крови (II, VII, IX и X). Не исключено, что деформации скелета плода, отмеченные при приеме непрямого антикоагулянтов в I триместре беременности (фетальный варфаринный синдром), обусловлены дефицитом витамина К.

Противоэпилептические препараты и рифампицин индуцируют ферменты цито-

хрома Р450 и ускоряют метаболизм витамина К, вызывая снижение его концентрации и уменьшение синтеза факторов свертывания. Нарушения свертываемости крови у беременных женщин и кровотечения у новорожденных в результате недостаточности витамина К описаны при использовании карбамазепина, фенитоина, примидона, фенобарбитала, гексамидина, этосуксимида, вальпроата, топирамата (в дозе более 200 мг/сут) и окскарбазепина. В отсутствие профилактики кровотечение развивается у 10% детей и сопряжено с 30% риском летальности. Крайне опасны внутричерепные геморагии у плода, которые могут вызывать перманентные неврологические поражения. Введение фитоменадиона новорожденным и грудным детям предотвращает развитие гипопротромбинемии. Несмотря на низкую проницаемость плаценты для витамина К, беременным женщинам, которые получают вызывающие гипопротромбинемию лекарства, для профилактики нарушений свертываемости у новорожденных рекомендуют прием фитоменадиона (10 мг/сут в последние 2 мес беременности или 20 мг/сут в последние 2 нед беременности).

Даже в больших дозах природный витамин К не оказывает токсического действия. Однако применение менадиона (аналога витамина К₃) в III триместре беременности может способствовать развитию гемолитической анемии, гипербилирубинемии и билирубиновой энцефалопатии у новорожденных, особенно недоношенных.

Заключение

У беременных женщин повышен риск развития гиповитаминозов вследствие увеличенной потребности в витаминах, что обосновывает необходимость их профилактического назначения. Чаще других встречаются гиповитаминозы С, В₆, В₁ и фолиевой кислоты. При назначении витаминов необходимо помнить, что, как и дру-

гие лекарственные средства, витаминные препараты могут вызывать нежелательные явления, а некоторые из них обладают потенциальным тератогенным действием. Витамины в составе сложных поливитаминно-минеральных комплексов могут вступать в неоднозначные взаимодействия с их другими компонентами. Чем сложнее по составу витаминный препарат, тем более затруднено всасывание каждого витамина в отдельности и тем труднее оценить положительные и отрицательные взаимовлияния всех компонентов комплекса.

Рекомендуемая литература

- Подорожный П.Г., Томашевский Я.И.* Клиническая витаминология. Киев: Здоров'я, 1977. 144 с.
- Cantilena L.R.* Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1996. V. 93. P. 3704–3709.
- Food and Nutrition Board, National Research Council. Recommended Dietary Allowances, 10th ed. Washington, D.C.: National Academy Press, 1989. 302 p.
- Haas R.H.* Thiamin and the brain // Annu. Rev. Nutr. 1988. V. 8. P. 483–515.
- Institute of Medicine Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, D.C.: National Academy Press, 1998. 592 p.
- Institute of Medicine Dietary Reference Intakes for Vitamin E, Vitamin C, Selenium, and Carotenoids. Washington, D.C.: National Academy Press, 2000. 529 p.
- Leklem J.E.* Vitamin B₆ metabolism and function in humans // Clinical and Physiological Applications of Vitamin B₆. Current Topics in Nutrition and Disease. V. 19 / Ed. by J.E. Leklem, R.D. Reynolds. N.Y.: Alan R. Liss, Inc., 1988. P. 3–28.
- McCormick D.B.* Two interconnected B vitamins: riboflavin and pyridoxine // Physiol. Rev. 1989. V. 69. P. 1170–1198.

Olson J.A. The 1992 atwater lecture: the irresistible fastination of carotenoids and vitamin A // *Am. J. Clin. Nutr.* 1993. V. 57. P. 833—839.

The Retinoids: Biology, Chemistry, and Medicine, 2nd ed. / Ed. by M.B. Sporn, A.B. Roberts, D.S. Goodman. N.Y.: Raven Press, 1994. 679 p.

Yates A.A., Schlicker S.A., Suitor C.W. Dietary reference intakes: the new basis for recommendations for calcium and related nutrients, B vitamins, and choline // *J. Am. Diet. Assoc.* 1998. V. 98. P. 699—706.

Prescription of Vitamins in Pregnancy

E.O. Borissova

Pregnant women are at increased risk of vitamin deficiency because of its increased utilization. The most frequent deficiencies are: hypovitaminosis C, hypovitaminosis B₆, B₁ and folic acid. While prescribing vitamins to pregnant, one should remember about risk of side effects and possible risk of teratogenic effect in some of them. Vitamins in complex polyvitamin preparations may interact with each other in various ways. The more complex is vitamin preparation, the more difficult is absorption of its components, and the more difficult is assessment of positive and negative interactions within it.

Key words: pregnancy, vitamins, polyvitamin preparations.

Научная статья

УДК 618.2:616-056.5:577.161

<https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-6>

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ У БЕРЕМЕННЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА СЕВЕРНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ

Софья Владимировна Яковенко^{1,2}, Владимир Иванович Корчин²,
Елена Анатольевна Угорелова³

^{1,2}Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

³Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

¹sofyayakovenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3378-4951>

²vikhmgmi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1818-7550>

³ugorelovaea@okbhmao.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1903-0483>

Аннотация. Повышенное образование активных форм кислорода ведет к увеличению риска акушерских осложнений у матери (преэклампсия, гестационный сахарный диабет, невынашивание) и нарушению развития плода. Проведено исследование динамики уровня жирорастворимых витаминов А, Е и D в сыворотке крови у 53 жительниц северного региона во время беременности, в том числе у 23 из них с избыточной массой тела – в 10–12, 20–24 и 30–34 недели. Установлено, что уровень витаминов А и Е у всех пациенток в течение беременности соответствует референсным значениям, а витамин D у женщин с избыточной массой тела находится в границах дефицита в I и II триместрах беременности, повышается до 30 нг/мл к III триместру только у 17,4 % и демонстрирует значимое статистическое межгрупповое различие. Дополнительный прием витамина D до и во время беременности, определение его статуса на этапе прегравидарной подготовки и, при необходимости, контроль в течение беременности можно отнести к профилактическим мероприятиям по снижению риска осложнений для матери и новорожденного.

Ключевые слова: беременность, избыточная масса тела, жирорастворимые витамины, витамин D, окислительный стресс, северные территории

Шифр специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Для цитирования: Яковенко С. В., Корчин В. И., Угорелова Е. А. Оценка содержания жирорастворимых витаминов у беременных, проживающих в северной территории // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17, № 4. С. 43–49. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-6>.

Original article

ASSESSMENT OF FAT-SOLUBLE VITAMINS LEVELS IN PREGNANT WOMEN LIVING IN NORTHERN REGIONS

Sofya V. Yakovenko^{1,2}, Vladimir I. Korchin², Elena A. Ugorelova³

^{1,2}Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

³District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

¹sofyayakovenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3378-4951>

²vikhmgmi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1818-7550>

³ugorelovaea@okbhmao.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1903-0483>

Abstract. Increased formation of the reactive oxygen species leads to an increased risk of obstetric complications in the mother (pre-eclampsia, gestational diabetes mellitus, miscarriage) and impaired fetus development. Researchers studied the dynamics of serum levels of fat-soluble vitamins A, E, and D in 53 pregnant women from the northern region at 10–12, 20–24, and 30–34 weeks of gestation. Twenty-three of them were overweight. The study revealed that the levels of vitamins A and E in all patients remained within reference values during pregnancy. At the same time, vitamin D in overweight women was within the deficit limits in I and II trimesters of pregnancy, increased to 30 ng/mL by the III trimester only in 17.4% and showed a significant statistical intergroup difference. Additional vitamin D supplementation before and during pregnancy, determination of its status at the stage of pregravida preparation and, if necessary, monitoring during pregnancy can be attributed to preventive measures to reduce the risk of complications for the mother and newborn.

Keywords: Pregnancy, excess body weight, fat-soluble vitamins, vitamin D, oxidative stress, northern territories

Code: 3.1.4. Obstetrics and Gynaecology.

For citation: Yakovenko S. V., Korchin V. I., Ugorelova E. A. Assessment of fat-soluble vitamins levels in pregnant women living in northern regions. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(4):43–49. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-6>.

ВВЕДЕНИЕ

Вынашивание беременности и рождение ребенка в экстремальных природно-климатических условиях северного региона сопряжено с высоким риском развития неблагоприятных перинатальных и материнских исходов.

Совокупность таких факторов, как воздействие внешней среды (резкие колебания температуры, влажности и атмосферного давления, усиленная циклоническая деятельность, своеобразный микроэлементный состав воды и почвы) [1], повышенная масса тела у матери как стрессовый фактор у женщин в условиях Крайнего Севера [2] с учетом того, что сама беременность сопровождается трансформацией физиологических процессов организма [3], приводит к росту рисков, а именно к изменению окислительного метаболизма, сопровождающегося избыточным накоплением свободных радикалов и истощением антиоксидантной системы, транзиторной иммунной недостаточностью, нарушением внутренних биоритмов [4].

Происходящие анатомические, физиологические и биохимические изменения при гестации связаны с повышенным уровнем окислительного стресса, который необходим для развития нормальной беременности [5, 6], но при декомпенсации приводит к риску осложнений беременности для матери и плода [6–8]. В результате избыточного образования активных форм кислорода происходит нарушение эндотелиального гомеостаза с развитием дисфункции, сопровождающейся сосудосуживающим, протромботическим и провоспалительным эффектом, что может обусловить развитие таких состояний, как гестационный сахарный диабет, преждевременные роды [9], задержка развития плода [10] и преэклампсия [11, 12]. Для поддержания необходимого баланса про- и антиоксидантной системы в организме необходим адекватный уровень антиоксидантов, в том числе жирорастворимых витаминов А и Е.

Витамины А, Е и D, поступая в организм с пищевыми продуктами и в результате дотации в составе витаминно-минеральных комплексов, играют ключевую роль в сохранении здоровья матери и младенца. Каждый из этих эссенциальных микронутриентов обеспечивает важные функции в организме беременной. Витамин А необходим для дифференцировки эпителиальной и костной тканей, поддержания иммунитета и обеспечения нормального функционирования зрительного анализатора, участвует в регуляции процессов репродукции, в профилактике анемии. Физиологические функции витамина А включают антиоксидантную активность за счет соединения и стабилизации пероксильных радикалов.

Обладая выраженными антиоксидантными свойствами, витамин Е стабилизирует состояние клеточных мембран, влияет на функцию сердечной мышцы и половых желез. В синергии с витамином С он усиливает антиоксидантную защиту, снижает образование свободных радикалов. Витамин D, демонстрируя функции витамина и гормона, кроме основного регуляторного воздействия на фосфорно-кальциевый гомеостаз участвует в углеводном обмене, регулирует иммунологическую реактивность (изменение врожденного и адаптивного иммунитета). Под его влиянием в организмах матери и плода происходит стимулирование секреции инсулина, имплантация плаценты и регуляция функции эндотелия и ангиогенеза [13–15]. Кроме того, ряд ученых подтверждает свойства витамина D в качестве регулятора децидуального иммунитета, где плацента является одним из основных мест его внепочечного синтеза. За счет взаимодействия материнской и фетальной сторон плаценты регистрируется высокий уровень этого гормона в ткани, а при его недостаточности снижается и иммунная функция плаценты [16].

Цель – исследовать изменение содержания по триместрам жирорастворимых витаминов А, Е и D у беременных с избыточной массой тела, проживающих в ХМАО-Югре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 53 беременных, из которых 23 – с избыточной массой тела (основная группа), и 30 – с нормальной массой тела (группа контроля). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитан на основании антропометрических данных из медицинской документации и составил в основной группе 29,1 кг/м² и 21,8 кг/м² в группе контроля. Средний возраст пациенток составил 34,8 и 31,8 лет соответственно.

В обеих группах проведено исследование сыворотки крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным флуоресцентным детектированием для определения содержания витаминов А и Е, а также методом иммунохемилюминесцентного анализа определена концентрация витамина D. Для беременных с избыточной массой тела уровень витаминов измерялся трехкратно в 10–12, 20–22, 30–32 недели, для группы контроля – однократно. Статистический анализ проведен с помощью прикладных программ Statistica 8.0 и Microsoft Excel, для оценки данных с распределением, отличным от нормального, определяли медиану (Me), значения межквартильного интервала Q1–Q3 с применением U-критерия Манна – Уитни. Значимое различие принято как $p < 0,05$. Исследование про-

ведено в соответствии с этическими принципами, регламентированными Хельсинской декларацией, получена положительная экспертная оценка Локального этического комитета Ханты-Мансийской государственной медицинской академии (от 20.09.2022 № 196).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования в каждом триместре беременности установлен уровень жирорастворимых витаминов в сыворотке крови беременных с избыточной массой тела (табл. 1).

Таблица 1

Уровень жирорастворимых витаминов в основной группе исследования в динамике

Показатель	I триместр		II триместр		III триместр		p ¹ /p ²
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Витамин А, мкг/мл	0,47	0,40–0,58	0,45	0,40–0,57	0,53	0,45–0,63	0,613/0,141
Витамин Е, мкг/мл	6,03	5,40–7,64	5,20	4,30–5,83	5,79	5,47–7,44	0,002/1,0
Витамин D, нг/мл	16,55	10,77–21,13	16,58	9,49–21,35	22,11	14,60–31,11	0,956/0,003

Примечание: p¹ – статистическое различие между беременными I и II триместров; p² – статистическое различие между беременными II и III триместров. Составлено авторами.

В результате анализа установлено, что медианная концентрация витаминов А и Е соответствует физиологическому уровню, а витамина D ниже рекомендуемого предела (30–100 нг/мл).

Отмечено снижение содержания витаминов во II по отношению к I триместру и последующий подъем их уровня к III триместру. Уровень витамина А не показал статистически значимого различия медианно-го между триместрами (p¹ = 0,613, p² = 0,141), однако

содержание витамина Е снижается во II по сравнению с I триместром (5,20 мкг/мл против 6,03 мкг/мл, p¹ = 0,002). Следует отметить особый статус витамина D: в I и II триместрах его показатель находится в границах дефицита (менее 20 нг/мл), в III триместре отмечается рост сывороточного 25(OH)D в 1,3 раза по сравнению с предыдущими периодами беременности и составляет 22,11 нг/мл (p² = 0,003), при этом его уровень по-прежнему остается недостаточным (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная оценка содержания витаминов между исследуемыми группами

Показатель	Основная группа, n = 23		Контрольная группа, n = 30		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Витамин А, мкг/мл	0,49	0,41–0,58	0,49	0,39–0,58	0,576
Витамин Е, мкг/мл	5,6	4,90–6,20	5,91	5,32–6,38	0,069
Витамин D, нг/мл	18,63	11,98–22,81	24,41	16,60–31,11	0,005

Примечание: p – статистическое различие между беременными основной и контрольной групп. Составлено авторами.

Медианная концентрация витаминов Е и D ниже в группе беременных с избыточной массой тела по сравнению с контролем, при этом витамин Е без статистически значимого различия (5,6 мкг/мл против 5,91 мкг/мл, p = 0,069), а витамин D с достоверной разницей (24,41 нг/мл против 18,63 нг/мл, p = 0,005). В значении показателя витамина А межгруппового различия не установлено.

Обращает внимание низкий уровень витамина D в обеих группах, его содержание находится в границах дефицитного состояния у женщин с повышенным ИМТ и недостаточности у пациенток с нормальной массой тела, в целом не достигая физиологических значений у беременных обеих групп (табл. 3).

Таблица 3

Распределение беременных с избыточной массой тела по степени обеспеченности витаминами

Период	Витамин А, мкг/мл		Витамин Е, мкг/мл		Витамин D, нг/мл		
	< 0,34	0,34–0,88	< 5,1	5,1–19,4	< 20	20–30	> 30
I триместр	1/4,3 %	22/95,7 %	2/8,6 %	21/91,4 %	15/65,3 %	7/30,4 %	1/4,3 %
II триместр	1/4,3 %	22/95,7 %	10/43,5 %	13/56,5 %	15/65,3 %	8/34,7 %	0
III триместр	1/4,3 %	22/95,7 %	1/4,3 %	22/95,7 %	9/39,1 %	10/43,5 %	4/17,4 %

Примечание: составлено авторами.

Анализируя обеспеченность жирорастворимыми витаминами пациенток основной группы, отмечено, что у 95,7 % беременных достаточный уровень витамина А в течение беременности. Более чем 90 % пациенток демонстрируют оптимальное содержание витамина Е в I и III триместрах со снижением у 43,5 %

женщин в середине беременности. Значимые колебания уровня витамина D регистрируются у беременных с избыточной массой тела. Так, две трети (65,3 %) в I и II триместрах и 39,1 % в III триместре находятся в границах дефицитного состояния. Недостаточное содержание холекальциферола зарегистрировано

у 30,4–43,5 % женщин. И только к III триместру в основной группе исследования 17,4 % пациенток достигают физиологически оптимального уровня 25(OH)D.

Для выработки профилактических мероприятий по снижению риска осложнений беременности, вызванных оксидантным стрессом, необходимо изучение статуса антиоксидантов А и Е, витамина D на протяжении беременности. Выявление снижения уровня витаминов А и Е ниже физиологического значения может расцениваться как биомаркер риска развития таких осложнений, как преждевременные роды, синдром задержки развития плода [17]. При этом ряд ученых отмечают связь между высоким содержанием антиоксидантов материнской сыворотки и их протективной ролью в предотвращении такого осложнения беременности, как гестационный сахарный диабет [18]. Витамин А в границах физиологических значений необходим в течение беременности, при этом как его дефицит, так и повышенный уровень влияют на риск развития осложнений у плода, потребность в нем увеличивается во второй половине беременности [19]. Результаты некоторых исследований указывают на корреляцию потребления витамина А матерью и состоянием ее здоровья, качества грудного молока и показателями здоровья ребенка [20].

В нашем исследовании уровень витамина А незначительно изменяется у пациенток с избыточной массой тела, отсутствует значимое межгрупповое отличие, и преимущественное большинство женщин основной группы обеспечены им в достаточном количестве на протяжении всей беременности.

Исследованиями установлено, что уровень витамина Е в сыворотке крови женщин был статистически более низким в группе с неблагоприятным исходом беременности по сравнению с контрольной группой, в которой не отмечено осложнений для матери и новорожденного – SMD = 4,44 (95 %), ДИ (2,44–6,43), $p < 0,001$ [21], также концентрация витамина Е была значительно ниже у женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД) по сравнению со здоровыми беременными (MD: -0,10; 95 % ДИ: [-0,15, -0,05]), при этом на содержание витамина Е не влияло различие ИМТ – (MD: 0,03; 95 % ДИ: [-0,08, 0,013]). Кроме того, было отмечено значительное снижение витамина Е в третьем триместре беременности у женщин с ГСД (MD: -0,09; 95 % ДИ: [-0,12, -0,06]) [22].

Нами отмечено отсутствие статистического различия уровня витамина Е между группами исследования, однако установлено снижение медианной концентрации во II триместре у женщин с избыточной массой тела. В. Н. Серов и соавт. (2010 г.) указывают на повышенную потребность в витамине Е в III триместре в связи необходимостью компенсации провоспалительного эффекта, возникающего под действием свободно-радикальных процессов [19]. В нашем исследовании более 95 % пациенток были обеспечены витамином Е на физиологическом уровне к концу беременности.

Дефицит витамина D – это проблема мирового уровня. Сочетание догестационной ИМТ или ожирения и вынашивание беременности в экстремальных условиях циркумполярного региона усугубляет дефицитный статус витамина D у беременных. Динамика концентрации этого микронутриента

связана с течением гестации. По данным Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.), следует, что в III триместре с началом кальцификации скелета повышается потребность в кальции, что приводит к повышенной выработке 25(OH)D почками матери и плацентой [23]. Также дополнительным отрицательным фактором является отсутствие у преимущественного большинства пациенток информации о состоянии собственного статуса витамина D, его исследование не проводилось также и на прегравидарном этапе.

Нами установлена недостаточность холекальциферола с преобладанием дефицитного состояния в первой половине беременности в обеих группах. И несмотря на его рост к III триместру этот показатель не достигает оптимального уровня для беременных – 30–100 нг/мл.

Совокупность факторов, таких как беременность, ожирение или повышенная масса тела, вынашивание беременности в условиях проживания в высоких широтах составляет повышенный риск осложнений беременности. Для таких пациенток прием витамина D является неотъемлемой мерой профилактики. Исследования показывают, что прием 1 600 МЕ витамина D беременными с ожирением обеспечил повышение его уровня к 35–37-й неделе беременности по сравнению с исходным уровнем, при этом 98 % участвовавших женщин достигли показатель 50 нмоль/мл [24]. Также у беременных женщин с избыточным весом и ожирением прием 800 МЕ витамина D по сравнению с 400 МЕ значительно повышает уровень сывороточного 25(OH)D, обеспечивая достижение оптимальной величины у большинства женщин в контрольной группе [25–27].

Согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность: клинические рекомендации» (2020 г.) прием витамина D в дозе 400 МЕ необходим беременным групп высокого риска, но также рассматривается возможность использования дозировки 2 000–4 000 МЕ, особенно для жительниц северных регионов. Основным критерием выбора дозы витамина D является достижение концентрации циркулирующего 25(OH)D на уровне не менее 40 нг/мл [27–28].

С целью уточнения соблюдения врачебных рекомендаций по приему витаминно-минеральных комплексов мы провели анкетирование беременных, в результате которого выяснилось, что витаминные препараты в 1-й половине беременности принимали менее половины пациенток с повышенным ИМТ. В том числе данный факт подтвердил установленное нами снижение концентрации витаминов к середине беременности, что не противоречит данным других исследований [29, 30]. Рост уровня жирорастворимых витаминов во второй половине беременности возможен за счет повышения комплаентности пациенток к приему витаминно-минеральных комплексов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие у беременной догестационной избыточной массы тела, проживание в экстремальных условиях северной территории требует обеспечения контроля со стороны акушеров-гинекологов за соблюдением полноценного рациона питания, до-

полнительного приема витамина D, контроля его уровня на этапе прегравидарной подготовки и, при необходимости, во время гестации. Доза витамина D должна обеспечивать компенсированное состояние, сывороточный уровень 25(OH)D не ниже 30–40 нг/мл.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Никифорова Н. А., Карапетян Т. А., Доршакова Н. В. Особенности питания жителей Севера: обзор литературы // Экология человека. 2018. № 11. С. 20–22.
2. Попов А. Д., Зуевская Т. В., Чёрная Е. Е. и др. Ожирение и дефицит массы тела как предикторы гестационной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний // Медицинская наука и образование Урала. 2020. Т. 21, № 4. С. 122–126.
3. Липатов И. С., Тезиков Ю. В., Шмаков Р. Г. и др. Беременность – естественная модель метаболического синдрома: результаты динамического исследования физиологической гестации // Акушерство и гинекология. 2020. № 9. С. 88–96.
4. Шелудько В. С., Каспарова А. Э., Коваленко Л. В. и др. Причины привычной потери беременности у женщин в субарктическом регионе России: обзор литературы // Экология человека. 2020. № 6. С. 13–21.
5. Mannaerts D., Faes E., Cos P. et al. Oxidative stress in healthy pregnancy and preeclampsia is linked to chronic inflammation, iron status and vascular function // PLoS One. 2018. Vol. 13, no. 9. P. e0202919. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202919>.
6. Chiarello D. I., Abad C., Rojas D. et al. Oxidative stress: normal pregnancy versus preeclampsia // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2020. Vol. 1866, no. 2. P. 165354. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.005>.
7. Jauniaux E., Burton G. J. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy // Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. 2016. Vol. 45, no. 8. P. 775–785. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.02.012>.
8. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview // Archives of Toxicology. 2020. Vol. 94, no. 3. P. 651–715. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3>.
9. Hussain T., Murtaza G., Metwally E. et al. The role of oxidative stress and antioxidant balance in pregnancy // Mediators of Inflammation. 2021. Vol. 2021, no. 1. P. 9962860. <https://doi.org/10.1155/2021/9962860>.
10. Matsubasa T., Uchino T., Karashima S. et al. Oxidative stress in very low birth weight infants as measured by Urinary 8-OHdG // Free Radical Research. 2002. Vol. 36, no. 2. P. 189–193. <https://doi.org/10.1080/10715760290006510>.
11. Scholl T. O., Stein T. P. Oxidant damage to DNA and pregnancy outcome // Journal of Maternal-Fetal Medicine. 2001. Vol. 10, no. 3. P. 182–185. <https://doi.org/10.1080/jmf.10.3.182.185-10>.
12. Махова А. А., Ших Е. В., Хайтович Е. Д. Микронутриентная поддержка: влияние на течение беременности и состав грудного молока // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18, № 3. С. 114–123.
13. Mansur J. L., Oliveri B., Giacoia E. et al. Vitamin D: Before, during and after pregnancy: Effect on neonates and children // Nutrients. 2022. Vol. 14, no. 9. P. 1900. <https://doi.org/10.3390/nu14091900>.
14. Захарова И. Н., Мальцев С. В., Зубков В. В. и др. Влияние витамина D на течение беременности и здоровье новорожденных и детей раннего возраста: современный взгляд на проблему // РМЖ. Мать и дитя. 2020. Т. 3, № 3. С. 174–181.
15. Lo T.-H., Wu T.-Y., Li P.-C. et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and perinatal outcomes // Tzu Chi

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Nikiforova N. A., Karapetyan T. A., Dorshakova N. V. Feeding habits of the Northerners (literature review). *Human Ecology*. 2018;(11):20–22. (In Russ.).
2. Popov A. D., Zuevskaya T. V., Chernaya E. S. et al. Obesity and body weight deficiency as predictors of gestational hypertension and cardiovascular disease. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2020;21(4):122–126. (In Russ.).
3. Lipatov I. S., Tezikov Y. V., Shmakov R. G. et al. Pregnancy is a natural model of metabolic syndrome: results of a dynamic study of physiological gestation. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(9):88–96. (In Russ.).
4. Sheludko V. S., Kasparova A. E., Kovalenko L. V. et al. Factors associated with recurrent pregnancy loss in the Subarctic Region: A literature review. *Human Ecology*. 2020;(6):13–21. (In Russ.).
5. Mannaerts D., Faes E., Cos P. et al. Oxidative stress in healthy pregnancy and preeclampsia is linked to chronic inflammation, iron status and vascular function. *PLoS One*. 2018;13(9):e0202919. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202919>.
6. Chiarello D. I., Abad C., Rojas D. et al. Oxidative stress: normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(2):165354. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.005>.
7. Jauniaux E., Burton G. J. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2016;45(8):775–785.
8. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. *Archives of Toxicology*. 2020;94(3):651–715. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3>.
9. Hussain T., Murtaza G., Metwally E. et al. The role of oxidative stress and antioxidant balance in pregnancy. *Mediators of Inflammation*. 2021;2021(1):9962860. <https://doi.org/10.1155/2021/9962860>.
10. Matsubasa T., Uchino T., Karashima S. et al. Oxidative stress in very low birth weight infants as measured by urinary 8-OHdG. *Free Radical Research*. 2002;36(2):189–193. <https://doi.org/10.1080/10715760290006510>.
11. Scholl T. O., Stein T. P. Oxidant damage to DNA and pregnancy outcome. *Journal of Maternal-Fetal Medicine*. 2001;10(3):182–185. <https://doi.org/10.1080/jmf.10.3.182.185-10>.
12. Makhova A. A., Shikh E. V., Khaytovich E. D. Micronutrient support: its effect on pregnancy and the breast milk composition. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(3): 114–123. (In Russ.).
13. Mansur J. L., Oliveri B., Giacoia E. et al. Vitamin D: Before, during and after pregnancy: Effect on neonates and children. *Nutrients*. 2022;14(9):1900. <https://doi.org/10.3390/nu14091900>.
14. Zakharova I. N., Maltsev S. V., Zubkov V. V. et al. Effect of vitamin D on the pregnancy and the health of newborns and infants: State-of-the-art. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(3):174–181. (In Russ.).
15. Lo T.-H., Wu T.-Y., Li P.-C. et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and perinatal outcomes. *Tzu Chi Medical Journal*. 2019;31(4):201–206. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_32_19.

- Medical Journal. 2019. Vol. 31, no. 4. P. 201–206. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_32_19.
16. Tamblyn J. A., Hewison M., Wagner C. L. et al. Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface // *Journal of Endocrinology*. 2015. Vol. 224, no. 3. P. R107–R121. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0642>.
 17. Lyu Y., Wang G., Sun Z. et al. The association of maternal fat-soluble antioxidants in early pregnancy with gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study // *Nutrition & Diabetes*. 2022. Vol. 12, no. 1. P. 49. <https://doi.org/10.1038/s41387-022-00227-x>.
 18. Kerver J. M., Holzman C. B., Tian Y. et al. Maternal serum antioxidants in mid pregnancy and risk of preterm delivery and small for gestational age birth: Results from a prospective pregnancy cohort // *Journal of Women's Health*. 2021. Vol. 30, no. 9. P. 1233–1242. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8722>.
 19. Серов В. Н. Торшин И. Ю., Громова О. А. Потриместровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе мать – плацента – плод // *Гинекология*. 2010. Т. 12, № 6. С. 24–34.
 20. Gannon B. M., Jones C., Mehta S. Vitamin A requirements in pregnancy and lactation // *Current Developments in Nutrition*. 2020. Vol. 4, no. 10. P. nzaa142. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa142>.
 21. Wang S., Shi M., Zhou L. et al. Correlation of vitamin E level during pregnancy with maternal and neonatal health outcomes: A meta-analysis and systematic review // *American Journal of Translational Research*. 2023. Vol. 15, no. 6. P. 3838–3845.
 22. Sharifipour F., Abedi P., Ciahkal S. F. et al. Serum vitamin E level and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis // *The Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2020. Vol. 19, no. 2. P. 1787–1795. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00582-5>.
 23. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика : клинические рекомендации. 2015. URL: <https://goo.su/C9eYU> (дата обращения: 15.11.2024).
 24. Harreiter J., Mendoza L. C., Simmons D. et al. Vitamin D3 supplementation in overweight/obese pregnant women: No effects on the maternal or fetal lipid profile and body fat distribution – A secondary analysis of the multicentric, randomized, controlled vitamin D and lifestyle for Gestational Diabetes Prevention Trial (DALI) // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, no. 18. P. 3781. <https://doi.org/10.3390/nu14183781>.
 25. Ku C. W., Lee A. J. W., Oh B. et al. The effect of vitamin D supplementation in pregnant women with overweight and obesity: A randomised controlled trial // *Nutrients*. 2023. Vol. 16, no. 1. P. 146. <https://doi.org/10.3390/nu16010146>.
 26. Alhomaïd R. M., Mulhern M. S., Strain J. et al. Maternal obesity and baseline vitamin D insufficiency alter the response to vitamin D supplementation: A double-blind, randomized trial in pregnant women // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021. Vol. 114, no. 3. P. 1208–1218. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab112>.
 27. Ших Е. В., Махова А. А., Сизова Ж. М. и др. Витамин D в профилактике осложненной беременности и заболеваний у детей первого года жизни // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021. Т. 20, № 5. С. 114–123.
 28. Rusińska A., Płudowski P., Walczak M. et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland – Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel with Participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies – 2018 Update // *Frontiers in Endocrinology*. 2018. Vol. 9. P. 1–21. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00246>.
 29. Gromova O. A., Torshin I. Y., Tetruashvili N. K. et al. On the prospects of using vitamins and minerals in the prevention of
 16. Tamblyn J. A., Hewison M., Wagner C. L. et al. Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface. *Journal of Endocrinology*. 2015;224(3):R107–R121. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0642>.
 17. Lyu Y., Wang G., Sun Z. et al. The association of maternal fat-soluble antioxidants in early pregnancy with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Nutrition & Diabetes*. 2022;12(1):49. <https://doi.org/10.1038/s41387-022-00227-x>.
 18. Kerver J. M., Holzman C. B., Tian Y. et al. Maternal Serum Antioxidants in Mid Pregnancy and Risk of Preterm Delivery and Small for Gestational Age Birth: Results from a Prospective Pregnancy Cohort. *Journal of Women's Health*. 2021;30(9):1233–1242. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8722>.
 19. Gromova O. A., Serov V. N., Torshin T. J. Trimestral approach to appointment of vitamino-mineral complexes on the basis of the regular analysis of the biological importance of vitamins and microelements in system “mother–placenta–fetus”. *Gynecology*. 2010;12(6):24–34. (In Russ.).
 20. Gannon B. M., Jones C., Mehta S. Vitamin A requirements in pregnancy and lactation. *Current Developments in Nutrition*. 2020;4(10):nzaa142. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa142>.
 21. Wang S., Shi M., Zhou L. et al. Correlation of vitamin E level during pregnancy with maternal and neonatal health outcomes: A meta-analysis and systematic review. *American Journal of Translational Research*. 2023;15(6):3838–3845.
 22. Sharifipour F., Abedi P., Ciahkal S. F. et al. Serum vitamin E level and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2020;19(2):1787–1795. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00582-5>.
 23. Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika: Clinical Recommendations. 2015. URL: <https://goo.su/C9eYU> (accessed: 15.11.2024). (In Russ.).
 24. Harreiter J., Mendoza L. C., Simmons D. et al. Vitamin D3 supplementation in overweight/obese pregnant women: No effects on the maternal or fetal lipid profile and body fat distribution – A secondary analysis of the multicentric, randomized, controlled vitamin D and lifestyle for Gestational Diabetes Prevention Trial (DALI). *Nutrients*. 2022;14(18):3781. <https://doi.org/10.3390/nu14183781>.
 25. Ku C. W., Lee A. J. W., Oh B. et al. The effect of vitamin D supplementation in pregnant women with overweight and obesity: A randomised controlled trial. *Nutrients*. 2023;16(1):146. <https://doi.org/10.3390/nu16010146>.
 26. Alhomaïd R. M., Mulhern M. S., Strain J. et al. Maternal obesity and baseline vitamin D insufficiency alter the response to vitamin D supplementation: a double-blind, randomized trial in pregnant women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021;114(3):1208–1218. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab112>.
 27. Shikh E. V., Makhova A. A., Sizova Zh. M. et al. The role of vitamin d in the prevention of pregnancy complications and childhood diseases in the first year of life. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(5):114–123. (In Russ.).
 28. Rusińska A., Płudowski P., Walczak M. et al. Vitamin D Supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland – Recommendations of the Polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies – 2018 update. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:1–21. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00246>.
 29. Gromova O. A., Torshin I. Y., Tetruashvili N. K. et al. On the prospects of using vitamins and minerals in the prevention of

29. Громова О. А., Торшин И. Ю., Тетруашвили Н. К. и др. О перспективах использования витаминов и минералов в профилактике ранних потерь беременности // Акушерство и гинекология. 2021. № 4. С. 12–22.
30. Макарова С. Г., Коденцова В. М., Ладодо О. Б. и др. Микронутриентный статус беременной женщины: риски, связанные с дефицитом, и методы коррекции // Акушерство и гинекология. 2020. № 5. С. 156–164.
- early pregnancy losses. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;(4):12–22. (In Russ.).
30. Makarova S. G., Kodentsova V. M., Ladodo O. B. et al. Micronutrient status of a pregnant woman: Deficiency-associated risks and correction methods. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(5):156–164. (In Russ.).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

С. В. Яковенко – аспирант, декан.

В. И. Корчин – доктор медицинских наук, профессор.

Е. А. Угорелова – заведующий лабораторией клинической биохимии и иммунологии, врач клинической лабораторной диагностики.

ABOUT THE AUTHORS

S. V. Yakovenko – Postgraduate, Dean.

V. I. Korchin – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

E. A. Ugorelova – Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry and Immunology, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics.



Витамин D при беременности: связь с прегравидарной массой тела и ее гестационным увеличением

Покусаева В.Н.¹,
Гибадуллина Я.Э.¹,
Трошина Е.А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 214019, г. Смоленск, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117292, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Цель – оценить связь уровня 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] крови с прегравидарной массой тела и ее гестационным приростом с учетом срока беременности, возраста и паритета родов.

Материал и методы. Было проведено одноцентровое неинтервенционное исследование, в котором приняли участие 437 беременных г. Смоленска.

Результаты. По результатам исследования обеспеченность витамином D беременных в Смоленске крайне низкая: оптимальные значения уровня кальцидиола крови выявлены лишь у 2,3% пациенток, в то время как у подавляющего большинства беременных (84,0%) отмечается дефицит данного микронутриента. Более высокие значения прегравидарного индекса массы тела ассоциированы со снижением концентрации кальцидиола крови у беременных [$\beta = -0,211$, 95% доверительный интервал (ДИ) от $-0,382$ до $-0,041$, $p = 0,015$]. Выявлено снижение концентрации витамина D в ходе беременности ($\beta = 0,208$, 95% ДИ от $-0,296$ до $-0,12$, $p < 0,001$). Уровень витамина D во время беременности был выше среди женщин более старшего возраста ($\beta = 0,272$, 95% ДИ $0,122 - 0,422$, $p < 0,001$).

При сравнении концентрации 25(OH)D в крови беременных по сезонам были выявлены статистически значимые различия ($\chi^2_{(3)} = 43,2$, $p < 0,001$) с максимальным значением летом и минимальным – весной. Связи между концентрацией 25(OH)D крови женщины и гестационной прибавкой массы тела при дефиците и недостаточности витамина D не обнаружено.

Заключение. У беременных г. Смоленска отмечена высокая распространенность низкой обеспеченности витамином D, более выраженная у пациенток с избыточной массой тела и ожирением. Это диктует необходимость проведения максимально эффективных корректирующих мероприятий, позволяющих в кратчайшие сроки восполнить дефицит витамина D на этапе прегравидарной подготовки. Для уточнения связи гиповитаминоза D с патологическим увеличением веса в перспективе необходимо проведение интервенционных исследований и/или включение большего числа женщин, имеющих оптимальный уровень витамина D.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Покусаева В.Н., Трошина Е.А.; сбор материала и анализ данных – Покусаева В.Н., Гибадуллина Я.Э.; обзор публикаций по теме статьи – Покусаева В.Н., Гибадуллина Я.Э.; статистический анализ полученных результатов – Гибадуллина Я.Э.; интерпретация результатов – Покусаева В.Н., Трошина Е.А.; ведение пациенток – Покусаева В.Н., Гибадуллина Я.Э.; написание текста статьи – Покусаева В.Н., Гибадуллина Я.Э.

Для цитирования: Покусаева В.Н., Гибадуллина Я.Э., Трошина Е.А. Витамин D при беременности: связь с прегравидарной массой тела и ее гестационным увеличением // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 12, № 4. С. 15–23. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2024-12-4-15-23>

Статья поступила в редакцию 28.05.2024. Принята в печать 15.08.2024.

Ключевые слова:

витамин D;
беременность;
масса тела;
гестационное
увеличение массы
тела

Vitamin D during pregnancy: association with maternal weight and gestational weight gain

Pokusaeva V.N.¹,
Gibadullina Ya.E.¹,
Troshina E.A.²

¹ Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, 214019, Smolensk, Russian Federation
² National Medical Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russian Federation, 117292, Moscow, Russian Federation

Abstract

The aim of the study was to assess the association between blood 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels and pre-pregnancy body weight and gestational weight gain, taking into account gestation period, age, and parity.

Material and methods. Single-center non-interventional study included 437 pregnant women in Smolensk.

Results. According to the study results, the vitamin D supplementation in pregnant women in Smolensk is extremely low: only 2.3% of patients achieved the optimal level of calcidiol in the blood, while the deficiency of this micronutrient was detected in the majority of pregnant women (84.0%). Higher values of pre-pregnancy body mass index (BMI) were associated with a decrease in blood calcidiol concentration in pregnant women ($\beta=-0.211$, 95% CI from -0.382 to -0.041 , $p=0.015$). A decrease in the concentration of vitamin D was revealed during pregnancy ($\beta=-0.208$, 95% CI from -0.296 to -0.12 , $p<0.001$). Vitamin D levels during pregnancy were higher among older women ($\beta=0.272$, 95% CI $0.122-0.422$, $p<0.001$). When comparing the concentration of 25(OH)D in the blood of pregnant women by seasons of the year we found statistically significant differences ($\chi^2_{(3)}=43.2$, $p<0.001$) with the maximum value in summer and the minimum in spring. No relationship was found between the 25(OH)D blood concentration and gestational weight gain in in vitamin D deficiency and insufficiency.

Conclusion. Pregnant women in the city of Smolensk have a high prevalence of low vitamin D status, which is more pronounced in patients with excess body weight and obesity. This justifies the need for the most effective corrective measures to replenish vitamin D deficiency in the shortest possible time at the pregravid preparation stage. To clarify the relationship between hypovitaminosis D and pathological weight gain, further intervention studies and/or inclusion of a larger number of women with optimal vitamin D levels are needed in the future.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. Concept and research design – Pokusaeva V.N., Troshina E.A.; collection of material and data analysis – Pokusaeva V.N., Gibadullina Ya.E.; review of publications on the topic of the article – Pokusaeva V.N., Gibadullina Ya.E.; statistical analysis of the obtained results – Gibadullina Ya.E.; results interpretation – Pokusaeva V.N., Troshina E.A.; patient management – Pokusaeva V.N., Gibadullina Ya.E.; writing the text of the article – Pokusaeva V.N., Gibadullina Ya.E.

For citation: Pokusaeva V.N., Gibadullina Ya.E., Troshina E.A. Vitamin D during pregnancy: association with maternal weight and gestational weight gain. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training]. 2024; 12 (4): 15–23. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2024-12-4-15-23> (in Russian)

Received 28.05.2024. **Accepted** 15.08.2024.

Keywords:

vitamin D;
pregnancy; body
weight; gestational
weight gain

Введение

Витамин D – незаменимый жирорастворимый витамин, который поступает в организм с пищей и синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового излучения. Хорошо известна важность данного micronutrienta в поддержании адекватного уровня минералов, обеспечении организма кальцием и фосфором, а следовательно, в правильном развитии опорно-двигательного аппарата. Текущий образ жизни с меньшим количеством проводимого на открытом воздухе времени способствует значительному росту распространенности дефицита витамина D у человека [1, 2]. Особенно актуальной обозначенная проблема становится в период гестации [3]. Признано, что дефицит витамина D у беременных является серьезной проблемой общественного здравоохранения [4, 5]. По результатам отдельных

исследований, дефицит витамина D у беременных повышает риск развития гестационного сахарного диабета, преэклампсии, задержки роста плода, а также частоту преждевременных и оперативных родов [6, 7].

Метаболизм витамина D в организме беременной имеет свои особенности. Циркулирующий 25-гидроксивитамин D [25(OH)D], или кальцидиол, легко проникает через плацентарную ткань, являясь основным метаболитом у плода [6]. Среди факторов, значительно снижающих концентрацию кальцидиола крови в гестационный период, выделяют курение, низкое потребление витамина D с пищей, а также сезонные колебания уровня micronutrienta.

Но одной из основных причин пониженной концентрации 25(OH)D в крови беременной является ограниченное пребывание на солнце. В связи с тем, что в северных широтах кожный синтез витамина D происходит с середины весны

(апрель) до середины осени (октябрь), женщины, проживающие в большинстве регионов России, входят в группу повышенного риска развития дефицита витамина D в период гестации [8].

Результаты недавнего многоцентрового исследования продемонстрировали низкую обеспеченность данным микронутриентом беременных в центральных регионах России [9]. Действующие в настоящее время клинические рекомендации регламентировали необходимость приема витамина D в группах высокого риска (женщины с темной кожей, витилиго, имеющие ограничения пребывания на солнце, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, недостаточным питанием, ожирением, анемией, диабетом) только в период беременности [10]. Однако ведущие эксперты подчеркивают, что проблема должна решаться еще на прегнавидарном этапе. В связи с этим Экспертный совет эндокринологов и акушеров-гинекологов предложил изменить Клинические рекомендации и ввести обязательную диагностику дефицита/недостаточности витамина D на этапе планирования беременности для его быстрой ликвидации с использованием возможностей высокодозного витамина D Девилам [11].

Кроме того, для дальнейшей разработки персонализированного подхода к профилактике гиповитаминоза D важно продолжать поиск возможных модифицируемых факторов, изменяющих уровень кальцидиола крови при беременности.

Так, в последние годы появляются сообщения о связи между статусом витамина D беременной и ее массой тела [5, 12]. Установлено, что жировая ткань в организме человека депонирует витамин D, за счет чего его концентрация в плазме крови при ожирении и избыточной массе тела значительно снижается [13]. Однако при наличии зарубежных публикаций все еще ощущим недостаток отечественных научных работ, оценивающих факторы риска дефицита витамина D в гестационный период.

Цель исследования – оценить связь концентрации кальцидиола в крови беременных с прегнавидарной массой тела и ее гестационным приростом.

Материал и методы

В одноцентровое неинтервенционное проспективное когортное исследование были включены 468 беременных, проживающих в Смоленске (город расположен на широте 54°46.908'), от 19 до 44 лет.

Первичные конечные точки включали определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови в зависимости от прегнавидарного индекса массы тела (ИМТ) и гестационного увеличения массы тела. Вторичные конечные точки – срок гестации, возраст, паритет родов, сезон года.

Критерии включения: здоровые беременные, вставшие на учет в женской консультации на сроках до 12 нед гестации; согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии невключения: сопутствующая соматическая патология, в том числе сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, многоплодная беременность.

Критерии исключения: преждевременные роды, смена места жительства в гестационный период и невозможность дальнейшего наблюдения в женской консультации г. Смоленска.

Прием препаратов витамина D и препаратов, влияющих на метаболизм витамина D, на момент включения в исследование не учитывался. Из исследования были исключены 24 женщины в связи с преждевременными родами, что не позволяло корректно оценить уровень гестационной прибавки веса, а также 7 участниц, сменивших место жительства до родов. В окончательный анализ вошли данные 437 беременных.

У 290 (66,4%) пациенток прегнавидарный ИМТ был в пределах нормальных значений. Дефицит массы тела до беременности наблюдался у 18 (4,1%) пациенток. Избыточный прегнавидарный вес и ожирение, в свою очередь, были зафиксированы у 91 (20,8%) и 38 (8,7%) женщин из исследуемой выборки соответственно. По результатам анализа, средняя прегнавидарная масса тела составила $64,8 \pm 12,9$ кг, а медиана по общей прибавке веса в период беременности – 14,3 (11,5; 17,0) кг.

В ходе работы проведен сбор анамнеза, изучены данные медицинской документации. В рамках клинико-лабораторного обследования измерен уровень кальцидиола [25(OH)D] в крови беременных, а также рассчитаны ИМТ и гестационная прибавка веса. Всего проведено 469 исследований: 69 – в I, 243 – во II и 157 – в III триместрах. У 32 пациенток в исследовании фиксировался уровень витамина D крови дважды в разные сроки беременности: у 12 – в I и во II триместрах; у 20 женщин – во II и в III триместрах.

Для оценки динамики изменения уровня 25(OH)D в крови матери в гестационном периоде были проанализированы полученные парные результаты. Все обследованные пациентки были разделены на 2 группы по значению ИМТ до беременности: 1-ю группу составили 308 (70,5%) женщин с недостаточной и нормальной прегнавидарной массой тела (ИМТ < 25 кг/м²), а 2-ю – 129 (29,5%) пациенток с избыточным весом и ожирением (ИМТ ≥ 25 кг/м²).

Для оценки связи концентрации 25(OH)D в плазме крови и прегнавидарной массы женщины сравнительный анализ проводили между двумя обозначенными группами в каждой из 3 временных точек (триместры беременности). Оценку внутригрупповой динамики уровня 25(OH)D в плазме крови проводили в зависимости от периода наблюдения.

Для анализа связи концентрации 25(OH)D с гестационным увеличением массы тела (ГУМТ) пациенток разделили на 3 группы в соответствии с критериями ГУМТ, предложенными Американским институтом медицины (Institute of Medicine (IOM) в зависимости от исходного ИМТ. Группу с нормальной гестационной прибавкой массы тела составили 170 пациенток, с чрезмерной – 197, с недостаточной – 70. Изучаемые показатели анализировали исходя из различных значений уровня 25(OH)D крови, где 0–10 нг/мл – это выраженный дефицит, 10–20 нг/мл – дефицит, 20–30 нг/мл – недостаточность и > 30 нг/мл – оптимальный уровень.

Этапы формирования выборки, заполнения информированного согласия, сбора анамнеза, забора крови проведены

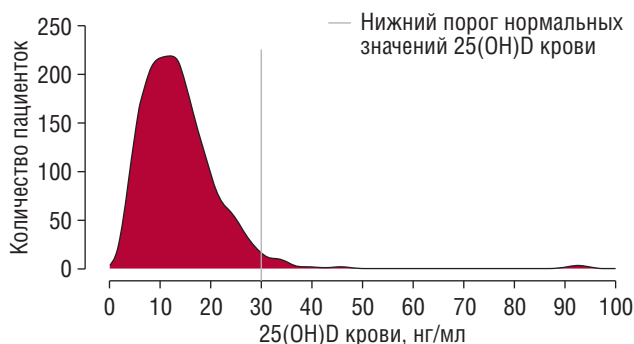


Рис. 1. Частотное распределение уровня 25(OH)D у беременных в Смоленске с отражением функции плотности распределения

на клинической базе ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России в женской консультации ОГБУЗ «Клинический родильный дом». Биоматериал в специальных транспортных контейнерах в ледяной бане доставляли в лабораторию СГМУ, там образцы замораживали и хранили при температуре -60 – -70 °С. Полученные образцы сыворотки венозной крови транспортировали в клиничко-диагностическую лабораторию ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России 1 раз в 6 мес, где проводили лабораторный анализ (данный фрагмент исследования выполнен в рамках реализации гранта РФ № 17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация»). Уровень 25(OH)D определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе Liaison XL, DiaSorin с использованием набора реактивов Liaison 25 OH Vitamin D TotalAssay.

В связи с тем, что в соответствии с дизайном исследования результаты определения 25(OH)D становились известны спустя несколько месяцев от момента забора материала, корректирующих мероприятий по ликвидации дефицита и недостаточности витамина D в период беременности не проводилось. После получения результатов участницы исследования с низкой обеспеченностью витамином D были проинформированы о необходимости обращения за медицинской помощью.

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России в 2018–2020 гг.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов статистических программ Jasp, version 0.18.3, Jamovi, version 2.3.28, MedCalc Statistical Software, version 20.109. Приводили точное значение p ; нулевую гипотезу отвергали при $p \leq 0,05$.

Проверку количественных значений исследуемых параметров на нормальность осуществляли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные параметры с нормальным распределением представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, а SD – среднеквадратическое

отклонение. Количественные значения с распределением, отличным от нормального, представлены в виде $Me (Q1; Q3)$, где Me – медиана, $Q1$ – нижний квартиль, а $Q3$ – верхний квартиль.

Для сравнения с референсным значением концентрации 25(OH)D крови применяли непараметрический аналог одновыборочного критерия Стьюдента – одновыборочный критерий Вилкоксона. В случае оценки результатов в двух связанных группах использовали критерий Вилкоксона. Для сравнения средних величин количественных признаков применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Для сравнения количественных значений 3 независимых групп использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса и критерий Данна для попарного сравнения групп. Поправку на множественность сравнений осуществляли по методу Бонферрони. Для оценки степени сопряженности признаков проводили корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Также был проведен многомерный линейный регрессионный анализ с пошаговым подбором предикторов.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования у беременных установлена крайне низкая обеспеченность витамином D. Выявлено статистически значимое снижение медианы 25(OH)D крови в изучаемой выборке беременных относительно референсных значений [12,6 (8,5; 17,3) нг/мл; $p < 0,001$]. Самая низкая концентрация 25(OH)D крови у беременных имела значение 4 нг/мл, а максимальный уровень данного показателя был равен 93,4 нг/мл (рис. 1). Оптимальных значений концентрации 25(OH)D крови достигла лишь у 10 (2,3%) пациенток. Недостаточность витамина D была выявлена у 60 (13,7%) женщин. У подавляющего большинства участниц исследования наблюдался дефицит (222 – 50,8%) или выраженный дефицит (145 – 33,2%) 25(OH)D.

Помимо изучения значений общего уровня кальцидиола крови, оценивали динамику изменения концентрации 25(OH)D в течение гестационного периода. Между триместрами беременности выявлены статистически значимые различия ($\chi^2_{(2)} = 27,52$, $p < 0,001$).

В анализируемой выборке самое низкое значение медианы по общему уровню 25(OH)D зафиксировано в III триместре беременности, что отличалось от более высоких показателей в I ($p < 0,001$) и во II ($p = 0,002$) триместрах (рис. 2). При сравнении значений 25(OH)D крови женщин в I и во II триместрах статистически значимых различий выявить не удалось ($p = 0,316$).

Для получения более корректных результатов также были проанализированы данные 42 участниц, у которых уровень 25(OH)D крови измеряли дважды в разные триместры беременности. В результате анализа парных значений 25(OH)D крови в I и во II триместрах статистически значимых различий выявить не удалось ($p = 0,339$), как и в описанных выше апостериорных сравнениях. При оценке динамики изменения кальцидиола крови от II к III триместру выявлено снижение его уровня (рис. 3). Медиана по 25(OH)D

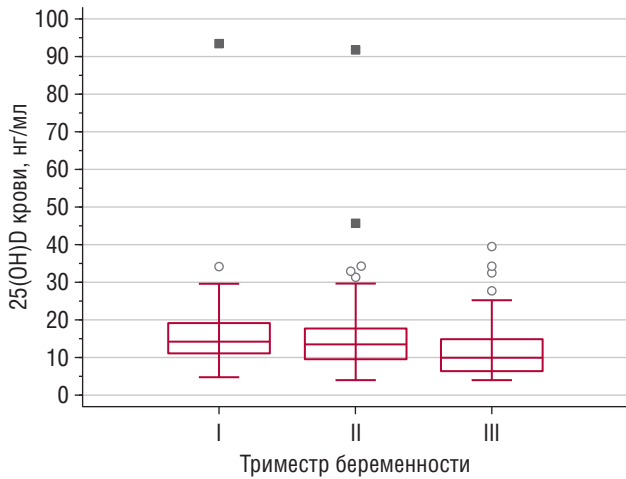


Рис. 2. Концентрация 25(OH)D крови у женщин в разных триместрах беременности

во II триместре беременности составила 13 (9,1; 15,5) нг/мл и была выше, чем аналогичный показатель в III триместре – 7,8 (4,8; 13) нг/мл ($p=0,015$). Также для выявления связи между уровнем 25(OH)D в крови женщин и сроком гестации был проведен корреляционный анализ. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена составил $-0,258$ ($r_s=-0,258$, 95% ДИ от $-0,353$ до $-0,164$, $p<0,001$).

Установленный факт снижения 25(OH)D в крови матери с увеличением срока гестации соотносится с данными многоцентрового поперечного исследования 2020 г., в котором приняли участие 1198 беременных из России [9]. Во всех трех анализируемых регионах был выявлен дефицит витамина D в период гестации. Оптимальный уровень зафиксирован менее чем у 7% пациенток, в то время как недостаточность данного микронутриента выявлена у 20,62% обследованных, а дефицит – у 46,66%. Наши результаты стали частью данного исследования, продемонстрировав критически низкую обеспеченность витамином D в Смоленске по сравнению с другими регионами Нечерноземья. Что касается изменений уровня витамина D на протяжении гестации, мы выявили общую тенденцию к росту дефицита с увеличением срока беременности.

Выяснив, что беременность сопряжена с прогрессивным снижением витамина D в организме женщины, мы постарались выяснить, как антропометрические показатели влияют на его концентрацию. Хорошо известно, что ожирение вызывает дефицит витамина D у человека, а снижение ИМТ приводит к увеличению его концентрации в крови [12]. Согласно данным F. Surján и соавт. (2019), избыточная жировая ткань уменьшает выброс эндогенно синтезированного витамина D в кровоток, а концентрация данного микронутриента в плазме крови у людей с ожирением на 57% меньше, чем у пациентов с ИМТ <30 кг/м² [13].

Предположив, что масса тела будущей матери и ее изменение при беременности могут влиять на микронутриентный статус, для оценки влияния веса женщины до беременности на уровень витамина D в гестационный период был проведен сравнительный анализ между 2 группами с разным прегравидарным ИМТ. Медиана 25(OH)D крови в группе жен-

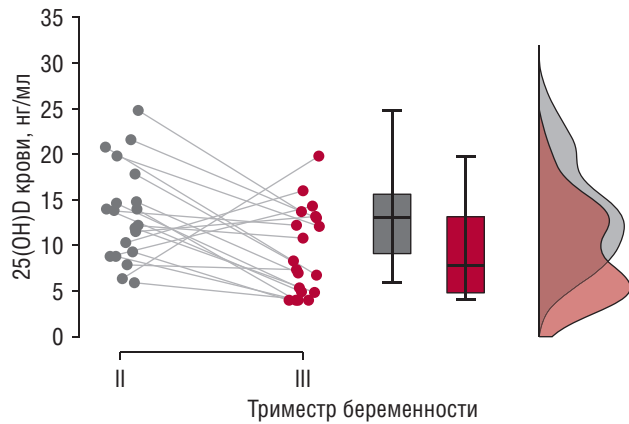


Рис. 3. Динамика уровня 25(OH)D беременных между II и III триместром

щин с нормальным и недостаточным прегравидарным ИМТ составила 13 (8,8; 17,8) нг/мл и была статистически значимо выше, чем в группе пациенток с выявленными до беременности ожирением и избыточной массой тела – 11,9 (8; 16,3) нг/мл ($p=0,041$). Однако ввиду ранее обнаруженной взаимосвязи между уровнем 25(OH)D и сроком гестации мы дополнительно включили в анализ срок гестации (рис. 4).

Обнаруженные закономерности согласуются с данными мировой литературы. В ранее опубликованных работах было показано, что более высокий ИМТ у беременных, как правило, сопряжен с более старшим возрастом и более высоким паритетом родов [14].

В норвежском проспективном когортном исследовании изучали факторы риска дефицита витамина D в гестационном периоде и уровень общего потребления данного микронутриента [8]. Из 2960 беременных, вошедших в исследование, ~61% потребляли витамин D ниже рекомендуемой нормы.

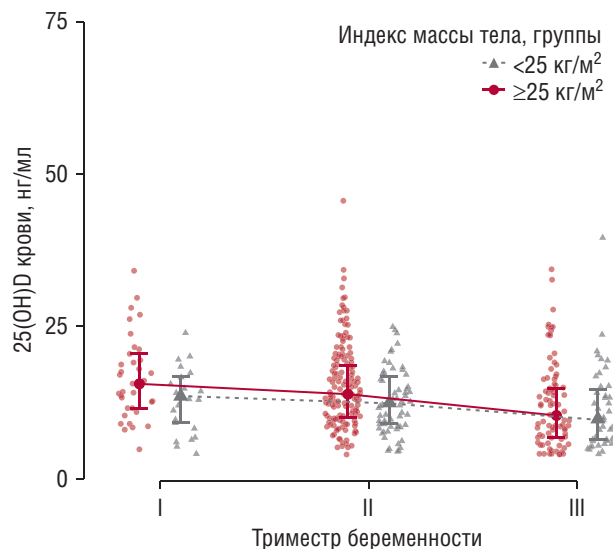


Рис. 4. Динамика уровня 25(OH)D на протяжении беременности в зависимости от исходной массы тела

Гестационное увеличение массы тела в исследуемой выборке при различной обеспеченности витамином D

Гестационное увеличение массы тела	Обеспеченность витамином D, группы		
	дефицит (<20 нг/мл), n (%)	недостаточность (20–30 нг/мл), n (%)	оптимальный уровень (>30 нг/мл), n (%)
Недостаточное	59 (16,1)	9 (15)	2 (20)
Рекомендуемое	140 (38,1)	25 (41,7)	5 (50)
Чрезмерное	168 (45,8)	26 (43,3)	3 (30)

Более высокие концентрации 25(OH)D в плазме крови были ассоциированы с забором крови в летний период, приемом биодобавок с содержанием витамина D, низким прегравидарным ИМТ, более старшим возрастом и отсутствием курения в течение беременности. Схожие результаты по оценке уровня витамина D у 1048 беременных в Тайване были опубликованы в 2023 г. Выявлена обратная корреляционная связь между концентрацией сывороточного витамина D на ранних сроках беременности и значением ИМТ матери ($p=0,0366$).

Подтверждает наличие связи между массой тела женщины и содержанием витамина D при беременности еще одно исследование 2021 г. С. Yang и соавт. оценили уровень витамина D и факторы риска дефицита данного микронутриента у 953 беременных в Шанхае [3]. Распространенность дефицита витамина D в данной выборке составила 40,7%, а на долю тяжелого дефицита пришлось 31,8%.

В качестве факторов риска дефицита витамина D были определены избыточная масса тела и ожирение, выявленные до беременности, а также возраст матери старше 30 лет, повторная беременность и гиперлипидемия. В этом же исследовании было показано, что при повышении уровня кальцидиола в крови матери значительно снижался риск развития гестационного сахарного диабета, что крайне важно для пациенток с прегравидарным нарушением липидного обмена. Однако в российском исследовании Е.А. Пигаровой и соавт. (2020) связи уровня 25(OH)D с антропометрическими характеристиками, в том числе с ИМТ, не выявлено [15].

Приняв во внимание неоднозначные данные литературы о влиянии медико-биологических факторов на концентрацию 25(OH)D в крови беременных, в рамках настоящего исследования был выполнен многомерный линейный регрессионный анализ с учетом не только прегравидарного ИМТ и срока гестации, но и возраста пациентки и паритета ее родов. Предварительный регрессионный анализ показал, что среди всех независимых параметров (прегравидарный ИМТ, возраст, паритет и срок гестации) только паритет не имеет статистически значимой связи с уровнем 25(OH)D крови ($\beta=0,304$, 95% ДИ от -1,025 до 1,633, $p=0,654$). При исключении данного показателя из регрессионной модели ее прогностическая способность несколько увеличилась: информационный критерий Акаике (AIC) = 3088→3086. Все оставшиеся в анализе предикторы оказались статистически значимыми.

Построена модель линейной регрессии со следующими выходными параметрами: $R^2=0,082$, adjusted $R^2=0,076$, $F=12,93$, $p<0,001$. Подобранные параметры не обладали

мультиколлинеарностью: коэффициент инфляции дисперсии (VIF) для прегравидарного ИМТ составил 1,01, для срока гестации – VIF=1, а для возраста – VIF=1,01. Коэффициент регрессии для прегравидарного ИМТ был равен -0,211 (95% ДИ от -0,382 до -0,041, $p=0,015$), а для срока гестации данное значение составило -0,208 (95% ДИ от -0,296 до -0,12, $p<0,001$). Иначе говоря, при повышении прегравидарного ИМТ женщины и срока гестации концентрация 25(OH)D в крови матери будет снижаться.

Из полученного регрессионного уравнения можно заключить, что при увеличении ИМТ на 1 кг/м² уровень кальцидиола крови снизится на 0,211 нг/мл, а при увеличении срока гестации на 1 нед уменьшится на 0,208 нг/мл.

Коэффициент регрессии для возраста составил 0,272 (95% ДИ 0,122–0,422, $p<0,001$). При пошаговом увеличении возраста беременной женщины на 1 год значение 25(OH)D крови в гестационный период повысится на 0,256 нг/мл.

Парадоксально, но в данном случае получены несколько противоречивые результаты: витамин D демонстрирует отрицательную связь с ИМТ, но положительную с возрастом. В связи с тем, что между возрастом и массой тела существует прямая связь, которая описывалась в ранее проведенных исследованиях по метаболическим нарушениям у беременных, полученные данные требуют дальнейшего анализа [16, 17].

Следует указать, что результаты регрессионного анализа могут быть применимы для генеральной совокупности лишь в пределах использованного в статье диапазона значений предикторов. Также важно отметить, что полученные значения – это усредненные показатели для популяции данного исследования. Значение adjusted R^2 составило 0,076, а следовательно, 7,6% варибельности уровня кальцидиола крови можно объяснить действием проанализированных предикторов. Тем не менее оставшиеся 92,4% варибельности концентрации 25(OH)D в гестационный период объясняются действием других факторов, которые не оценивались в настоящем исследовании.

Оценивая связь между концентрацией витамина D в организме беременной и гестационной прибавкой массы тела, мы опирались на исследование А. Figueiredo и соавт. [12]. В результате анализа данных 163 беременных из Рио-де-Жанейро было обнаружено, что пациентки с избыточной массой тела и дефицитом витамина D, выявленным в I и III триместрах беременности, имели более высокое значение гестационной прибавки массы тела по сравнению с женщинами из той же группы с нормальной концентрацией витамина D, а ИМТ ≥ 25 кг/м² у пациенток в I триместре, в свою очередь, усугублял риск чрезмерного ГУМТ.

Очевидно, что для оценки связи уровня 25(OH)D и гестационной прибавки массы тела некорректно использовать количественное значение ГУМТ, поскольку границы нормы прибавки массы для женщин с разным исходным ИМТ отличаются. Поэтому в расчетах были использована категоризация гестационной прибавки массы тела исходя из прегравидарного ИМТ (см. таблицу).

При сравнении значений концентрации 25(OH)D крови по группам ГУМТ статистически значимых различий не обнаружено ($\chi^2_{(2)}=0,632, p=0,739$). Тем не менее, как было установлено ранее, нужно учитывать и гестационный срок, в который проводился забор крови. Для этого значения 25(OH)D и ГУМТ анализировали отдельно в рамках каждого триместра беременности.

В I триместре наиболее низкое значение медианы 25(OH)D наблюдалось у женщин с недостаточной гестационной прибавкой массы тела, оно составило 11,5 (9; 18) нг/мл, а самое высокое – в группе с чрезмерным ГУМТ – 14,7 (12,6; 19) нг/мл. Тем не менее значения медианы 25(OH)D крови во всех 3 группах статистически значимо не различались ($\chi^2_{(2)}=0,551, p=0,759$).

Те же результаты получены для II ($p=0,982$) и III ($p=0,252$) триместров: ни в одном сравнении не выявлено статистически значимых различий между группами по гестационной прибавке массы тела. Таким образом, взаимосвязи между гестационным увеличением массы тела и уровнем витамина D в организме беременной в целом выборке и внутри каждого триместра по отдельности выявить не удалось. Однако мы предполагаем, что сравнительный анализ в данном случае является недостаточно корректным, так как мы попытались определить возможное влияние абсолютной концентрации 25(OH)D на уровень ГУМТ в популяции с крайне низким уровнем обеспеченности витамином D.

Еще одним модифицирующим фактором витаминной обеспеченности является продолжительность солнечной экспозиции. При сравнении концентрации 25(OH)D в крови беременных по сезонам (зима, весна, лето, осень) нами выявлены статистически значимые различия ($\chi^2_{(3)}=43,2; p<0,001$). Самое низкое значение медианы зафиксировано весной – 9,7 нг/мл (6,9; 13,3), что существенно ниже, чем летом ($p<0,001$) и осенью ($p<0,001$) (рис. 5). Самая высокая концентрация анализируемого микронутриента в крови наблюдалась летом. Медиана 25(OH)D для данного сезона составила 14,4 (12,1; 17,3) нг/мл, она была статистически значимо выше, чем аналогичные показатели для зимы ($p<0,001$) и весны ($p<0,001$). Зимой и осенью также обнаружены статистически значимые различия: 11,5 (7,4; 16,2) против 14,2 (10,2; 19,4) нг/мл ($p<0,001$). Отсутствие значимых отличий концентрации 25(OH)D в крови беременных зимой и весной ($p=0,065$), а также летом и осенью ($p=0,95$) позволяет выделить 2 основных периода с максимальной (летне-осенний) и минимальной (зимне-весенний) обеспеченностью витамином D беременных г. Смоленска. Полученные результаты согласуются с международными и российскими данными о сезонной вариабельности концентрации 25(OH)D, обусловленной продолжительностью инсоляции [1, 18].

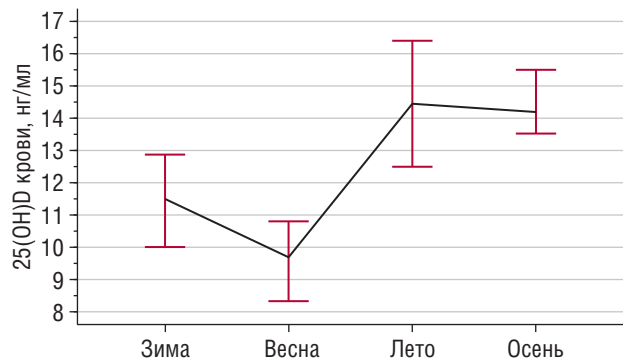


Рис. 5. Динамика уровня 25(OH)D у беременных г. Смоленска по сезонам

Заключение

Подводя итог вышеизложенному, можно утверждать, что проблема дефицита витамина D у женщин в период беременности продолжает оставаться крайне актуальной. Практически у всех включенных в исследование беременных г. Смоленска имели место дефицит и недостаточная обеспеченность витамином D. Связь уровня 25(OH)D с прегравидарным ИМТ, сроком гестации, возрастом пациентки, а также со временем года подтверждает необходимость индивидуализации профилактических мероприятий на прегравидарном этапе и в период беременности.

В то же время отсутствие связи между гестационной прибавкой массы тела и концентрацией 25(OH)D в крови пациенток в нашем исследовании может объясняться особенностью выборки с превалированием пациенток с недостаточной обеспеченностью витамином D и отсутствием корректирующих мероприятий во время гестации. Для уточнения связи гиповитаминоза с патологическим увеличением массы тела в перспективе необходимо проведение интервенционных исследований и/или включение в анализ данных большего числа женщин с оптимальным уровнем витамина D. В целом, дальнейшие работы в рамках обозначенной темы могут быть полезны при разработке персонализированной стратегии предупреждения гестационных осложнений, ассоциированных с дефицитом витамина D.

Результаты данного исследования наглядно демонстрируют необходимость внедрения программ прегравидарной подготовки женщин с исходным дефицитом витамина D. Учитывая краткосрочность временного промежутка от начала планирования до наступления беременности перспективным представляется прием высоких доз колекальциферола, который существенно быстрее и эффективнее, чем низкодозные курсы, повышает уровни 25(OH)D в сыворотке крови [19, 20].

Важно, что высокодозная схема приема витамина D безопасна и эффективна у пациентов с ожирением [21]. В этом аспекте перспективным представляется использование нового высокодозного препарата витамина D Девилам с содержанием колекальциферола 5000 МЕ или 50 000 МЕ в одной таблетке. Девилам имеет преимущества формы выпуска, что позволяет обеспечивать его сохранность от

воздействия факторов окружающей среды и более равномерное всасывание колекальциферола, точность дозирования и высокую биодоступность лекарственного препарата. Прием высокодозного витамина D позволяет на 14 дней быстрее достигать целевого уровня 25(OH)D в сыворотке крови по сравнению с низкодозовыми режимами [19].

Матричная таблетка Девилам включает многоуровневые ячейки из натурального желатина, в которые в виде бусин

помещаются покрытые липидными комплексами микро-частицы колекальциферола. Снаружи таблетка покрыта пленочной оболочкой, резистентной к воздействию кислой среды желудочного сока. Выход колекальциферола из матричной таблетки происходит в тонком кишечнике путем медленной диффузии из матричного каркаса, что позволяет обеспечить равномерность всасывания и точность дозирования.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Покусаева Вита Николаевна (Vita N. Pokusaeva)* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Российская Федерация
E-mail: vita.pokusaeva@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4326-7007>

Гибадуллина Яна Эркиновна (Yana E. Gibadullina) – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Российская Федерация

E-mail: yanagib@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2289-241X>

Трошина Екатерина Анатольевна (Ekaterina A. Troshina) – член-корреспондент РАН, профессор, заместитель директора Центра – директор Института клинической эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: troshina@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

ЛИТЕРАТУРА

1. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Каронова Т.Л., Трошина Е.А. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых // Терапевтический архив. 2021. Т. 93, № 10. С. 1209–1216. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201071>
2. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Трошина Е.А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // Проблемы эндокринологии. 2021. Т. 67, № 2. С. 84–92. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12736>
3. Yang C., Jing W., Ge S., Sun W. Vitamin D status and vitamin D deficiency risk factors among pregnancy of Shanghai in China // BMC Pregnancy Childbirth. 2021. Vol. 21, N 1. P. 431. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03889-0>
4. Kiely M.E., Wagner C.L., Roth D.E. Vitamin D in pregnancy: where we are and where we should go // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2020. Vol. 201. Article ID 105669. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105669>
5. Liu C.C., Huang J.P. Potential benefits of vitamin D supplementation on pregnancy // J. Formos. Med. Assoc. 2023. Vol. 122, N 7. P. 557–563. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2023.02.004>
6. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Зубков В.В. и др. Влияние витамина D на течение беременности и здоровье новорожденных и детей раннего возраста: современный взгляд на проблему // ПМЖ. Мать и дитя. 2020. Т. 3, № 3. С. 174–181.
7. Gallo S., McDermid J.M., Al-Nimr R.I. et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: an evidence analysis center systematic review and meta-analysis // J. Acad. Nutr. Diet. 2020. Vol. 120, N 5. P. 898–924. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2019.07.002>
8. Amberntsson A., Bärebring L., Winkvist A. et al. Vitamin D intake and determinants of vitamin D status during pregnancy in The Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study // Front. Nutr. 2023. Vol. 10. Article ID 1111004. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1111004>
9. Платонова Н.М., Рыбакова А.А., Никанкина Л.В. и др. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах России // Проблемы эндокринологии. 2020. Т. 66, № 6. С. 81–87.
10. Нормальная беременность. Клинические рекомендации. Москва, 2023.
11. Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Веснина А.Ф. и др. Резолюция национального междисциплинарного совета экспертов «Высокодозный витамин D (Девилам) в практике акушера-гинеколога» // Проблемы эндокринологии. 2024. Т. 70, № 2. С. 103–116. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13465>
12. Figueiredo A.C.C., Carrilho T.R.B., Batalha M.A. et al. Association between vitamin D status during pregnancy and total gestational weight gain and postpartum weight retention: a prospective cohort // Eur. J. Clin. Nutr. 2020. Vol. 74, N 1. P. 126–134. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0465-2>
13. Cyprian F., Lefkou E., Varoudi K., Girardi G. Immunomodulatory effects of vitamin D in pregnancy and beyond // Front. Immunol. 2019. Vol. 10. P. 2739. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02739>
14. Трошина Е.А., Покусаева В.Н., Андреева Е.Н. и др. Ожирение у женщин / под ред. Г.А. Мельниченко, Н.К. Никифоровского. Москва : Медицинское информационное агентство, 2017. 272 с. ISBN 978-5-9986-0296-2.
15. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Катамадзе Н.Н., Поваляева А.А., Трошина Е.А. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в различных регионах Российской Федерации: результаты 1-го этапа многоцентрового поперечного рандомизированного исследования // Остеопороз и остеопатии. 2020. Т. 23, № 4. С. 4–12.
16. Покусаева В.Н., Никифоровский Н.К., Мариновичева Е.И., Никифоровская Е.Н. Факторы риска патологического увеличения массы тела при беременности // Акушерство и гинекология. 2013. № 4. С. 19–24.
17. Vats H., Saxena R., Sachdeva M.P., Walia G.K., Gupta V. Impact of maternal pre-pregnancy body mass index on maternal, fetal and neonatal adverse outcomes in the worldwide populations: a systematic review and meta-analysis // Obes. Res. Clin. Pract. 2021. Vol. 15, N 6. P. 536–545. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.orpc.2021.10.005>
18. Shen Y., Pu L., Si S., Xin X., Mo M., Shao B. et al. Vitamin D nutrient status during pregnancy and its influencing factors // Clin. Nutr. 2020. Vol. 39, N 5. P. 1432–1439. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.06.002> Epub 2019 Jun 8. PMID: 31229327.
19. De Niet S., Coffiner M., Da Silva S., Jandrain B., Souberbielle J.C., Cavalier E. A randomized study to compare a monthly to a daily administration of vitamin D supplementation // Nutrients. 2018. Vol. 10, N 6. P. 659.
20. Malih Z., Lawes C.M.M., Wu Z., Huang Y., Waayer D., Toop L. et al. Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: results from a randomized controlled trial // Am. J. Clin. Nutr. 2019. Vol. 109, N 6. P. 1578–1587.
21. Karampela I., Sakelliou A., Vallianou N., Christodoulatos G.S., Magkos F., Dalamaga M. Vitamin D and obesity: current evidence and controversies // Curr. Obes. Rep. 2021. Vol. 10, N 2. P. 162–180.

* Автор для корреспонденции.

REFERENCES

1. Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Karonova T.L., Troshina E.A. The first Russian multicenter non-interventional registry study to study the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in Russian Federation // *Terapevticheskii arkhiv*. 2021; 93 (10): 1209–16. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201071> (in Russian)
2. Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y.A., Troshina E.A. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology*. 2021; 67 (2): 84–92. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12736> (in Russian)
3. Yang C., Jing W., Ge S., Sun W. Vitamin D status and vitamin D deficiency risk factors among pregnancy of Shanghai in China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21 (1): 431. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03889-0>
4. Kiely M.E., Wagner C.L., Roth D.E. Vitamin D in pregnancy: where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020; 201: 105669. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105669>
5. Liu C.C., Huang J.P. Potential benefits of vitamin D supplementation on pregnancy. *J Formos Med Assoc*. 2023; 122 (7): 557–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2023.02.004>
6. Zakharova I.N., Mal'tsev S.V., Zubkov V.V., et al. Effect of vitamin D on the pregnancy and the health of newborns and infants: state-of-the-art. *RMZh. Mat' i ditya [RMJ. Mother and Child]*. 2020; 3 (3): 174–81. (in Russian)
7. Gallo S., McDermid J.M., Al-Nimr R.I., et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: an evidence analysis center systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet*. 2020; 120 (5): 898–924. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2019.07.002>
8. Amberntsson A., Bärebring L., Winkvist A., et al. Vitamin D intake and determinants of vitamin D status during pregnancy in The Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *Front Nutr*. 2023; 10: 1111004. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1111004>
9. Platonova N.M., Rybakova A.A., Nikankina L.V., et al. Vitamin D and pregnancy: current state of the problem in the central regions of the Russian Federation. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2020; 66 (6): 81–7. (in Russian)
10. A normal pregnancy. Clinical recommendations. Moscow, 2023. (in Russian)
11. Andreeva E.N., Artyuk N.V., Vesnina A.F., Zazerskaya I.E., Karakhalis L.Y., Katkova N.Y., Pigarova E.A., Sakhautdinova I.V., Spiridonova N.V., Tapilskaya N.I., Khamoshina M.B., Sheremet'yeva E.V., Yureneva S.V., Yarmolinskaya M.I. Resolution of the national interdisciplinary council of experts "High-dose vitamin D (Devilam) in the practice of an obstetrician-gynecologist". *Problems of Endocrinology*. 2024; 70 (2): 103–16. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13465> (in Russian)
12. Figueiredo A.C.C., Carrilho T.R.B., Batalha M.A., et al. Association between vitamin D status during pregnancy and total gestational weight gain and postpartum weight retention: a prospective cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2020; 74 (1): 126–34. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0465-2>
13. Cyprian F., Lefkou E., Varoudi K., Girardi G. Immunomodulatory effects of vitamin D in pregnancy and beyond. *Front Immunol*. 2019; 10: 2739. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02739>
14. Troshina E.A., Pokusaeva V.N., Andreeva E.N., et al. Obesity in women. In: G.A. Mel'nichenko, N.K. Nikiforovsky (eds). Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2017: 272 p. ISBN 978-5-9986-0296-2. (in Russian)
15. Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Katamadze NN, Povaliaeva AA, Troshina EA. Prevalence of vitamin D deficiency in various regions of the Russian Federation: results of the first stage of the multicenter cross-sectional randomized study. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020; 23 (4): 4–12. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo12701> (in Russian)
16. Pokusaeva V.N., Nikiforovsky N.K., Marinovicheva E.I., Nikiforovskaya E.N. Risk factors for pathological weight gain during pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 2013; (4): 19–24. (in Russian)
17. Vats H., Saxena R., Sachdeva M.P., Wallia G.K., Gupta V. Impact of maternal pre-pregnancy body mass index on maternal, fetal and neonatal adverse outcomes in the worldwide populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2021; 15 (6): 536–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.10.005>
18. Shen Y., Pu L., Si S., Xin X., Mo M., Shao B., et al. Vitamin D nutrient status during pregnancy and its influencing factors. *Clin Nutr*. 2020; 39 (5): 1432–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.06.002> Epub 2019 Jun 8. PMID: 31229327.
19. De Niet S., Coffiner M., Da Silva S., Jandrain B., Souberbielle J.C., Cavalier E. A randomized study to compare a monthly to a daily administration of vitamin D-supplementation. *Nutrients*. 2018; 10 (6): 659.
20. Malihi Z., Lawes C.M.M., Wu Z., Huang Y., Waayer D., Toop L., et al. Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: results from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2019; 109 (6): 1578–87.
21. Karampela I., Sakelliou A., Vallianou N., Christodoulatos G.S., Magkos F., Dalamaga M. Vitamin D and obesity: current evidence and controversies. *Curr Obes Rep*. 2021; 10 (2): 162–80.

ВИТАМИН D И БЕРЕМЕННОСТЬ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В ЦЕНТРАЛЬНЫХ РЕГИОНАХ РФ

© Н.М. Платонова^{1*}, А.А. Рыбакова¹, Л.В. Никанкина¹, Н.М. Малышева¹, Е.Н. Андреева¹, В.Н. Покусаева², Е.Л. Бойко³, Е.А. Трошина¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

³Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова, Иваново, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Известно, что витамин D играет важную роль при беременности, его недостаток может быть ассоциирован с риском развития гестационного сахарного диабета, преэклампсии, плацентарной недостаточности, низкой массой тела при рождении, может быть фактором риска преждевременных родов и бактериальных инфекций.

ЦЕЛЬ. Провести эпидемиологический анализ обеспеченности витамином D женщин на разных сроках беременности, проживающих на территории РФ.

МЕТОДЫ. В наблюдательное многоцентровое поперечное сплошное исследование были включены 1198 здоровых беременных женщин, проживающих в трех регионах РФ. У всех беременных женщин определяли уровень 25(OH)D сыворотки крови, проводилось анкетирование (дата рождения и срок беременности). Сбор биоматериала проводился с августа 2018 г. по декабрь 2019 г. Конечной точкой исследования явилась оценка обеспеченности витамином D беременных женщин по триместрам. При статистическом анализе проводились подсчет и распределение по группам в зависимости от уровня витамина D, а также подсчет медианы уровня витамина D в каждом регионе.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Во всех трех исследуемых регионах подтверждено наличие дефицита витамина D у беременных женщин. Его оптимальный уровень выявлен менее чем у 7% женщин. Недостаточность данного витамина присутствует у 20,62% обследованных. Наибольшая доля обследованных находится в дефиците витамина D — 46,66%. Наиболее низкие показатели выявлены в г. Смоленске, где медиана уровня витамина D составила 12,75 нг/мл. Также выявлено, что в обследованных регионах встречаемость дефицита витамина D увеличивается в динамике по триместрам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В нашем исследовании мы подтвердили наличие дефицита 25(OH)D у большинства обследованных беременных женщин, что соотносится с международными эпидемиологическими данными. Это необходимо учитывать как на этапе предгравидарной подготовки, так и для достижения оптимального уровня витамина D для каждого триместра беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: 25(OH)D; беременность; дефицит витамина D.

VITAMIN D AND PREGNANCY: CURRENT STATE OF THE PROBLEM IN THE CENTRAL REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION

© Nadezhda M. Platonova^{1*}, Anastasia A. Rybakova¹, Larisa V. Nikankina¹, Natalya M. Malysheva¹, Elena N. Andreeva¹, Vita N. Pokusaeva², Elena L. Boyko³, Ekaterina A. Troshina¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

³Federal State Budget Institute Ivanovo scientific-research institute named after V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia

BACKGROUND: It has been proven that vitamin D plays an important role in pregnancy. Deficiency of this element may be associated with the risk of developing gestational diabetes mellitus, preeclampsia, placental insufficiency, low birth weight and premature birth.

AIMS: To conduct an epidemiological analysis of vitamin D supply in women at different stages of pregnancy, living in Russia.

MATERIALS AND METHODS: We included 1198 pregnant women living in 3 regions of Russia in the observational, multicenter, cross-sectional, continuous study. All pregnant women were tested for serum 25(OH)D levels. We collected biomaterial from August 2018 to December 2019. The end point of the study was the indicator of vitamin D supply in pregnant women and its level depending on the trimester of pregnancy and region of Russia. Statistical analysis included counting and grouping according to vitamin D levels, and calculating the median vitamin D concentration in each region.

RESULTS: We confirmed vitamin D deficiency in all regions. The optimum level of this element is present in less than 7% of women. Insufficiency of this element is present in 20,62% of all women. The largest percentage of them is in a deficit of this element — 46,66%. We found that the lowest rates are in Smolensk, where the median was 12,75 ng/ml. In addition, we found changes in vitamin D concentration: with an increase in gestational age revealed a decrease in its level.

CONCLUSIONS: In our study, we confirmed the presence of a 25(OH)D deficiency in most of the examined pregnant women, which is consistent with international epidemiological data. We should remember about these both at the stage of pre-gravid preparation and at the stage of pregnancy itself in order to achieve the optimal level of vitamin D.

KEYWORDS: *Vitamin D; pregnancy; vitamin D deficiency.*

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D — жирорастворимый витамин, который присутствует в некоторых продуктах питания, может быть доступен в качестве пищевой добавки. Также он вырабатывается эндогенно при попадании ультрафиолетовых лучей на кожу.

Витамин D играет ключевую роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, является эффективным средством профилактики и лечения остеопороза и рахита, снижает риск падений у пожилых людей [1, 2].

Также современные наблюдательные исследования свидетельствуют о наличии у витамина D внескелетных эффектов, а именно его связи с аутоиммунными, сердечно-сосудистыми, пролиферативными, неврологическими заболеваниями [3, 4].

Во время беременности витамин D играет большую роль в регуляции системы мать-плацента-плод, тем самым обеспечивая нормальный рост, вес и развитие плода, снижая риски развития гипокальциемии, судорог, инфекций дыхательных путей [5, 6].

Анализ многочисленных исследований свидетельствует о неблагоприятном влиянии дефицита витамина D на течение и исход беременности.

С его дефицитом ассоциированы риски развития гестационного сахарного диабета, преэклампсии, плацентарной недостаточности, низкой массы тела при рождении, преждевременных родов, бактериальных инфекций [7–11]. В РФ преэклампсия встречается в 13–16% общего числа родов [12]. Частота преждевременных родов в России составляет 5–6,5% и колеблется в зависимости от региона [13].

Беременные и кормящие женщины относятся к группе риска по развитию дефицита и недостаточности витамина D, что подтверждается результатами многочисленных эпидемиологических исследований [14, 15].

Метаболизм витамина D во время беременности

Во время беременности метаболизм витамина D в организме матери претерпевает ряд физиологических изменений для обеспечения нормального роста и развития плода. Концентрация 1,25(OH)₂D в сыворотке крови увеличивается, начиная с ранних сроков беременности, и достигает 3-кратного повышения в III триместре. Изменение концентрации 1,25(OH)₂D приводит к увеличению всасывания кальция в кишечнике для компенсации повышенной экскреции кальция с мочой [16].

Рост уровня 1,25(OH)₂D может зависеть от доступности субстрата 25(OH)D, однако механизмы данного процесса остаются не до конца изученным. Также выдвинута гипотеза о том, что ПТГ-подобные пептиды

могут играть роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, в частности, в увеличении концентрации 1,25(OH)₂D в сыворотке крови. Также на его уровень может влиять плацента, которая, как было показано в ряде экспериментальных работ, содержит фермент CYP27B1 (25-гидроксиовитамина D₃ 1-альфа-гидроксилаза) и продуцирует 1,25(OH)₂D [17].

В работе B.W. Hollis отмечено, что положительная корреляция между концентрациями 1,25(OH)₂D и 25(OH)D более выражена у беременных женщин по сравнению с небеременными, что позволяет предположить, что синтез 1,25(OH)₂D может зависеть от концентрации 25(OH)D в крови беременных [18].

Эпидемиология дефицита витамина D у беременных женщин

По результатам проведенных метаанализов за 1959–2014 гг. было показано, что средняя концентрация 25(OH)D у беременных женщин по регионам была: 18,8–26 нг/мл (Америка), 6–28,8 нг/мл (Европа), 5,2–24 нг/мл (Восточное Средиземноморье), 8–20,8 нг/мл (Юго-Восточная Азия), 16,8–28,8 нг/мл (Западная часть Тихого океана), 36,8 нг/мл (Африка). Исследование показало, что даже женщины, проживающие в более инсолированных регионах, находятся в дефиците или недостаточности витамина D [19]. Российские исследования показали, что беременные, проживающие в г. Санкт-Петербурге (n=205), находятся в дефиците и недостаточности витамина D (17,5–22,6 нг/мл) [20]. Исследование, проведенное в Амурской области (n=60), выявило, что 56,7% женщин находятся в дефиците витамина D [21].

ЦЕЛЬ

Провести эпидемиологический анализ обеспеченности витамином D женщин на разных сроках беременности, проживающих на территории РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное многоцентровое поперечное сплошное исследование, в которое были включены 1198 беременных женщин, проживающих в 3 центральных регионах РФ.

Критерии соответствия

Критерии включения: здоровые беременные женщины на разных сроках беременности в возрасте от 18 до 45 лет.

Критерии исключения: отказ пациентки от участия в исследовании (на любом этапе), многоплодная беременность, аномалия плода, тяжелые соматические заболевания, тяжелые психические заболевания.

Условия проведения и продолжительность исследования

Исследование проводилось на базе нескольких лечебных учреждений. Включение беременных женщин, сбор биоматериала, заполнение информированного согласия проводилось на базе женских консультаций 3 медицинских организаций: Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова, Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы. Лабораторный анализ проводился на базе Клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ. У каждой беременной женщины на однократном визите проводились забор крови, подписание информированного согласия, опрос.

Сбор биоматериала проводился с августа 2018 г. по декабрь 2019 г. Затем биоматериал транспортировался в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ, где проводились лабораторные исследования и анализ полученных результатов.

Описание медицинского вмешательства

Всем женщинам, включенным в исследование, определяли уровень 25(ОН)D. Забор крови проводился рано утром, натощак. Учитывая, что наше исследование является сплошным, включение в исследование проводилось в любом триместре беременности. Кровь центрифугировали через 30–40 мин после сбора. Затем сыворотку замораживали при температуре ниже -20°C , с последующей подготовкой для транспортировки в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ. Беременные женщины заполняли анкету, где отвечали на следующие вопросы: дата рождения, срок беременности в неделях.

Уровень 25(ОН)D (нг/мл) был определен методом хемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе Liaison XL, DiaSorin с использованием набора реактивов Liaison 25 ОН Vitamin D Total Assay. Для оценки уровня витамина D использовались клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых», 2016 г. (табл. 1).

Таблица 1. Оценка уровня 25(ОН)D в соответствии с клиническими рекомендациями.

Термины	Концентрация 25(ОН)D в сыворотке	
	нмоль/л	нг/мл
Выраженный дефицит	0–25	0–10
Дефицит	25–50	10–20
Недостаток	>50–75	20–30
Норма	>75–150	>30

Основной исход исследования

Конечными точками исследования были показатель обеспеченности витамином D беременных женщин, его уровень в зависимости от триместра беременности и региона проживания.

Анализ в подгруппах

Все женщины, включенные в данное исследование, были разделены по месту проживания (Москва, Иваново, Смоленск), а также на 4 класса градации уровня витамина D (выраженный дефицит, дефицит, недостаточность, оптимальный уровень витамина D).

Этическая экспертиза

Данная работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России 27.09.2017, протокол №17.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Расчет размера выборки проведен в соответствии с техническими и иными возможностями представленных медицинских организаций по сбору и хранению биоматериала и составил от 320 до 450 женщин из каждого региона. Некоторые образцы были исключены из исследования в связи с ошибками при сборе и хранении. Также исследование проведено по принципу сплошного, а не выборочного исследования, что может являться обоснованием отсутствия необходимости расчета минимального размера выборки.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ данных проведен с помощью программы Microsoft Excel 2016, в которой проводились подсчет и распределение по группам в зависимости от уровня витамина D, а также подсчет медианной концентрации витамина D в каждом регионе. Оценка связи триместра беременности и уровня витамина D проведена с помощью блочной диаграммы с ограничителями выбросов. Количественные показатели приведены в процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследовании приняли участие 1198 беременных женщин, проживающих в трех центральных регионах РФ (характеристики пациенток представлены в табл. 2).

В соответствии с местом проживания женщины были разделены на 3 группы, в каждой из которых была рассчитана медианная концентрация витамина D (см. табл. 2).

Таблица 2. Распределение женщин в соответствии с регионом проживания.

Место проживания	Медианная концентрация 25(ОН)D, нг/мл
Москва (n=420)	16,10
Иваново (n=338)	16,05
Смоленск (n=440)	12,75

Таблица 3. Распределение женщин по уровню 25(OH)D.

Градации концентрации 25(OH)D	n	%
Выраженный дефицит (менее 10 нг/мл)	311	25,96
Дефицит (10–20 нг/мл)	559	46,66
Недостаточность (20–30 нг/мл)	247	20,62
Оптимальный уровень (более 30 нг/мл)	81	6,76

Таблица 4. Распределение по регионам.

Регионы	Градации концентрации 25(OH)D %			
	выраженный дефицит (менее 10 нг/мл)	дефицит (10–20 нг/мл)	недостаточность (20–30 нг/мл)	оптимальный уровень (более 30 нг/мл)
Москва (n=420)	23,1	42,8	23,3	10,7
Иваново (n=338)	21,8	43,4	26,9	7,6
Смоленск (n=440)	31,8	52,7	13,1	2,2

В соответствии с классами градации уровня витамина D женщины были разделены на 4 группы (табл. 3). Распределение по регионам в соответствии с классом градации представлено в табл. 4.

Основные результаты исследования

Во всех трех исследуемых регионах подтверждено наличие дефицита витамина D у беременных женщин. Оптимальный уровень данного показателя выявлен менее чем у 7% женщин. Недостаточность витамина D — в 20,6% случаев. Дефицит — у более чем 46% обследованных женщин, выраженный дефицит — у 25%. При анализе изменения концентрации витамина D в обследованной выборке выявлено, что концентрация 25(OH)D в III триместре была ниже, чем в I и II (рис. 1). В I триместре медиана 25(OH)D составила 16,4 нг/мл, во II триместре — 14,9 нг/мл, в III — 13,4 нг/мл. На рисунках 2, 3, 4 представлены уровни 25(OH)D в зависимости от триместра и региона проживания.

Нежелательные явления

Нежелательные явления отмечены не были.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования, проведенные с 2009 по 2013 гг., показали, что оптимальная конверсия витамина D в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ во время беременности достигается при уровне 25(OH)D более 40 нг/мл, и такая концентрация снижает риск преждевременных родов более чем на 50% при сравнении с концентрацией менее 20 нг/мл и не вызывает токсических эффектов [22–25]. При этом дефицит витамина D может негативно влиять на течение беременности и развитие эмбриона уже на ранних сроках гестации.

Наше исследование является первым крупнейшим исследованием по оценке обеспеченности витамином D беременных женщин, проживающих в центральных регионах РФ. Нами была выявлена высокая распространенность дефицита витамина D у обследованных беременных женщин (46,6%), что может быть связано с климатическими особенностями, характером питания, использованием солнцезащитных средств.

Несмотря на широкое использование в перинатальный период поливитаминовых комплексов, дефицит

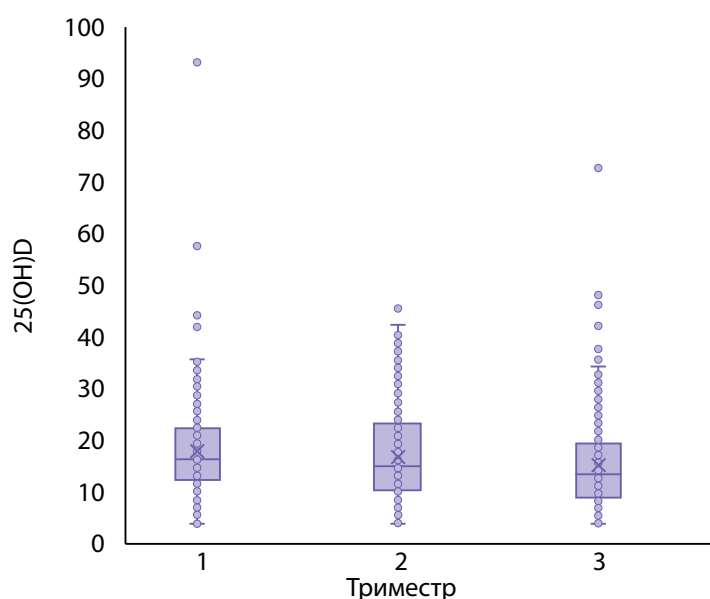


Рисунок 1. Зависимость 25(OH)D в зависимости от триместра беременности. На оси X представлено распределение по триместрам беременности, на оси Y — уровень 25(OH)D (нг/мл).

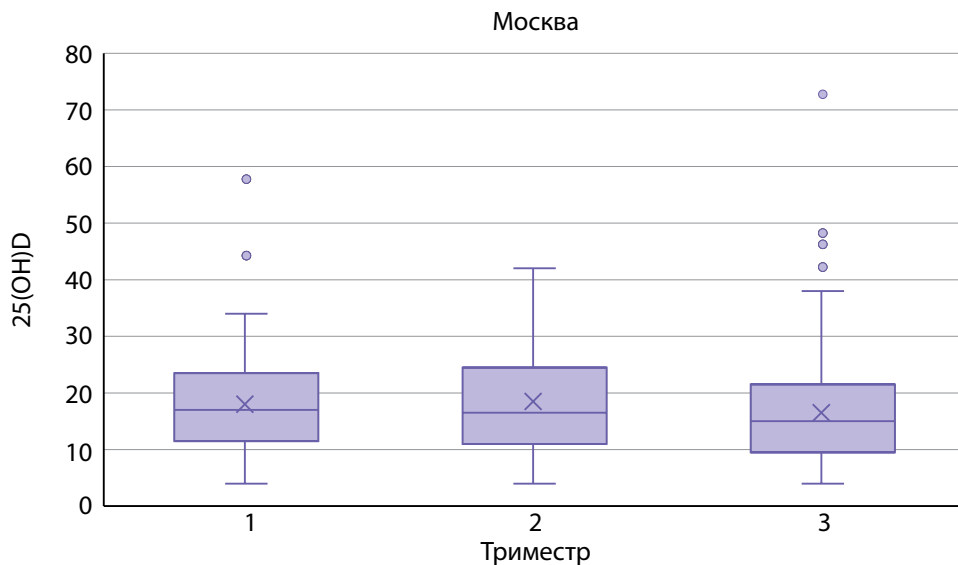


Рисунок 2. Уровень 25(OH)D в зависимости от триместра в г. Москве. На оси X представлено распределение по триместрам беременности, на оси Y — уровень 25(OH)D (нг/мл).

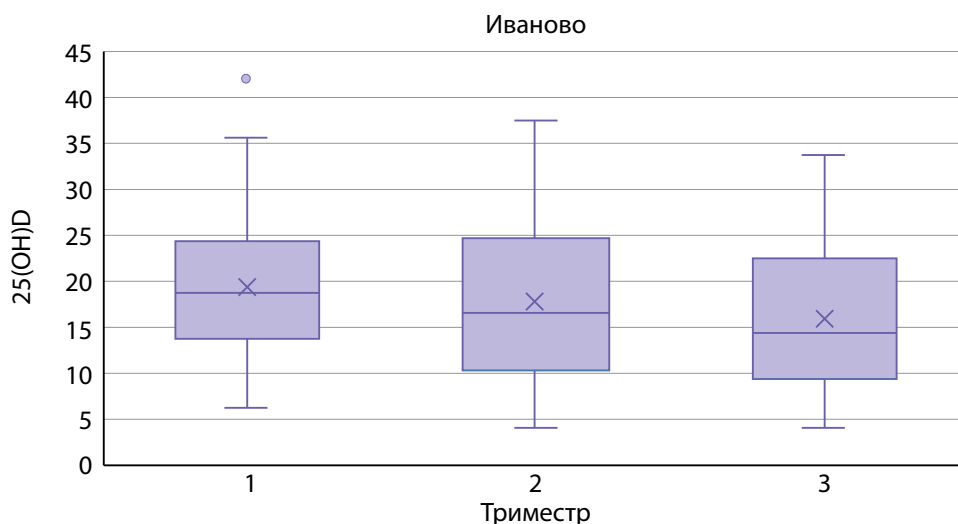


Рисунок 3. Уровень 25(OH)D в зависимости от триместра в г. Иваново. На оси X представлено распределение по триместрам беременности, на оси Y — уровень 25(OH)D (нг/мл).

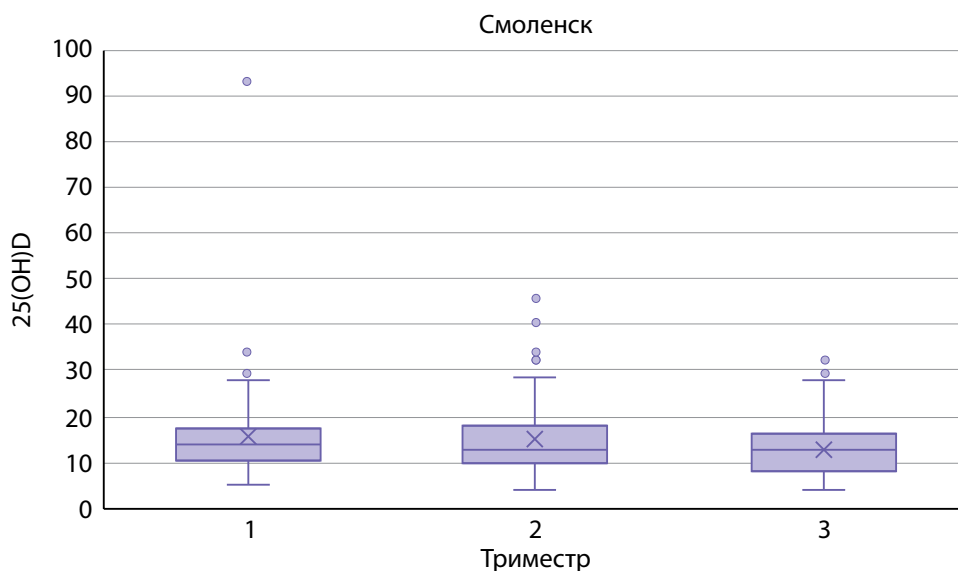


Рисунок 4. Уровень 25(OH)D в зависимости от триместра в г. Смоленске. На оси X представлено распределение по триместрам беременности, на оси Y — уровень 25(OH)D (нг/мл).

витамина D распространен во время беременности в связи тем, что в данных препаратах используются низкие дозы витамина D (в среднем 500 МЕ). Поэтому для снижения рисков осложнений, ассоциированных с дефицитом витамина D, еще на этапе планирования беременности необходимо достижение оптимального уровня данного показателя.

В разных странах существуют свои национальные рекомендации, касающиеся назначения витамина D с целью профилактики его дефицита. Такие рекомендации разработаны и для беременных женщин.

В клинических рекомендациях Эндокринного общества по профилактике и лечению дефицита витамина D от 2011 г. всем беременным женщинам рекомендовался прием колекальциферола 600 МЕ/сут, с верхним пределом 4000 МЕ/сут, а беременным женщинам, имеющим риск развития дефицита витамина D, — прием 1500–2000 МЕ/сут, с верхним пределом 10 000 МЕ/сут [26].

В российских Клинических рекомендациях по дефициту витамина D у взрослых от 2016 г. беременным женщинам рекомендовался прием колекальциферола 800–1200 МЕ/сут без определения уровня 25(OH)D, при выявлении дефицита витамина D — прием 1500–4000 МЕ/сут [27, 28].

В 2020 г. в «Междисциплинарном руководстве по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов» сформулированы следующие рекомендации по лечению дефицита и недостаточности витамина D: женщинам, планирующим беременность (и без возможности определения уровня 25(OH)D), рекомендован прием колекальциферола 800–2000 МЕ/сут; при выявлении дефицита/недостаточности витамина D рекомендован прием лечебных доз колекальциферола до достижения целевых значений, затем прием поддерживающей дозы [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования подтверждают, что дефицит витамина D во время беременности ассоциирован со многими неблагоприятными исходами беременности.

В нашем исследовании у беременных, проживающих в центральных регионах РФ, выявлена низкая обеспеченность витамином D. Встречаемость дефицита витамина D увеличивается в динамике по триместрам. Необходимы дальнейшие исследования по оценке обеспеченности беременных витамином D в регионах, различных по климатическим данным, а также в зависимости от особенностей питания и приема препаратов витамина D.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа проведена при финансовой поддержке гранта РНФ №17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболонные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Благодарности. Выражается благодарность за организацию и контроль проведения исследования: Ивановскому научно-исследовательскому институту материнства и детства им. В.Н. Городкова, Смоленскому государственному медицинскому университету Министерства здравоохранения Российской Федерации, Городской клинической больнице им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Bischoff-Ferrari HA, Bhasin S, Manson JE. Preventing Fractures and Falls. *JAMA*. 2018;319(15):1552. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4023>
- Uday S, Högl W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(4):293-302. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0383-y>
- Muscogiuri G, Altieri B, Annweiler C, et al. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. *Arch Toxicol*. 2017;91(1):97-107. doi: <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1804-x>
- Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. January 2014. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007470.pub3>
- Kilicaslan AO, Kutlu R, Kilinc I, Ozberk DI. The effects of vitamin D supplementation during pregnancy and maternal vitamin D levels on neonatal vitamin D levels and birth parameters. *J Matern Neonatal Med*. 2018;31(13):1727-1734. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1326897>
- Lai S-H, Liao S-L, Tsai M-H, et al. Low cord-serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with poor lung function performance and increased respiratory infection in infancy. Chin W-C, ed. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173268. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173268>
- Roth DE, Leung M, Mesfin E, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ*. November 2017;355(8037):e0173237. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5237>
- Bi WG, Nuyt AM, Weiler H, et al. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality. *JAMA Pediatr*. 2018;172(7):635. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0302>
- Zhou S-S, Tao Y-H, Huang K, et al. Vitamin D and risk of preterm birth: Up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(2):247-256. doi: <https://doi.org/10.1111/jog.13239>
- Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;164:148-155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.02.008>
- Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2015;103(5):1278-1288.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.019>
- Сидорова И.С., Никитина Н.А. Современный взгляд на проблему преэклампсии: аргументы и факты // Акушерство и гинекология. — 2013. — Т. 12. — №5. — С. 10-16. [Sidорова IS, Nikitina NA. Sovremennyj vzgljad na problemu prejeklampsi: argumenty i fakty. *Obstetrics and gynecology*. 2013;12(5):10-16. (In Russ.)].
- Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Балущкина А.А. Способы терапии угрожающих преждевременных родов // Эффективная фармакотерапия. — 2013. — Т. 18. — С. 20-25. [Serov VN, Tyutyunnik VL, Balushkina AA. Strategy of treatment of threatened preterm labor. *Effektivnaa farmakoterapiya*. 2013;18:20-25. (In Russ.)].
- Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144:138-145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.003>
- van der Pligt P, Willcox J, Szymlek-Gay E, et al. Associations of Maternal Vitamin D Deficiency with Pregnancy and Neonatal Complications in Developing Countries: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(5):640. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10050640>
- Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. 2018;86:112-123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.001>

17. Hollis BW, Wagner CL. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Res.* 2017;5(1):17030. doi: <https://doi.org/10.1038/boneres.2017.30>
18. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, et al. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ and 24,25-dihydroxyvitamin D₃ in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature.* 1979;281(5729):317-319. doi: <https://doi.org/10.1038/281317a0>
19. Saraf R, Morton SMB, Camargo CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2016;12(4):647-668. doi: <https://doi.org/10.1111/mcn.12210>
20. Хазова Е.Л., Ширинян Л.В., Зазерская И.Е., и др. Сезонные колебания уровня 25-гидроксиголекальциферола у беременных, проживающих в Санкт-Петербурге // Гинекология. — 2015. — Т. 17. — №4. — С. 38-42. [Hazova EL, Shirinjan LV, Zazerskaja IE, et al. Sezonnnye kolebanija urovnja 25-gidroksiholekal'ciferola u beremennyh, prozhivajushih v Sankt-Peterburge. *Gynecology.* 2015;17(4):38-42. (in Russ.)].
21. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // Остеопороз и остеопатии. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 15-20. [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LY. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;21(3):15-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10038>
22. Wagner CL, Baggerly C, McDonnell S, et al. Post-hoc analysis of vitamin D status and reduced risk of preterm birth in two vitamin D pregnancy cohorts compared with South Carolina March of Dimes 2009–2011 rates. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;155:245-251. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.10.022>
23. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2341-2357. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.463>
24. Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(2):137.e1-137.e13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.888>
25. Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, et al. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: A combined analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:313-320. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.01.002>
26. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
27. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации. — М.; 2016. Российская ассоциация эндокринологов, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. [Deficit vitamina D u vzroslyh: diagnostika, lechenie i profilaktika: klinicheskie rekomendacii. Moscow; 2016. Rossijskaya associaciya endokrinologov, FGBU "Endokrinologicheskij nauchnyj centr" Minzdrava Rossii (In Russ.)].
28. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Учебное пособие: Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов / Под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2020. — 48 с. [Deficit vitamina D u vzroslyh: diagnostika, lechenie i profilaktika. Uchebnoe posobie: Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj associacii endokrinologov. Pod redaktsiej I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. M.–Tver': ООО "Izdatel'stvo "Triada", 2020. 48 p. (In Russ.)].
29. Междисциплинарное руководство по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — E55). — Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2020. 79 с. [Mezhdisciplinarnoe rukovodstvo po profilaktike i lecheniju deficyta vitamina D v pregravidarnom periode, vo vremja beremennosti i posle rodov (kod po Mezhdunarodnoj klassifikacii boleznej 10-go peresmotra — E55). Sankt-Peterburg: Jeko-Vektor; 2020. 79 p. (In Russ.)].

Рукопись получена: 27.11.2020. Одобрена к публикации: 21.12.2020. Опубликовано online: 30.12.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Платонова Надежда Михайловна**, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, ScD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Рыбакова Анастасия Андреевна [Anastasia A. Rybakova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1248-9099>;
eLibrary SPIN: 8275-6161; e-mail: aamamykina@gmail.com

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>;
eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Мальшева Наталья Михайловна, к.б.н. [Natalia M. Malysheva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-9052>;
eLibrary SPIN: 5793-2550; e-mail: natalya.m@list.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, ScD, professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

Покусаева Вита Николаевна, д.м.н., профессор [Vita N. Pokusaeva, MD, ScD, professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4326-7007>; eLibrary SPIN-код: 9573-6397; e-mail: vita.pokusaeva@yandex.ru

Бойко Елена Львовна, д.м.н. [Elena L. Boyko, MD, ScD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8907-4860>;
eLibrary SPIN-код: 277-211; dr-boyko@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina MD, ScD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Платонова Н.М., Рыбакова А.А., Никанкина Л.В., Мальшева Н.М., Андреева Е.Н., Покусаева В.Н., Бойко Е.Л., Трошина Е.А. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах РФ // *Проблемы эндокринологии.* — 2020. — Т.66. — №6. — С. 81-87. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12693>

TO CITE THIS ARTICLE:

Platonova NM, Rybakova AA, Nikankina LV, Malysheva NM, Andreeva EN, Pokusaeva VN, Boyko EL, Troshina EA. Vitamin D and pregnancy: current state of the problem in the central regions of the Russian Federation. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(6):81-87. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12693>

УДК 618.2

Л.И. МАЛЬЦЕВА¹, Э.Н. ВАСИЛЬЕВА^{2,3}, Т.Г. ДЕНИСОВА^{2,3}, Ю.В. ГАРИФУЛЛОВА⁴¹Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань²Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова МН и ВО РФ, г. Чебоксары³Институт усовершенствования врачей МЗ РЧ, г. Чебоксары⁴Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин

Контактная информация:**Мальцева Лариса Ивановна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, **тел.** +7-905-314-40-51, **e-mail:** laramalc@mail.ru

В статье представлен анализ данных литературы о связи обеспеченности витамином D с течением беременности у женщин. Подчеркнута высокая частота дефицита витамина D у беременных, проживающих на различных широтах и неблагоприятное влияние на благополучие во время беременности. Сывороточный уровень 25OHD < 32 нг/мл повышает риск развития у матери преэклампсии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, увеличивает частоту кесарева сечения, бактериального вагиноза; у плода и новорожденного приводит к низкому весу при рождении, снижению роста бедра внутриутробно, младенческой сердечной недостаточности, краниотабесу, острой инфекции нижних дыхательных путей, гипокальциемии. Проанализированы рекомендуемые дозы витамина D для профилактики тяжелых осложнений беременности. Сделан вывод о необходимости коррекции дефицита или недостаточности витамина D в сыворотке крови до оптимального уровня 40 нг/мл, гарантирующего благоприятное течение беременности.

Ключевые слова: витамин D, 25(OH)D, беременность, осложнения беременности, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, задержка роста плода.

(Для цитирования: Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Гарифуллова Ю.В. Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 2, С. 12-20)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-12-20

L.I. MALTSEVA¹, E.N. VASILYEVA^{2,3}, T.G. DENISOVA^{2,3}, Yu.V. GARIFULLOVA⁴¹Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan²Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary³Institute for Doctors' Advanced Education, Cheboksary⁴Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan

Influence of vitamin D on the course and outcomes of pregnancy in women

Contact:**Maltseva L.I.** — MD, Professor of the department of Obstetrics and Gynecology**Address:** 36 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russian Federation, **tel.** +7-905-314-40-51, **e-mail:** laramalc@mail.ru

The article presents analysis of literature data on the relation between vitamin D provision and pregnancy course in women. The authors emphasize high frequency of vitamin D deficit in pregnant women living in various latitudes, and its adverse influence on health during pregnancy. Blood serum level of 25OHD < 32 ng/ml increases the risk of preeclampsia, gestation diabetes mellitus in mother and pre-mature births, increases the frequency of cesarean section and bacterial vaginosis; leads to low weight of a fetus and a newborn, to inhibition of hip growth in a fetus, impaired cardiac function in babies, craniotabes, acute infection of lower respiratory tract, and hypocalcaemia. The recommended doses of vitamin D are analyzed to prevent severe complications of pregnancy. Conclusion is made about the need to correct efficiency or insufficiency of vitamin D in blood serum up to its optimal level of 40 ng/ml, which ensured favorable course of pregnancy.

Key words: vitamin D, 25(OH)D, pregnancy, complications of pregnancy, preeclampsia, gestation diabetes mellitus, fetus growth inhibition.

(For citation: Maltseva L.I., Vasilyeva E.N., Denisova T.G., Garifullova Yu.V. Influence of vitamin D on the course and outcomes of pregnancy in women. Practical Medicine. 2020. Vol. 18, № 2, P. 12-20)



На сегодняшний день пандемия связанная с недостаточностью и дефицитом витамина D затрагивает всю мировую популяцию, включая наиболее уязвимые группы населения: дети и подростки, беременные и кормящие женщины, женщины в менопаузе, пожилые люди. Недостаточность витамина D встречается почти у 50% всех людей земного шара. Один миллиард человек во всем мире имеет дефицит или недостаточность витамина D. Дефицит витамина D ведет к хронизации большинства заболеваний человека и повышению смертности от многих болезней. Дефицит витамина D — маркер плохого состояния здоровья, независимо от того, является ли этот дефицит основной причиной ухудшения здоровья или ассоциирован с другими факторами [1, 2].

По результатам метаанализа исследований, проводившихся более десяти лет в разных странах, эксперты ВОЗ пришли к выводу, что витамин D играет гораздо более важную роль в организме человека, чем считалось раньше. Особенно они подчеркивают его важность для здоровья женщин репродуктивного возраста. Так как лучшим вариантом восполнения дефицита витамина D является солнечный свет, Экспертный совет ВОЗ по вопросам питания рекомендует половозрелым девушкам и молодым женщинам, особенно проживающим в странах с умеренным и холодным климатом, в летнее время проводить как можно больше времени вне помещений, надев как можно меньше одежды преимущественно из прозрачных тканей и максимально оголив кожный покров [3].

Доказана связь дополнительных добавок витамина D со снижением общей смертности. Беременные и кормящие женщины, несмотря на повсеместный прием поливитаминных комплексов, относятся к группе риска по развитию дефицита витамина D. Дефицит и недостаточность витамина D во время беременности наблюдается во многих популяциях по всему миру и часто ассоциируется с неблагоприятными исходами как для матери, так и для ребенка [4, 5]. Имеющиеся совокупные данные по пяти крупным регионам планеты показывают, что дефицит витамина D наблюдается более чем у половины матерей и новорожденных [6, 7].

Консенсус в определении дефицита витамина D отсутствует, однако большинство экспертов, в том числе специалисты Российской ассоциации эндокринологов, расценивают уровни 21–29 нг/мл как недостаточность витамина D, а уровень <20 нг/мл — как его дефицит. Выявлен тяжелый дефицит витамина D (<10 нг / мл) у 10,6%, дефицит (10–20 нг/мл) — у 39,4%, недостаточность (20–30 нг/мл) — у 39,4% женщин [8].

Только 10,6% беременных имели нормальный уровень витамина D (>30 нг/мл). Дефицит витамина D выявлен 10% в многонациональной когорте пациентов в Швеции [9], 35% в Великобритании [10], 50% в Германии [11]. В Нидерландах уровень 25(OH)D был определен на 20-й неделе гестации у 7256 беременных и в 5023 в пуповинной крови новорожденных: у 26% матерей и 46% новорожденных в концентрации 25(OH)D обнаружен выраженный дефицит (<10 нг/мл) [12]. В Средиземноморском регионе низкий уровень 25(OH)D выявлен в 50–65% случаев среди беременных женщин (n=2649). Уровень витамина D20–30 нг/мл обнаружен у 9–41%, тогда как дефицит витамина D<20 нг/мл у 23–90% [13]. В Австралии низкий уровень витамина D обнаружен у 15–35% [14]; в Северной Америке примерно у 50% обследованных [15].

Обнаружены сезонные изменения содержания витамина D в сыворотке крови матерей и новорожденных [16]. У детей рожденных летом отмечено почти 100% увеличение уровней 25(OH)D по сравнению с родившимися зимой в Дании [17]. В крупномасштабном исследовании (450 тысяч участников из Великобритании) UK Biobank study отмечено, что масса при рождении и рост у взрослых значимо коррелируют с сезоном при рождении [18]. Уровень витамина D плода зависит от материнского и поддержания адекватного уровня витамина D во время беременности обуславливает более благоприятные перинатальные исходы. К факторам риска дефицита витамина D относится темный оттенок кожи, что связано с ультрафиолет-блокирующим эффектом повышенного содержания меланина в темной коже, им может потребоваться в 5–10 раз более длительное воздействие УФ, чем представителям европеоидной расы, для синтеза такого же количества витамина D [19]. К другим факторам риска, связанным с дефицитом витамина D, относятся низкий уровень физической активности, режим питания и диетические ограничения, прием лекарственных препаратов (например, противосудорожные, противогрибковые средства, глюкокортикоиды), почечная и печеночная недостаточность, гиперпаратиреоз, синдром мальабсорбции. В упомянутых работах была выявлена связь дефицита витамина D с осложнениями течения беременности и неблагоприятными последствиями для ребенка [20, 21].

Существуют две активные формы витамина D, которые в совокупности называются кальциферол: D2 (эргокальциферол) и D3 (холекальциферол), холекальциферол в три раза активнее, чем эргокальциферол. Оба имеют сходный метаболизм и требуют гидроксирования в печени с образованием 25-гидроксивитамина D (25[OH]D или кальцидиол), и в почках через цитохром P450 переходит к 1,25-дигидрокси витамину D (1,25[OH]2D или кальцитриол), в ответ на уровни паратиреоидного гормона (ПТГ). Данная форма витамина D получила название «D-гормон», потому что оказывает различные эффекты, взаимодействует со специфическими рецепторами (VDR), расположенными в ядрах клеток большинства тканей и органов. Среди неклассических эффектов витамина D отмечены: торможение клеточной пролиферации и ангиогенеза, стимуляция продукции инсулина и кателицидина, ингибирование продукции ренина, противовоспалительный, антибактериальный, противораковый, антигипертензивный и другие эффекты [22].

Повышение реабсорбции кальция связано с двукратным увеличением содержания 1,25[OH]2D с ранних сроков беременности. Концентрация 1,25[OH]2D достигает максимальных величин в третьем триместре и сопровождается повышением экспрессии кальбицина в кишечнике, превышает в 2–3 раза показатели небеременных [23]. Так же увеличивается уровень 1 α -гидроксилазы почек, регулирующая метаболизм витамина D. Низкая концентрация циркулирующего кальцитриола обнаружена у пациенток с удаленной или отсутствующей почкой на гемодиализе [24], что подтверждает результаты исследований.

Классические регуляторы: кальций, фосфор и паратиреоидный гормон (ПТГ), а также кальцитонин, ПТГ-подобные пептиды, эстрадиол, пролактин и плацентарный лактоген вызывают повышение активности 1 α -гидроксилазы в почках [25, 26]. В третьем триместре происходит увеличение кон-

центрации ПТГ-подобных пептидов, синтез которых осуществляется в плаценте, амнионе, децидуальной оболочке, околощитовидных железах плода, молочных железах матери, пуповине. В плаценте обнаружены VDR, которые реагируют на синтезированный в ней кальцитриол [27, 28].

С ранних сроков гестации витамин D влияет на имплантацию и плацентацию через два механизма; он увеличивает экспрессию гена HOXA10 и 11 и повышает иммунную толерантность к эмбриону. В плаценте (синцитиотрофобласте) витамин D способствует увеличению выработки хорионического гонадотропина, плацентарного лактогена, эстрогена и прогестерона, а так же обеспечивает антимикробный эффект трофобласта. Начиная с конца первого триместра уровень циркулирования витамина D связывающего белка и 1,25-дигидроксивитамина D сыворотки (1,25(OH)2D) увеличивается. Уровень витамин D связывающего белка начинает расти уже на 8-10 неделе беременности, что предшествует устойчивому увеличению в сыворотке 1,25(OH)2D, которая начинается примерно через 2 недели. Активная форма витамина D — 1,25(OH)2D увеличивается в 2-3 раза в первые недели беременности и регулирует транскрипцию и функцию генов, связанных с инвазией трофобласта, нормальной имплантацией и ангиогенезом, предполагает иммуномодулирующую роль в предотвращении отторжения плода матерью, не способен проникать через плаценту [29, 30]. Начиная с четвертой недели гестации и до момента начала родов, 25(OH)D легко проникает через плаценту, благодаря чему концентрация 25(OH)D в кровотоке плода достигает 87 % от концентрации этого вещества в кровотоке матери, обеспечивает потребность плода. Во время беременности рецепторы витамина D и ферменты, осуществляющие регуляцию метаболизма, экспрессируют в плаценте и децидуальном слое, что указывает на критически активную точку иммуномодуляции на границе мать-плод. За счет геномных и внегеномных механизмов D-эндокринная система участвует в регуляции минерального гомеостаза, в первую очередь в рамках кальций-фосфорного обмена, концентрации электролитов и обмена энергии [31, 32, 33].

Материнское питание играет важную роль в развитии плода и может повлиять на здоровье потомства на протяжении всей жизни. Эпигенетические изменения в ответ на превышение или недостаточности питательных веществ во время беременности участвуют в качестве ключевого механизма определения потомства фенотипа. Витамин D — лидер эпигенетического потенциала — связи между событиями в жизни плода и болезнями в течение всей взрослой жизни. Витамин D влияет на преобразование гистонов, некодирующих микро-РНК и метилирование ДНК в генах, которые кодируют ферменты CYP, не изменяя последовательность ДНК, участвует в регуляции генов, влияющих на раннее развитие плаценты [34]. Эпигенетическая регуляция экспрессии генов влияет на задержку формирования структур мозга, развитие диабета, аутоиммунных заболеваний, полноценное развитие костной системы на протяжении всей жизни, онкологическую патологию разной локализации (толстый кишечник, простата), сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), атопические заболевания [35]. H.A. Hossein-nezhad и соавторы обнаружили, что повышение уровня витамина D в крови связано с

изменением экспрессии 291 гена, которые обладают многими функциями и участвуют более чем в 160 патогенетических путях, связанных со злокачественным ростом, аутоиммунными и сердечно-сосудистыми заболеваниями [36].

Дефицит витамина D во время беременности коррелировал с развитием у потомства в разных возрастных группах нарушением развития легких, нейрокогнитивных расстройств, расстройств пищевого поведения в подростковом возрасте, костной массы. Достаточный уровень витамина D у беременных является значимым фактором внутриутробного развития плода. Кальцитриол повышает экспрессию эндотелиального сосудистого фактора роста. При уровне витамина D < 20 нг/мл у беременных отмечены низкое содержание плацентарного фактора роста, которое может привести к развитию преэклампсии и синдрому задержки роста плода [37, 38]. При недостаточности витамина D происходит накопление активных фракций глюкокортикоидных гормонов в плаценте и мозге плода, что сопровождается дисфункцией плаценты и задержкой внутриутробного развития плода. Экспрессия плацентарного VDR регулирует рост плаценты и плода [39, 40]. Плацентарный кальцитриол влияет на выделение и секрецию ХГЧ в синцитиотрофобласте, усиливает образование половых гормонов в плаценте. Экспрессия гена, определяющего развитие половых органов (HOXA10), влияет на полную перестройку эндометрия, повышая вероятность имплантации эмбриона [41].

Vodnar L.M. с соавторами, изучив состояние здоровья 82 213 новорожденных доказали, что частота преждевременных родов зависит от сезонных действий солнечного света и витамина D. Исследование показало повышение частоты преждевременных родов среди темнокожих женщин при содержании витамина D < 15 нг/мл на 17%. Самая низкая частота преждевременных родов отмечена среди женщин, забеременевших летом и осенью, и самая высокая при зачатии зимой и весной [42]. Hollis B.W. с соавторами доказали, что нормальный уровень витамина D способен снизить частоту преждевременных родов. Преждевременные роды могут быть вызваны другими осложнениями беременности с доказанной ролью витамина D — преэклампсией, плацентарной недостаточностью и бактериальным вагинозом. В исследовании [43]. N. Li и соавторов определялись уровень витамина D и экспрессия VDR в плаценте у рожениц с преждевременными родами. У пациенток с преждевременными родами уровень 25(OH)D, трансформирующий фактор роста, экспрессия VDR были снижены, а количество интерлейкина-17 и интерлейкина-23 повышено по сравнению с доношенной беременностью. Нарушение регуляции роста плаценты приводит к плацентарной недостаточности, развитию воспалительной реакции, повышая риск развития преэклампсии и ее осложнений [44].

Витамин D регулирует работу иммунной системы, рецепторы витамина D (VDR) идентифицированы в лимфоцитах. Во многих органах и клетках иммунной системы обнаружены рецепторы к витамину D, многие из них способствуют превращению 25(OH)D в 1,25(OH)2D. VDR были найдены в тканях, которые участвуют в обмене и поддержании уровня кальция и в других клеточных линиях (мононуклеары, дендритные клетки, антиген-представляющие клетки и активированные лимфоциты). Кальцитриол оказывая прямое действие на T-хелперы,



Т-регуляторы, активированные Т клетки и дендритные клетки [45, 46]. Гиповитаминоз витамина D влияет на возникновение и развитие аутоиммунных заболеваний, что связано с иммуносупрессивными свойствами витамина D, которые играют роль в патогенезе привычного невынашивания беременности. М. Taheri с соавторами доказали положительные эффекты применения витамина D у пациенток с невынашиванием беременности. Проведенное исследование 1683 беременных, в котором изучалась взаимосвязь между уровнем 25(OH)D матери и риском последующего выкидыша, показало что риск самопроизвольного выкидыша повышен в первом триместре беременности при дефиците витамина D. Выкидыши не наблюдались при уровне витамина D >20 нг/мл [47]. В.W. Hollis и соавторы отметили, что при приеме 4000 МЕ витамина D в сутки снижены частота инфекционных осложнений у матери на 25% и риск преждевременных родов на 50%, в сравнение с беременными, получавшими 400-2000 МЕ витамина D в сутки [48].

При физиологическом течении беременности характерно наличие противомикробной и противовоспалительной реакции в фетоплацентарной системе. Нормальное содержание витамина D усиливает противомикробные реакции в половых путях, но и в плаценте. Кальцитриол, выработанный в плаценте активизирует выработку кателицидинов, влияющие на некоторые клетки трофобласта, действует на клеточный антибактериальный ответ [49, 50]. Дефицит витамина D играет роль в предрасположенности ко многим заболеваниям инфекционной этиологии и развитию бактериального вагиноза [51]. При бактериальном вагинозе нарушается нормальный баланс микрофлоры влагалища с повышением роста анаэробных бактерий, увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, простагландинов и фосфолипазы А2. В 440 случаях у беременных была изучена взаимосвязь уровня витамина D с бактериальным вагинозом. При снижении уровня 25(OH)D <30 нг/мл риск развития бактериального вагиноза у беременных возрастал в несколько раз [52, 53]. Данные исследования показывают взаимосвязь дефицита витамина D и бактериального вагиноза у беременных, который увеличивает риск прерывания беременности в 7 раз.

Витамин D оказывает эффекты на иммунную систему, выработку цитокинов и антибактериальных пептидов (дефензинов и кателицидина), регулируя активность бактериальной флоры. Доказано, что дефицит витамина D у ВИЧ-инфицированных беременных обуславливает повышенный риск смертности пациенток и передачи ребенку ВИЧ, и полиморфизм гена VDR коррелирует с частотой прогрессирования в СПИД [54, 55].

Дефицит витамина D, выявленный на ранних сроках гестации был связан с пятикратным повышением риска развития преэклампсии. В основе патогенеза ПЭ лежат плацентарная и эндотелиальная дисфункция, выраженный воспалительный ответ, нарушающие обмен веществ между организмом матери и плодом. По результатам проспективного когортного исследования доказана связь нормального уровня 25(OH)D более 30нг/мл со снижением риска плацентарной недостаточности, о чем свидетельствует 4-кратное снижение частоты преэклампсии и рождения детей с синдромом задержки роста плода [56, 57, 58]. В другом исследовании выявлено уменьшение вероятности развития тяжелой преэклампсии на 38% при повышении уровня витамина

D сыворотки на каждые 4 нг/мл [59]. Н. Mirzakhani и соавторы обнаружили, что риск развития преэклампсии у женщин на ранних и поздних сроках беременности с уровнем витамина D >30 нг/мл составил 2,25% по сравнению с 11,92% в группе при его дефиците [60].

Были обследованы 2146 беременных с определением уровня 25(OH)D в I и II триместре. У пациенток при дефиците витамина D в I триместре риск рождения ребенка с дефицитом роста и массы тела в 2 раза выше, чем у беременных при нормальном содержании витамина D. Масса тела, окружность головки новорожденного и масса плаценты были измерены сразу после рождения. В патогенезе развития СЗРП участвуют изменения скорости плацентарного трофобласта и пролиферации эндотелиальных клеток, дифференцировки и апоптоза. VDR обеспечивают защиту от внешнего апоптоза и способствуют поддержанию функции трофобласта в неблагоприятных условиях, таких как хроническая гипоксия, воспаление, приводящие к СЗРП [61, 62].

Доказано, что дефицит витамина D приводит к снижению количества рецепторов к витамину D в плаценте, вызывая преждевременный неконтролируемый апоптоз клеток плаценты, формирование плацентарной недостаточности, приводящие к задержке роста плода, снижению оценки по шкале Апгар у новорожденных. Безусловно, низкий уровень витамина D в период гестации вызывает дефицит витамина D у ребенка с периода внутриутробного развития. Доказано, что дети, рожденные у матерей даже с достаточным содержанием витамина D, после 8 недель испытывают его дефицит если не было дотации витамином D [63, 64]. Данные о влиянии содержания витамина D на оценку по Апгар представлены в исследованиях Sablok с соавторами и YuCK с соавторами. Обнаружено, что оценка по Апгар на 1 и 5 минуте была значительно выше среди новорожденных у матерей, получавших витамин D, чем у новорожденных, матери которых не получали витамин D [65, 66].

Витамин D оказывает прямое действие на ген транскрипции ангиогенеза, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), предотвращает развитие гипертензии подавляя ренин-ангиотензиновую систему и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов. Витамин D влияет на плацентарную васкуляризацию и ангиогенез начиная с ранних сроков беременности, поэтому коррекцию уровня 25(OH)D необходимо проводить с периода прегравидарной подготовки [67]. Преэклампсия может приводить к тяжелым последствиям для женщины (эклампсия, HELLP-синдром, острая почечная недостаточность, отек головного мозга, нарушение внутримозгового кровотока) и плода (гипоксия, синдром задержки роста плода, мертворождения). Содержание витамина D у беременной обратно пропорционально частоте возникновения ПЭ [68, 69, 70]. В исследованиях R. Romero и соавт., выявлено, что плацентарная недостаточность и возникающая гипоксия регулируют экспрессию плацентарного фактора роста (PIGF), увеличивают выработку FMS-подобная тирозинкиназы, sFlt-1, а уровни VEGF и PIGF снижены [71].

Существует мнение, что низкий уровень витамина D может влиять на развитие аномалий сократительной деятельности матки, 25(OH)D улучшает функцию скелетных мышц. А. Merewood и соавторы обнаружили увеличение частоты кесарева сечения при недостаточности витамина D [72]. При сравне-



нии акушерских исходов у беременных, получающих ежедневно 4000 и 400 МЕ, было установлено, что частота родоразрешения путем операции кесарева сечения ниже в группе с высокой дозой витамина D [73].

У женщин с дефицитом витамина D во втором триместре риск развития гестационного диабета повышается в 4,46 раза по сравнению с женщинами с нормальным уровнем витамина D. Гестационный сахарный диабет (ГСД) характеризуется умеренной гипергликемией, которая впервые выявлена во время беременности. По данным Международной федерации диабета (2015 г.): гестационный сахарный диабет диагностирован у 13,8% беременных в мире [74]. По результатам исследований S. Soheilukhan и соавторов обнаружено, что для снижения инсулинорезистентности суточные дозы витамина D 200 МЕ неэффективны, необходимы дозы 50 000 МЕ 1 раз в 14 дней, которые эффективно влияют на уровень инсулина и индекс инсулинорезистентности HOMA-IR. У беременных с ГСД увеличен риск возникновения осложнений беременности: самопроизвольных аборт и преждевременных родов, преэклампсии и эклампсии, рецидивирующих инфекций мочеполовых путей. ГСД негативно влияет на рост и развитие плода, в I триместре беременности увеличивается риск развития врожденных пороков сердца и мозга плода, во II и III триместрах возникают макросомия, гиперинсулинемия и постнатальная диабетическая фетопатия [75]. Шансы развития гестационного диабета повышены у женщин с дефицитом витамина D [76]. Из возможных механизмов возникновения ГСД относится связывание кальцитриола с VDR на β -клетках поджелудочной железы, экспрессия 1- α -гидроксилазы и индукция секреции инсулина β -клетками в поджелудочной железе за счет преобразования проинсулина в инсулин когда активируется кальций-зависимая эндопептидаза β -клеток. Влияя на промотор гена инсулина, витамин D активизирует его транскрипцию. Кальцитриол оказывает тормозящее действие на экспрессию провоспалительных цитокинов в панкреатических островках, снижая инсулинорезистентность и апоптоз в поджелудочной железе [77]. S.Q. Wei и соавторы из 12 исследований и 5615 беременных, как и в других исследованиях, доказали, что риск возникновения ГСД выше при уровне витамина D < 20 нг/мл [78]. В Средиземноморском регионе, где распространен недостаток витамина D, несмотря на достаточную инсоляцию, были выявлены положительные корреляции уровня витамина D с белой расой, открытостью кожи, приемом витамина D беременными и сезоном (весна/лето) и обратные корреляции с индексом массы тела и сроком беременности; курением, социально-экономическим статусом [79]. Мета-анализ, проведенный Y.H.M. Roel с соавторами указывает на значительную обратную зависимость 25(OH)D в сыворотке и частоту возникновения гестационного диабета [80]. В проспективном исследовании в южном Китае, наоборот, получены обратные данные, что объяснено более старшим возрастом и высокой массой тела беременных [81]. По результатам 6 рандомизированных клинических исследований M. Akbari и соавторов, изучавших влияние экзогенного приема витамина D на уровень глюкозы и липидный обмен у беременных с ГСД, доказано, что добавка препаратов витамина D снижает индексы HOMA-IR и HOMA-B, уровень ЛПНВ, увеличивает индекс проверки чувствительности к

инсулину QUICKI. Витамин D влияет на снижение уровня инсулина в сыворотке крови, улучшается эндотелиально зависимая вазодилатация и снижается антикоагулянтная активность [82].

Уровень витамина D у беременной непосредственно влияет на минерализацию и развитие костной ткани плода и новорожденного [83]. M.K. Javaid и соавторы определяли уровень витамина D на сроке 34 неделе гестации и доказали его влияние на формирование скелета плода и ребенка вплоть до достижения 9 лет. Материнский уровень 25(OH)D сохраняется в течение 2-3 недель после рождения ребенка, если во время беременности обеспеченность была в пределах нормы [84].

Институтом медицины США, службами здравоохранения европейских стран, Национальным обществом остеопороза Великобритании был рекомендован как оптимальный уровень витамина D в крови выше 20 нг/мл. Клинические рекомендации международного эндокринологического общества рекомендовали придерживаться уровня более 30 нг/мл [85]. Российская ассоциация эндокринологов (2015 г.) в клинических рекомендациях отнесла беременных и кормящих женщин к группе риска по дефициту витамина D, рекомендовала провести им биохимический скрининг и поддержание содержания витамина D более 30 нг/мл с целью профилактики осложнений гестации, вызванных его дефицитом. Необходимо поддерживать концентрацию 25(OH)D более 40 нг/мл для поддержания оптимальной его конверсии в кальцитриол [86]. Дефицит витамина D (сывороточный 25OHD < 32 нг/мл) во время беременности повышает риск развития у матери преэклампсии, ГСД, преждевременных родов, увеличивает частоту кесарева сечения, бактериального вагиноза; у плода и новорожденного приводит к низкому весу при рождении, снижению роста бедра внутриутробно, младенческой сердечной недостаточности, краниотабесу, острой инфекции нижних дыхательных путей, гипокальциемии; у ребенка — к диабету I типа, остеопорозу, астме, шизофрении. При проведенном анализе исследованных более 10 000 женщин доказано, что при планировании беременности и с начала гестации необходимо поддерживать концентрацию витамина D не менее 40 нг/мл. При этом снижается риск развития преэклампсии, преждевременных родов и астмы у потомства. Необходимая доза добавок витамина D для поддержания данного уровня — 4000 МЕ/сут. Эти дозы стали альтернативой прямому воздействию солнечного света, что согласуется с данными полученными от населения, проживающего в окружающей среде с достаточной инсоляцией, у которого концентрация витамина D во время беременности сопоставима с ежедневным приемом витамина D в дозе 4000 МЕ/сут. В исследовании из 72 женщин с генетической тромбофилией и повторной преэклампсией назначение 50 000 МЕ витамина D один раз в две недели до 36 недель гестации уменьшило риск возникновения преэклампсии в 1,94 раза. Выявленные корреляции между уровнем витамина D у матери и плода указывают на необходимость поддержания его адекватного уровня в период беременности [87, 88, 89].

B.W. Hollis и соавторы обследовали 494 беременных и разделили их на 3 группы, которые принимали витамин D в разных дозировках 400, 2000 и 4000 МЕ/сут с 12-й недели гестации до рождения ребенка. Соответственно в 50, 71 и 82% случаев содержание витамина D более 32 нг/мл было до-



стигнуто. Была доказана эффективность и безопасность дозы 4000 МЕ/сут [90, 91]. Были изучены возможности использования витамина D с целью снижения риска развития преэклампсии, так как витамин D положительно влияет на полноценную инвазию трофобласта и ангиогенез с ранних сроков гестации, поэтому важно корректировать уровень 25(OH)D до беременности. Необходимо продолжить исследования, которые доказывают связь низкого содержания витамина D с возникновением преэклампсии и возможности предотвращения ее развития [91, 92, 93, 94]. Результаты рандомизированных исследований указывают на необходимость повышения дозы витамина D начиная со второго триместра беременности до 1000 2000 МЕ/сут для профилактики и 4000 МЕ/сут для лечения [95, 96, 97, 98].

Заключение. Экспертами ВОЗ (2012) подчеркивается, что материнский статус витамина D очень важен в профилактике осложнений течения беременности [99]. Его метаболизм в организме матери поразительно отличается в сравнении с состоянием у небеременных, усиливается в периоды беременности, лактации, претерпевает ряд физиологических изменений для обеспечения правильного развития плода и влияет на состояние здоровья в течение всей жизни.

Витамин D влияет на имплантацию, формирование плаценты, эмбриогенез, интра- и постнатальный периоды. Многочисленными исследованиями подтверждается дефицит витамина D, сохраняющийся на протяжении всей беременности, который негативно влияет на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье новорожденных. Установлена прямая связь между уровнями витамина D в материнской и неонатальной пуповинной крови с массой, длиной, окружностью головки и грудной клетки при рождении. Доказана ассоциация между уровнем 25(OH)D при беременности с различными акушерскими осложнениями, включая гестационную артериальную гипертензию и преэклампсию, ГСД, бактериальный вагиноз, а также сроком и способом родоразрешения [100, 101]. Возможно назначение витамина D, учитывая его влияние на врожденный иммунитет, регуляцию активности клеточного иммунитета, может иметь значение в снижении риска преждевременных родов и активности миометрия.

Витамин D оказывает различные биологические эффекты, взаимодействует со специфическими рецепторами, которые находятся в ядрах клеток многих тканей и органов, за что получил название «D-гормон». Витамин D участвует в клеточной пролиферации, индукции конечного дифференцирования, ингибировании ангиогенеза, стимуляции синтеза инсулина, подавлении секреции ренина и повышении синтеза кателицидина в макрофагах, а также контролирует иммунный ответ плода через плаценту. Весь метаболизм витамина D и VDR объединяются в эндокринную систему витамина D, функция которой заключается в способности генерировать биологические реакции больше чем в 40 тканях-мишенях через регуляцию VDR транскрипции генов и быстрых внегеномных реакций, которые происходят через взаимодействие с VDR, находящимися на поверхности клеток.

Дефицит и недостаточность витамина D у беременных и детей раннего возраста увеличивает риск развития задержки формирования структур мозга, диабета, аутоиммунных и атопических забо-

леваний, неполноценного развития костной системы, онкологической патологии разной локализации (толстый кишечник, простата), сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), приводит к низкому весу при рождении, младенческой сердечной недостаточности, краниотабесу, острой инфекции нижних дыхательных путей, гипокальциемии, остеопорозу, астме, шизофрении. Потенциальные механизмы, лежащие в основе данных взаимосвязей, включают метаболические, иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты витамина D. Отдельный интерес представляют эпигенетические модификации и, как следствие, фетальное программирование, ассоциированное с уровнем 25(OH)D. Обнаружение рецепторов к витамину D в большинстве органов и тканей и наблюдение, что многие гены могут прямо или косвенно регулироваться 1,25-дигидроксиголекальциферолом 1,25(OH)2D, обосновывают пользу витамина D для адекватного функционирования разных органов и систем. Витамин D может иметь ключевую, многогранную роль в развитии легких, мозга и костной системы плода.

Условия внешней среды, режим питания, социальные, культурные и национальные особенности, а также эпигенетические и генетические факторы являются дополнительными аспектами, обуславливающими вариабельность индивидуального ответа на прием витамина D. Коррекция недостаточности витамина D способствует улучшению исходов беременности, сохранению здоровья детей и качества жизни, а также может иметь огромное влияние на стратегии общественного здравоохранения для профилактики серьезных заболеваний.

Чтобы заложить основы хорошего здоровья, необходимо, чтобы беременные получали достаточные дозы витамина D. Для этого может быть использован препарат Аквадетрим, полученный путем применения нанотехнологий. Это мицеллированный раствор витамина D, содержащий наночастицы (10 1000 нм в диаметре), с жировой начинкой (включающей витамин D) и с гидрофильной оболочкой, позволяющая мицеллам равномерно распределяться во всем объеме водного раствора. Витамин D переходит в водорастворимую форму за счет образования мицелл. В кишечнике под действием желчных кислот. В норме мицеллы, содержащие витамин D, образуются при транзите в кишечнике под действием природных эмульгаторов — желчных кислот. Мицеллированные растворы витамина D хорошо всасываются у всех возрастных групп пациентов практически не имея зависимости от состава принимаемой пищи, лекарственных препаратов, функционального состояния печени и синтеза желчных кислот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Autier P, Boniol M., Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2014. — №2. — P.76-89.
2. Yakoob M.Y., Salam R.A., Khan F.R., Bhutta Z.A. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2016. — Iss. 11. Art. No.: CD008824. DOI: 10.1002/14651858.CD008824.pub2.
3. <https://www.who.int/elena/nutrient/ru/>
4. 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. — №12. — P. 647-668. doi: 10.1111/mcn.12210
5. Kaushal M., Magon N. Vitamin D in pregnancy: a metabolic outlook // *Indian J Endocrinol Metab.* — 2013. — №17 (1). — P.76-82. doi: 10.4103/2230-8210.107862.



6. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications // *Chem Biol.* — 2014. — №21 (3). P. 319-329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
7. Japelt R.B., Jakobsen J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis // *Front Plant Sci.* — 2013. — №4. — P.136. doi: 10.3389/fpls.2013.00136.
8. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии.* — 2016. — №62 (4). — С. 60-84. doi: 10.14341/probl201662460-84.
9. Barebring L., Schoenmakers I., Glantz A., Hulthén L., Jagner Å., Ellis J., Barebring M., Bullarbo M., Augustin H., Vitamin D. Status during Pregnancy in a Multi-Ethnic Population-Representative Swedish Cohort // *Nutrients.* — 2016. — №8. doi: 10.3390/nu8100655
10. Crozier S.R., Harvey N.C., Inskip H.M., Godfrey K.M., Cooper C., Robinson S.M. Maternal vitamin D status in pregnancy is associated with adiposity in the offspring: findings from the Southampton Women's Survey // *Am J Clin Nutr.* — 2012. — №96. — P. 57-63. doi: 10.3945/ajcn.112.037473.
11. Wuertz C., Gilbert P., Baier W., Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany // *Br J Nutr.* — 2013. — №110. P.1895-1902. doi: 10.1017/S0007114513001438
12. Vinkhuyzen A., Eyles D., Burne T., Blanken L., Kruithof C., Verhulst F. et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: the Generation R Study // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2015. doi: 10.1016/j.jsmb.2015.09.018.
13. 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. №70 (9). — P.979-986. doi: 10.1038/ejcn.2016.12.
14. Perampalam S., Ganda K., Chow K-A., Opie N., Hickman P.E., Shadbolt B., Hennessy A., Grunstein H., Nolan C.J. Vitamin D status and its predictive factors in pregnancy in 2 Australian populations // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* — 2011. — №51. — P. 353-359. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01313.x..
15. Nobles C.J., Markenson G., Chasan-Taber L. Early pregnancy vitamin D status and risk for adverse maternal and infant outcomes in a bi-ethnic cohort: the Behaviors Affecting Baby and You (B.A.B.Y.) Study // *Br J Nutr.* — 2015. — №215. — P. 2116-2128. doi: 10.1017/S0007114515003980.
16. Haggarty P., Campbell D., Knox S., Horgan G., Hoad G., Boulton E. et al. Vitamin D in pregnancy at high latitude in Scotland // *Br J Nutr.* — 2013. — № 109. — P. 898-905. doi: 10.1017/S0007114512002255
17. Mcgrath J., Eyles D., Pedersen C., Anderson C., Ko P., Burne T. et al. (2010) Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study // *Arch Gen Psychiatry.* — 2010. — №67. — P.889-894. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.110.
18. Day F., Forouhi N., Ong K., Perry J. (2015) Season of birth is associated with birth weight, pubertal timing, adult body size and educational attainment: a UK Biobank study // *Heliyon.* — 2015. — №1. e00031. doi: 10.1016/j.heliyon.2015.e00031.
19. Wagner C.L., Greer F.R., American Academy of Pediatrics Section on B, American Academy of Pediatrics Committee on N. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents // *Pediatrics.* — 2008. — №122 (5). — P.1142-1152. doi: 10.1542/peds.2008-1862.
20. Bodnar L.M., Platt R.W., Simhan H.N. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes // *Obstet Gynecol.* — 2015. — №125 (2). — P. 439-447.
21. Мокрышева Н.Г., Липатенкова А.К., Таллер Н.А. Первичный гиперпаратиреоз и беременность // *Акушерство и гинекология.* — 2016. — №10. — P.18-25. doi: 10.18565/aig.2016.10.18-25.
22. Moller U.K., Streym S., Mosekilde L., Heickendorff L., Flyvbjerg A., Frystyk J., Jensen L.T., Rejnmark L. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study // *Osteoporos Int.* — 2013. — №24. — P.1307-1320. doi: 10.1007/s00198-012-2062-2
23. Zhong Y., Armbrecht H.J., Christakos S. Calcitonin, a regulator of the 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene // *J Biol Chem.* — 2009. — №284. — P.11059-11069. doi: 10.1074/jbc.M806561200
24. Gray T.K., Lester G.E., Lorenc R.S. Evidence for extra-renal 1 alpha-hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy // *Science.* — 1979. — №204. — P.1311-1313.
25. Kovacs C.S., Kronenberg H.M. Maternal-Fetal Calcium and Bone Metabolism During Pregnancy, Puerperium, and Lactation // *Endocr Rev.* — 1997. — №18. — P.832-872. doi: 10.1210/edrv.18.6.0319.
26. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes // *Calcif Tissue Int.* — 2013. — №92. — P.128-139. doi: 10.1007/s00223-012-9607-4
27. Novakovic B., Sibson M., Ng H.K., Manuelpillai U., Rakyau V., Down T., Beck S., Fournier T., Evain-Brion D., Dimitriadis E., Craig J.M., Morley R., Saffery R. Placenta-specific methylation of the vitamin D 24-hydroxylase gene: implications for feedback autoregulation of active vitamin D levels at the fetomaternal interface // *J Biol Chem.* — 2009. — №284. — P.14838-14848. doi: 10.1074/jbc.M809542200
28. Wuertz C., Gilbert P., Baier W., Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany // *Br J Nutr.* — 2013. — №110. — P.1895-1902. doi: 10.1017/S0007114513001438.
29. Liu N.Q., Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy // *Archives of Biochemistry and Biophysics.* — 2012. — №523. — P. 37-47 http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2015.11.018
30. Placenta. — 2010. — Т 31, Vol.12. — P. 1027-1034.
31. Reichetzeder C., Dwi Putra S.E., Li J., Hochoer B. Developmental Origins of Disease Crisis Precipitates Change // *Cell Physiol Biochem.* — 2016. — №39. P. 919-938. doi: 10.1159/000447801
32. Hossein-Nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial // *PLoS One.* — 2013. — №8 (3). — P. 58725. doi: 10.1371/journal.pone.0058725
33. Fetahu I.S., Hobaus J., Kállay E. Vitamin D and the epigenome // *Front Physiol.* — 2014. — №5. doi: 10.3389/fphys.2014.0
34. Zhou Y., Zhao L.J., Xu X., Ye A., Travers-Gustafson D., Zhou B., Wang H.-W., Zhang W., Lee Hamm L., Deng H.-W., Recker R.R., Lappe J.M. DNA methylation levels of CYP2R1 and CYP24A1 predict vitamin D response variation // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2014. — №144. — P.207-214. doi: 10.1016/j.jsmb.2013.10.004
35. Gernand A.D., Bodnar L.M., Klebanoff M.A., Parks W.T., Simhan H.N. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and placental vascular pathology in a multicenter US cohort // *Am J Clin Nutr.* — 2013. — №98 (2). — P. 383-388.
36. Hossain N., Kanani F.H., Ramzan S., Kausar R., Ayaz S., Khanani R. et al. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women.
37. Murthi P., Yong H.E., Ngyuen T.P., Ellery S., Singh H., Rahman R. et al. Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies // *Front Physiol.* — 2016. — №7. — P.43. doi: 10.3389/fphys.2016.00043
38. Evans K.N., Bulmer J.N., Kilby M.D., Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function // *J Soc Gynecol Investig.* — 2004. — №11. — P.263-271. doi: 10.1016/j.jsgi.2004.02.002
39. Barrera D., Avila E., Hernández G., Halhali A., Biruete B., Larrea F., Díaz L. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2007. — №103. — P.529-532. doi: 10.1016/j.jsmb.2006.12.097
40. Liu N.Q., Kaplan A.T., Lagishetty V., Ouyang Y.B., Ouyang Y., Simmons C.F. et al. Vitamin D and the regulation of placental inflammation // *J Immunol.* — 2011. — №186 (10). — P.5968-5974. doi: 10.4049/jimmunol.1003332
41. Du H., Daftary G.S., Lalwani S.I., Taylor H.S. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)2D3 in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells // *Mol Endocrinol.* — 2005. — №19 (9). — P. 2222-2233. doi: 10.1210/me.2004-0336
42. Bodnar L.M., Klebanoff M.A., Gernand A.D., Platt R.W., Parks W.T., Catov J.M. et al. Maternal vitamin D status and spontaneous preterm birth by placental histology in the US Collaborative Perinatal Project // *Am J Epidemiol.* — 2014. — №179(2). — P. 168-176.
43. 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. — №453. — P. 113-130. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.039.
44. Li N., Wu H.M., Hang F., Zhang Y.S., Li M.J. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface // *Brazil J Med Biol Res.* — 2017. — №50 (11). — P.6527. doi: 10.1590/1414-431X20176527
45. Vijayendra C.A., Hemalatha R., Seshacharyulu M., Vasudeva M.M., Jayaprakash D., Dinesh K.B. Vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2014. — №147. — P.48-55. doi: 10.1016/j.jsmb.2014.11.020
46. Hamzaoui A., Berraies A., Hamdi B., Kaabachi W., Ammar J., Hamzaoui K. Vitamin D reduces the differentiation and expansion of Th17 cells in young asthmatic children // *Immunobiology.* — 2014. — №219. — P. 873-879. doi: 10.1016/j.imbio.2014.07.009
47. Taheri M., Baheiraei A., Foroushani A.R., Nikmanesh B., Modarres M. Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial // *Indian J Med Res.* — 2015. — №141 (6). — P. 799-806. doi: 10.4103/0971-5916.160707
48. Hollis B.W., Johnson D., Hulsev T.C., Ebeling M., Wagner C.L. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness // *J Bone Miner Res.* — 2011. — Т.26, Vol. 10. — P.2341-2357. doi: 10.1002/jbmr.463
49. Grayson R., Hawison M. Vitamin D and human pregnancy // *Fetal Maternal Med Rev.* — 2011. — Т.22, Vol. 1. — P. 67-90. doi: 10.1017/S0965539511000039

50. Selvaraj P. Vitamin D, vitamin D receptor, and cathelicidin in the treatment of tuberculosis // *Vitam Horm.* — 2011. — Т.86. — P. 307-325. doi: 10.1016/B978-0-12-386960-9.00013-7.
51. Van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis // *Hum Reprod.* — 2013. — Т.28, Vol.7. — P.1809-1815. doi: 10.1093/humrep/det096.
52. Christesen H.T., Falkenberg T., Lamont R.F., Jorgensen J.S. The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 2012. — Т. 91, Vol.12. — P.1357-1367. doi: 10.1111/aogs.12006
53. Hensel K.J., Randis T.M., Gelber S.E. et al. Pregnancy-specific association of vitamin d deficiency and bacterial vaginosis // *Am J Obstet Gynecol.* — 2011. — Т. 204, Vol. 41. — P.1-9.
54. Mehta S., Giovannucci E., Mugusi F.M., Spiegelman D., Aboud S., Hertzmark E. et al. Vitamin D status of HIV-infected women and its association with HIV disease progression, anemia, and mortality // *PLoS One.* — 2010. — №5. — P. 8770.
55. Mehta S., Hunter D.J., Mugusi F.M., Spiegelman D., Manji K.P., Giovannucci E.L. et al. Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania // *J Infect Dis.* — 2009. — Т. 200. — P. 1022-1030.
56. Marjan <http://press.endocrine.org/action/doSearch?text1=Tabesh,+M&field1=ContribTabesh>, Amin <http://press.endocrine.org/action/doSearch?text1=Salehi-Abargouei,+A&field1=ContribSalehi-Abargouei>, Maryam <http://press.endocrine.org/action/doSearch?text1=Tabesh,+M&field1=ContribTabesh> and Ahmad Esmailzadeh Maternal Vitamin D Status and Risk of Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis // *JCEM Volume.* 2013. — № 98, issue 8.
57. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г. Витамин D и преэклампсия // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2016. — Т. 16. № 1. — С. 79-83.
58. Mulligan M.L., Felton S.K., Riek A.E., Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation // *Am J Obstet Gynecol.* — 2010. — Т. 202, Vol. 5. — P.429. e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.002
59. Christesen H.T., Falkenberg T., Lamont R.F., Jorgensen J.S. The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 2012. — №.91 (12). — P. 1357-1367. doi: 10.1111/aogs.12006
60. Mirzakhani H., Litonjua A.A., McElrath T.F., O'Connor G., Lee-Parritz A., Iverson R. et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia // *J Clin Invest.* — 2016. — Т.126, Vol.12. — P. 4702-4715. doi: 10.1172/JCI89031.
61. Liu NQ, Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy // *Arch Biochem Biophys.* — 2012. — №523. — P. 37-47. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2011.11.018> PMID: 22155151
62. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Закирова А.М., Мальцева Л.И., Васильева Э.Н. Роль витамина D в системе мать-плацента-плод // *Практическая медицина.* — 2016. — №1(93). — С. 26-31.
63. Flood-Nichols S.K., Tinnemore D., Huang R.R., Napolitano P.G., Ippolito D.L. Vitamin D deficiency in early pregnancy // *PLoS One.* — 2015. — №10 (4).
64. Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И., Сидорова Т.Н., Федорова О.В. Состояние плода и новорожденного в условиях дефицита витамина D // *Таврический медико-биологический вестник.* — Симферополь, 2016. — Том 19, №2. — С. 30-33.
65. Sablok A., Batra A., Thariani K., Batra A., Bharti R., Aggarwal A.R. et al. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with fetomaternal outcome // *Clin Endocrinol (Oxf).* — 2015. — №83 (4). — P. 536-541.
66. Yu C.K., Sykes L., Sethi M., Teoh T.G., Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy // *Clin Endocrinol.* — 2009. — №70 (5). — P. 685-690.
67. Girardi G., Yarin D., Thurman J.M., Holers V.M., Salmon J.E. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction // *J Exp Med.* — 2006. — №203 (9). — P. 2165-2175. doi: 10.1084/jem.20061022
68. Сидорова И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2015. — №15 (2). — С. 4.
69. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г. Значение дефицита витамина D для развития тяжелых форм преэклампсии у женщин группы высокого риска // *Акушерство и гинекология.* — 2018. — №9. — P. 120-5. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.120-125>.
70. Hypponen E. Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis // *Nutr Rev.* — 2005. — №63 (7). — P. 225-232. doi: 10.1301/nr.2005.jul.225-232
71. Romero R., Nien J.K., Espinoza J., Todem D., Fu W., Chung H., Kusanovic J.P., Gotsch F., Erez O., Mazaki-Tovi S., Gomez R., Edwin S., Chaiworapongsa T., Levine R.J., Karumanchi S.A. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2008. — №21 (1). — P.9-23. doi: 10.1080/14767050701830480
72. Gernand A.D., Klebanoff M.A., Simhan H.N., Bodnar L.M. Maternal vitamin D status, prolonged labor, cesarean delivery and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate // *J Perinatol.* — 2015. — №35. — P.23-28. doi: 10.1038/jp.2014.139.
73. Merewood A., Mehta S.D., Chen T.C., Bauchner H., Holick M.F. Association between Vitamin D Deficiency and Primary Cesarean Section // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2009. — №94. — P. 940-945. doi: 10.1210/jc.2008-1217
74. Burris H.H., Camargo C.A., Jr. Vitamin D and gestational diabetes mellitus // *Curr Diab Rep.* — 2014. — №14 (1). — P. 451. doi: 10.1007/s11892-013-0451-3
75. Soheilykhah S., Mojibian M., Rashidi M., Rahimi-Saghand S., Jafari F. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus // *Nutr Clin Pract.* — 2010. — №25 (5). — P. 524-527. doi: 10.1177/0884533610379851
76. Soheilykhah S., Mojibian M., Rashidi M., Rahimi-Saghand S., Jafari F. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus // *Nutr Clin Pract.* — 2010. — №25 (5). — P. 524-527. doi: 10.1177/0884533610379851
77. Lu M., Xu Y., Lv L., Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis // *Arch Gynecol Obstet.* — 2016. doi: 10.1007/s00404-016-4010-4
78. Wei S.Q., Qi H.P., Luo Z.C., Fraser W.D. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2013. — №26 (9). — P. 889-899. doi: 10.3109/14767058.2013.765849
79. 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. — №70 (9). — P. 979-986. doi: 10.1038/ejcn.2016.12
80. Poel Y.H., Hummel P., Lips P. et al. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Intern Med.* — 2012. — №23 (5). — P.465-469. doi: 10.1016/j.ejim.2012.01.007
81. Zhou J., Su L., Liu M., Liu Y., Cao X., Wang Z., Xiao H. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China // *Eur J Clin Nutr.* — 2014. — №68. — P.925-930. doi: 10.1038/ejcn.2014.99
82. Akbari M., Mosazadeh M., Lankarani K.B., Tabrizi R., Samimi M., Karamali M., Jamilian M., Kolahtooz F., Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Metabolism and Lipid Profiles in Patients with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Horm Metab Res.* — 2017. — №49 (9). — P. 647-653. doi: 10.1055/s-0043-115225.
83. Nobles C.J., Markenson G., Chasan-Taber L. Early pregnancy vitamin D status and risk for adverse maternal and infant outcomes in a bi-ethnic cohort: the Behaviors Affecting Baby and You (B.A.B.Y.) Study // *Br J Nutr.* — 2015. — №215. — P. 2116-2128. doi: 10.1017/S0007114515003980.
84. Javadi M.K., Crozier S.R., Harvey N.C., Gale C.R., Dennison E.M., Boucher B.J., Arden N.K., Godfrey K.M., Cooper C. Princess Anne Hospital Study Group, Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study // *Lancet.* — 2006. — №367. — P. 36-43. doi: 10.1016/S0140-6736(06)67922-1
85. IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011. — 1132 p.
86. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии.* — 2016. — №62 (4). — С. 60-84. doi: 10.14341/probl201662460-84.
87. Barebring L., Schoenmakers I., Glantz A., Hulthén L., Jagner Å., Ellis J., Barebring M., Bullarbo M., Augustin H. Vitamin D. Status during Pregnancy in a Multi-Ethnic Population-Representative Swedish Cohort // *Nutrients.* — 2016. — №8. doi: 10.3390/nu8100655.
88. Curtis E.M., Moon R.J., Dennison E.M., Harvey N.C. Prenatal calcium and vitamin D intake, and bone mass in later life // *Curr Osteoporosis Rep.* — 2014. — №12. — P. 194-204. doi: 10.1007/s11914-014-0210-7
89. Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Возможность витамина D для снижения риска преэклампсии // *Акушерство, гинекология и репродукция.* — 2019. — №13 (2). — С. 103-110. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.2.103-110>.
90. 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. — №453. — P. 113-130. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.039.
91. Hollis B.W., Johnson D., Hulsey T.C., Ebeling M., Wagner C.L. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness // *J Bone Miner Res.* — 2011. — №26 (10). — P. 2341-2357.
92. Gernand A.D., Bodnar L.M., Klebanoff M.A., Parks W.T., Simhan H.N. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and placental



vascular pathology in a multicenter US cohort // *Am J Clin Nutr.* — 2013. — №98 (2). — P. 383-388.

93. Murthi P., Yong H.E., Ngyuen T.P., Ellery S., Singh H., Rahman R. et al. Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies // *Front Physiol.* — 2016. — №7 — P.43. doi: 10.3389/fphys.2016.00043

94. Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Герасимова Л., Антипова Н.Н. Новые подходы к профилактике преэклампсии у пациенток группы высокого риска развития преэклампсии в условиях дефицита витамина D // *Современные проблемы науки и образования.* — 2017. — № 5.

95. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Кравцова О.А. Полиморфизм генов, регулирующих витамин D гормональную систему, и оптимизация дозы витамина D у женщин с преэклампсией и высоким риском ее развития // *Акушерство и гинекология.* — 2019. — №9. — С. 67-74. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.9.67-74>

96. Gernand A.D., Klebanoff M.A., Simhan H.N., Bodnar L.M. Maternal vitamin D status, prolonged labor, cesarean delivery and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate // *J Perinatol.* — 2015. — №35. — P.23-28. doi: 10.1038/jp.2014.139

97. Dawodu A., Saadi H.F., Bekdache G., Javed Y., Altaye M., Hollis B.W. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2013. — №98. — P. 2337-2346. doi: 10.1210/jc.2013-1154

98. Grant C.C., Stewart A.W., Scragg R., Milne T., Rowden J., Ekeroma A., Wall C., Mitchell E.A., Crengle S., Trenholme A., Crane J., Camargo C.A. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration // *Pediatrics.* — 2014. — №133. P. 143-153. doi: 10.1542/peds.2013-2602

99. WHO. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. - Geneva: World Health Organization, 2012.

100. 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. — №10. — С. 115-127

101. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G. et al. Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions // *Endocr Rev.* — 2018. doi: 10.1002/jbmr.463

УДК: 612.63

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16704

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВИТАМИНА D С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ
ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ
(обзор литературы)**

Н.А. ВИСЛОЦКИЙ*, С.В. ХАБАРОВ*,**

*ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300028, Россия, e-mail: oavis@mail.ru

**Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России,
Волоколамское шоссе, д. 91, г. Москва, 125371, Россия, e-mail: s.v.habarov@mail.ru

Аннотация. Обзор посвящен обобщению результатов исследований, в рамках которых изучалось применение препаратов витамина D в различных формах и схемах лечения с целью уменьшения рисков развития осложнений беременности, сопутствующих ей заболеваний и неблагоприятных перинатальных исходов. Работа основана на данных, содержащихся в статьях, опубликованных за период 2015-2019 гг. В обзоре представлено описание жирорастворимых витаминов группы D, их биологические эффекты, их влияние на систему мать-плацента-плод. Отражены сведения о границах нормальных и целевых значений метаболитов витамина D в крови, выявляемых при беременности. Определена связь между снижением уровня кальцидиола – 25(OH)D₃ в крови при дефиците витамина D и повышением риска развития патологических состояний, ассоциированных с беременностью: преэклампсии, гестационного сахарного диабета, невынашивания беременности, а также повышением частоты рождения детей с низкой массой тела, с патологией опорно-двигательного аппарата, частоты встречаемости и степени выраженности бактериального вагиноза. Показана эффективность и безопасность применения препаратов витамина D с целью коррекции его дефицита на любых сроках беременности и в составе комплекса мер по прегравидарной подготовке. Приведены рекомендованные режимы назначения препаратов витамина D для беременных женщин. Для обзора современного состояния проблемы проведен поиск литературных источников в отечественных и зарубежных базах данных: Elibrary, MedLine, PubMed, Embase, CINAHL за период 2015-2019 гг. В обзор включены 39 статей из рецензируемой литературы.

Ключевые слова: витамин D, беременность, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, невынашивание беременности, бактериальный вагиноз.

**INTERNATIONAL EXPERIENCE OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION FOR THE PURPOSE OF PREVENTION OF
PREGNANCY COMPLICATIONS AND ADVERSE PERINATAL OUTCOMES
(literature review)**

N.A. VISLOTSKIY*, S.V. KHABAROV*,**

*Tula State University, Medical Institute, Boldin str., 128, Tula, 300028, Russia, e-mail: oavis@mail.ru

**Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution «Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia», Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russia, e-mail: s.v.habarov@mail.ru

Abstract. The article is devoted to the analysis of research results, during which the vitamin D supplementation in various forms and treatment regimens was studied in order to reduce pregnancy risks, pregnancy associated diseases and adverse perinatal outcomes. The work is based on data contained in articles published for the period 2015–2019. The article provides a description of the fat-soluble vitamin D, its biological effects, its role in mother-placenta-fetus system. Information on the boundaries of normal and target values of vitamin D metabolites, measured in the blood during pregnancy, has been reflected. A relationship between decreased level of calcidiol – 25(OH)D₃ in the blood and increased pregnancy risks was marked: preeclampsia, gestational diabetes mellitus, miscarriage, and also increased frequency of child birth with low birth weight, the frequency of child birth with bone pathology, the prevalence and severity of bacterial vaginosis. The effectiveness and safety of vitamin D supplementation for the purpose of correcting its deficiency at any stage of pregnancy and as part of pregravid preparation has been shown. Recommended regimen for vitamin D supplementation for pregnant women has been presented. To review the current state of the problem, a search for literature sources in domestic and foreign databases was conducted: Elibrary, MedLine, PubMed, Embase, CINAHL for the period 2015-2019. The review includes 39 articles from the reviewed literature.

Key words: vitamin D, pregnancy, preeclampsia, gestational diabetes mellitus, miscarriage, bacterial vaginosis.

Актуальность. Многолетняя практика применения витамина D в различных формах и комбинациях показывает достаточную эффективность в снижении рисков развития таких ассоциированных с беременностью патологических состояний, как преэклампсия (ПЭ), гестационный сахарный диабет (ГСД), невынашивание, а также в снижении числа новорожденных с низкой массой тела, с нарушениями опорно-двигательного аппарата, частоты встре-

чаемости и степени выраженности бактериального вагиноза (БВ). При этом до конца неясным остаются ответы на вопросы: с какого срока беременности, в какой дозировке и при какой концентрации в крови метаболитов витамина D рекомендовано назначение его препаратов.

Цель исследования – проанализировать данные, представленные в статьях, посвященных применению препаратов витамина D, определить наиболее

эффективные протоколы терапии дефицита витамина *D*, в особенности при беременности и в составе комплекса мер по прегравидарной подготовке.

Материалы и методы исследования. Статьи, монографии, клинические рекомендации, тематически связанные с применением препаратов витамина *D* для коррекции его дефицита и опубликованные в период с 2015 по 2019 год. В работе используются методы анализа и синтеза полученных из литературных источников данных.

Результаты и их обсуждение. В понятие «витамины *D*» входит группа биологически активных жирорастворимых веществ, среди которых наиболее значимы *D*₃ – холекальциферол и *D*₂ – эргокальциферол [9]. При этом наибольшую активность в организме проявляют не сам витамин, а его метаболиты. В случае холекальциферола – это 25-гидрокси-холекальциферол (*25(OH)D*₃, кальцидиол), а также наиболее активный 1,25-дигидрокси-холекальциферол (*1,25(OH)₂D*₃, кальцитриол) [16].

Биологические эффекты витамина *D* многообразны и до конца не изучены. Основными проявлениями активности его метаболитов в организме являются:

- регуляция минерального обмена, в особенности кальция и фосфора;
- регуляция роста костей, их ремоделирования и репарации;
- ингибирование ренин-ангиотензиновой системы;
- противовоспалительное, иммунокорригирующее действие;
- регуляция клеточного роста и дифференцировки, ангиогенеза;
- регуляция нервно-мышечной проводимости [9].

При беременности витамин *D* благоприятно влияет на систему мать-плацента-плод, участвуя:

- в процессе имплантации [18, 20];
- в формировании плацентарного комплекса [28];
- в регуляции адекватного иммунного ответа на формирующуюся беременность [24];
- в нормальном развитии костно-хрящевого скелета плода [27];
- в обеспечении местного иммунитета во влагалище [34].

С учетом множества метаболитов витамина *D* оценка обеспеченности им организма представляется сложной задачей. Наибольшее распространение в мире получила практика измерения содержания в крови кальцидиола – *25(OH)D*₃. Следующей проблемой является выработка единого подхода к определению границ нормальных значений уровня витамина *D* в крови [11]. В мире на данный момент существуют две точки зрения на данный вопрос: в США, ряде государств Европы и в Великобритании нормальным содержанием *25(OH)D*₃ принято считать его значения выше 20 нг/мл, в то время как Между-

народное эндокринологическое общество рекомендует интерпретировать значения ниже 30 нг/мл как его недостаточность. Согласно клиническим рекомендациям «Дефицит витамина *D* у взрослых: диагностика, лечение и профилактика», принятым в Российской Федерации (2015), адекватной величиной *25(OH)D*₃ в крови считается его значение в интервале 30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л) [9]. По мнению ряда исследователей, показатели ниже 30 нг/мл определяются как недостаточность витамина *D*, ниже 20 нг/мл как его дефицит, и соотносятся с повышенной опасностью развития ряда патологических состояний [1,3,9,15,29,37].

Основные формы витамина *D* – холекальциферол и эргокальциферол в меньшей своей доле поступают в организм с пищей [6], а основная часть холекальциферола вырабатывается клетками кожи под воздействием ультрафиолетовых лучей солнечного света [16]. Таким образом, по мнению *K.L. Munger* и соавт. (2016), недостаточная инсоляция в широтах, приближенных к полюсам, выступает в роли одной из причин дефицита витамина *D*, который встречается в популяции с частотой 58,2-72,3%, среди беременных 74,1-91,7% [27]. Однако, как показывают результаты работы *S. Karras* и соавт. (2016), в тропических и субтропических регионах встречается дефицит витамина *D* незначительно отличается от зон с недостаточной инсоляцией: 64,3 и 68,4% в популяции, 82,6 и 89,8% среди беременных соответственно. Поэтому авторы склонны полагать, что применение фототерапии не оказывает достаточного эффекта при коррекции дефицита витамина [21]. Витамин *D* редко встречается в составе привычных продуктов питания (наивысшая его концентрация отмечена в диком лососе, сельди, рыбьем жире, грибах) и восполнение его дефицита за счет введения в рацион указанных продуктов неэффективно в связи с недостаточными суточными дозами витамина *D*, получаемыми из пищи (до 500 МЕ в сутки в пересчете на холекальциферол) [5,6].

Согласно *А.К. Еремкиной* и соавт. (2018), гестационный период является основным физиологическим фактором, увеличивающим потребность организма в витамине *D* [4]. В этой связи исследование *С.В. Хабарова* и соавт. (2019), обследовавших 105 беременных, продемонстрировало, что лишь у 11,1% из них уровень витамина *D* был адекватен, недостаточность витамина была выявлена у 27,8%, а дефицит – у 61,1%. У каждой шестой женщины с дефицитом витамина *D* дефицит был выраженным (менее 10 нг/мл) [10]. Работы, проведенные в последнее десятилетие, подтверждают прямую связь между сниженной концентрацией витамина *D* в крови и повышенным риском развития различных неблагоприятных исходов материнского и/или неонатального здоровья [14,17,32,36,39].

Ряд авторов считает, что содержание в крови *25(OH)D*₃ менее 30 нг/мл, выявленное при беременности, стоит рассматривать, как недостаточность

витамина *D*, требующую назначения заместительной терапии препаратами витамина *D*. При этом они также отмечают, что для достижения значимого эффекта при профилактике развития осложнений беременности необходимо поддерживать показатель $25(OH)D_3$ в крови не ниже 40 нг/мл, в особенности во втором и третьем триместрах [9,33].

По данным Э.Н. Васильевой и соавт. (2019), наличие установленной недостаточности витамина *D* в период беременности ассоциируется с более высоким риском возникновения и развития ПЭ по сравнению с пациентками, у которых зафиксирован нормальный уровень $25(OH)D_3$ в крови. Так, снижение его до значения в интервале 20-30 нг/мл повышает вероятность развития ПЭ в четыре раза, при содержании $25(OH)D_3$ в крови менее 20 нг/мл риск развития ПЭ увеличивается в пять раз [2]. При обследовании Л.И. Мальцевой и соавт. (2018) когорты беременных группы высокого риска развития ПЭ ($n=172$) выявлен тяжелый дефицит витамина *D* [7]. А. Ganguly и соавт. (2018) подобный эффект связывают с участием метаболитов витамина *D* в регуляции второй волны инвазии цитотрофобласта [18]. Согласно Н. Mirzakhani и соавт. (2016), метаболиты витамина *D* влияют на процессы ангиогенеза в женских репродуктивных органах, от которых зависит формирование нормально функционирующей системы мать-плацента-плод на сроке гестации более 14 недель [25]. Р. Murthi и соавт. (2016) полагают, что благоприятное воздействие витамина *D* на организм при высокой вероятности развития ПЭ основывается на подавлении активной деятельности ренин-ангиотензиновой системы, что приводит к снижению артериального давления, уменьшению протеинурии и гиперурикемии, а также риска развития ПЭ с 11,2 до 2,25% [28]. По мнению перечисленных исследователей применение препаратов витамина *D* при установленной его недостаточности достоверно приводит к снижению частоты ПЭ, уменьшает выраженность ее проявлений в случае ее манифестации, а также позволяет снизить дозировки гипотензивных препаратов во время беременности, уменьшить болевой синдром в родах, что в свою очередь позволяет уменьшить потребность в местных анестетиках при проведении эпидуральной аналгезии.

Одним из наиболее часто встречающихся дисметаболических синдромов при беременности является ГСД. По результатам метаанализов, проведенных М. Akbari и соавт. (2017), М. Lu и соавт. (2016), его распространённость в различных популяциях варьируется в широких пределах [13,23]. Так, по результатам исследования, проведенного С.В. Хабаровым (2020), установлено, что частота ГСД в изучаемой им когорте беременных составила 9,78% [12]. А согласно исследованиям J. Tyrrell и соавт. (2016), уровень ГСД может достигать 37% [35]. Э.Н. Васильева и соавт. (2017) указывают на наличие широкой распространённости сахарного диабета (СД) 2-го типа среди беременных (до 29%) [3]. По мнению

А.К. Еремкиной и соавт. (2018), широкая распространённость СД различного генеза приводит к тому, что до 16,2% детей из числа рождающихся подвергаются внутриутробному воздействию гипергликемии, которая ассоциируется с высоким риском развития диабетической фетопатии [4]. Полагают, что метаболические эффекты витамина *D* проявляются в виде обратной связи между уровнями $25(OH)D_3$ и глюкозы крови. Такой же результат наблюдался при сравнении величин $25(OH)D_3$ и гликозилированного гемоглобина [13,23]. По мнению исследователей, подобные проявления обусловлены наличием рецепторов к витамину *D* в β -клетках поджелудочной железы. Их активизация не только повышает выработку фермента 1- α -гидроксилазы, участвующего в образовании метаболитов витамина *D*, но и стимулирует синтез инсулина, а также экспрессию генов, способствующих формированию инсулиновых рецепторов [16,20]. Последнее, согласно В.В. Hollis и соавт. (2017), увеличивает эффективность проводимой во время беременности терапии гестационного и манифестного СД, в том числе за счет снижения инсулинорезистентности [20]. Наличие СД 2-го типа в анамнезе, а также выявление ГСД при текущей беременности рассматриваются рядом исследователей как показания для назначения препаратов витамина *D* в составе схем лечения, направленных на нормализацию уровня глюкозы в крови [4,13,23]. Анализ результатов работ Европейской ассоциации по борьбе с сахарным диабетом показал, что снижение уровня $25(OH)D_3$ на одно стандартное отклонение (18,8 нмоль/л) повышало риск развития ГСД на 40%. Китайские ученые под руководством Y. Zhang в 2018 г. опубликовали метаанализ, включивший 87 наблюдательных исследований и 25 рандомизированных контролируемых исследований с участием 55 859 и 2 445 человек соответственно, который продемонстрировал, что пониженное содержание витамина *D* в крови во время беременности доказано связано с более высокой опасностью развития ГСД, а прием данного витамина во время беременности снижает этот риск [38]. Аналогичные результаты получили H.S. Kim и соавт. (2018), подтвердившие в своей работе вывод о более низкой концентрации $25(OH)D_3$ в сыворотке крови беременных с ГСД, чем у пациентов с физиологическим течением периода гестации [22].

Рядом исследований (V.T. Boyle и соавт. (2016), Y.-H. Chen и соавт. (2015), N. Li и соавт. (2017), J. Zhao и соавт. (2018)) профилактика привычного невынашивания беременности, лечение бесплодия рассматриваются как показания для применения препаратов витамина *D* во время беременности и/или в составе комплекса мер по прегравидарной подготовке [14,15,24,39]. Значительное число биологических эффектов метаболитов витамина *D* оказывает благоприятное воздействие на формирующуюся систему мать-плацента-плод. В первую очередь, они связаны с иммунокорректирующими свойствами

кальцитриола, проявляющимися в подавлении активированных *T*-клеток и увеличении продукции *T*-супрессоров. При этом метаболиты витамина *D* не вызывают иммунодефицита, а лишь приводят в состояние баланса провоспалительный и противовоспалительный компоненты иммунной системы [14]. Таким образом гарантируется адекватный иммунный ответ организма матери на имплантирующееся плодное яйцо. В период плацентации ранее упомянутые эффекты витамина *D* в виде регуляции второй волны инвазии цитотрофобласта, участия в процессах ангиогенеза в органах женской репродуктивной системы, не только снижают риск развития ПЭ, но также уменьшают вероятность возникновения плацентарной недостаточности и степень ее проявлений при наличии последней [18,25]. По данным *N. Li* и соавт. (2017), при нормальном уровне метаболитов витамина *D* в крови встречаемость различных вариантов прерывания беременности в контрольных группах равнялась нулю [24], а по мнению *Y.-H. Chen* и соавт. (2015), назначение препаратов витамина *D* при установленном факте его недостаточности или дефицита на 50% уменьшает частоту самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов, а также на 25% снижает вероятность рождения детей с низкой массой тела, обусловленной синдромом задержки роста на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности [15].

Однако *N. Li* и соавт. (2017) полагают, что одновременное назначение препаратов витамина *D* и препаратов кальция напротив повышает частоту преждевременных родов, так как кальцитриол улучшает функции скелетной мускулатуры [24]. В подтверждение этому в работе *A.D. Gernand* и соавт. (2015) отмечается обратная связь между уровнем метаболитов витамина *D* в крови и частотой оперативных родоразрешений по поводу слабости родовой деятельности [18].

Иммунорегулирующие свойства витамина *D* стали предметом ряда исследований, не только с позиции профилактики привычного невынашивания беременности, но также с позиции возможности применения препаратов витамина *D* в схемах лечения бактериального вагиноза (БВ), наличие которого при беременности, в свою очередь, повышает риск развития самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов. Адекватный иммунный ответ на возбудителей мочеполовых инфекций и условно-патогенную микрофлору зависит от наличия нормального биоценоза во влагалище. Так, согласно *M. Taheri* и соавт. (2015), БВ в три раза чаще встречается в группе беременных, у которых выявлена недостаточность витамина *D*. Кроме того, ими было доказано, что препараты витамина *D*, уменьшая провоспалительную активность, повышают эффективность местной антибактериальной терапии, а также ускоряют заселение влагалища лактобактериями на втором этапе лечения, снижая вероятность рецидива БВ в семь раз [34].

Согласно *U.K. Møller* и соавт. (2013), для формирования и нормального роста костно-хрящевого скелета, а также для обеспечения прочих физиологических потребностей в перерасчете на одни сутки плоду в среднем требуется 30 мг кальция. Темпы потребления кальция повышаются со сроком беременности и достигают пика в третьем триместре. Собственный метаболизм кальция у плода регулируется за счет метаболитов витамина *D*, вырабатываемых его организмом, а также за счет части их, проникающих через плаценту от матери. Таким образом, недостаточность витамина *D*, выявленная у матери, сопровождается снижением уровня $25(OH)D_3$ в крови плода. При этом могут наблюдаться как нормальные, так и сниженные значения кальция в крови у них обоих, однако, наличие достаточного уровня кальция в крови не гарантирует обеспечение нормального темпа роста и минерализации костей [26]. По мнению *Н.Г. Мокрышевой* и соавт. (2016), нарушения остеогенеза проявляются на фоне гипокальциемии или дефицита витамина *D*, а также при сочетании этих состояний [8]. В то же время исследования *R. Pérez-López* и соавт. подтверждают факт того, что дети, рожденные от матерей, получавших в гестационный период препараты витамина *D*, обладают более высокими показателями количества минерализованной ткани: 61,6 грамм против 60,5 грамм у детей, матери которых не получили дополнительных доз витамина *D* [32].

Для профилактики нехватки витамина *D* беременным и кормящим женщинам необходимо его получать ежедневно не менее 800–1 200 МЕ [9].

Исходя из ранее упомянутых критериев нормального и оптимального уровней $25(OH)D_3$ в крови, значение более 40 нг/мл стоит считать целевым при установленном факте дефицита витамина *D* у женщины в процессе гестации [14,17,32,33,39]. Достижение этого показателя за счет одних лишь изменений в диете и приема пищи, богатой витамином *D*, не представляется возможным [5,6]. Также, согласно результатам исследований *L.M. De-Regil* и соавт. (2016), *C. Palacios* и соавт. (2019), дополнительные дозы витамина *D* в суточной дозировке 800–1 000 МЕ (в перерасчете на холекальциферол) не позволяют добиться адекватной концентрации $25(OH)D_3$ в крови до родов при снижении ее во время беременности [17,31]. Так, работами, опубликованными несколькими исследовательскими группами за последнее время [1,2,30], показано, что оптимальная дозировка препаратов витамина *D* для лечения его недостаточности при беременности находится в интервале от 2 000 до 4 000 МЕ в сутки. При этом не рекомендуется назначение доз витамина *D*, превосходящих 10 000 МЕ ежедневно, на срок более 6 месяцев без мониторинга $25(OH)D_3$ в крови [9].

Применение препаратов витамина *D* с целью прегравидарной подготовки включено в схемы клинических протоколов, рекомендуемых Междисциплинарной ассоциацией специалистов репродуктив-

ной медицины (2017). Согласно Н.А. Ломовой и соавт. (2018), О.Л. Лукояновой и соавт. (2016), суточная дозировка препаратов витамина D для женщин, планирующих беременность, должна быть равна не менее чем 800 МЕ при перерасчете на холекальциферол, оптимальная же дозировка также находится в ежесуточном интервале от 2 000 до 4 000 МЕ [5,6].

Выводы. Витамин D имеет важное значение в обеспечении нормального функционирования организма, в том числе, в поддержании формирующейся беременности. Дефицит данного витамина ведет к повышению риска развития патологических состояний, среди которых для женщин в гравидарный период наиболее опасны ПЭ, ГСД, невынашивание беременности. Восполнение имеющейся недостаточности витамина D достоверно улучшает перинатальные исходы. Профилактическое назначение препаратов витамина D в суточной дозировке не менее 800-1 200 МЕ в перерасчете на холекальциферол показано всем женщинам в период гестации, а также пациентам, планирующим беременность.

Литература / References

1. Баклейчева М.О., Ковалева И.В., Беспалова О.Н., Коган И.Ю. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67, № 3. С. 4–19. DOI: 10.17816/JOWD6734-19 / Bakleicheva MO, Kovaleva IV, Bepalova ON, et al. Vliyaniye vitamina D na reproduktivnoye zdorov'e zhenshhiny [The effect of vitamin D on women's reproductive health]. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2018;67(3):4-19. DOI: 10.17816/JOWD6734-19. Russian.
2. Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Возможности витамина D для снижения риска преэклампсии // Акушерство, гинекология и репродукция. 2019. Т. 13, № 2. С. 103–110. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.103-110 / Vasilyeva EN, Maltseva LI, Denisova TG, Gerasimova LI. Vozmozhnosti vitamina D dlya snizheniya riska preeklampsii [Therapeutic significance of vitamin D and calcium in reducing the risk of preeclampsia]. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2019;13(2):103-110. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.103-110. Russian.
3. Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Особенности состояния здоровья новорожденных в зависимости от обеспеченности их матерей витамином D во время беременности // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98, № 5. С. 691–696. DOI: 10.17750/KMJ2017-691 / Vasilyeva EN, Maltseva LI, Denisova TG, Gerasimova LI. Osobennosti sostoyaniya zdorov'ya novorozhdyonnykh v zavisimosti ot obespechennosti ikh materey vitaminom D vo vremya beremennosti [Health features of newborns depending on vitamin D level of their mothers during pregnancy]. Kazan medical revue. 2017;98(5):691-6. DOI: 10.17750/KMJ2017-691. Russian.
4. 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. DOI: 10.26442/TERARKH201890104-127 / Eremkina AK, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Mirmaya SS. Vitamin D: vliyaniye na techeniye i iskhody beremennosti, razvitiye ploda i zdorov'e detey v postnatal'nom periode [Vitamin D: effects on pregnancy, maternal, fetal and postnatal outcomes]. Terapevticheskiy arkhiv. 2018;90(10):115-27. DOI: 10.26442/TERARKH201890104-127. Russian.
5. Ломова Н.А., Карапетян Т.Э., Долгополова Е.Л., Мальбахова Е.Т. Дефицит витамина D: современный подход к патогенезу и терапии // Гинекология. 2018. Т. 20, № 5. С. 68–70. DOI: 10.26442/2079-5696-2018.5.68-70 / Lomova NA, Karapetyan TE, Dolgoplova EL, Mal'bakhova ET. Defitsit vitamina D: sovremennyy podkhod k patogenezu i terapii [Vitamin D deficiency: a modern approach to pathogenesis and therapy]. Gynecology. 2018;20(5):68-70. DOI: 10.26442/2079-5696-2018.5.68-70. Russian.
6. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Батуринов А.К., Старовойтов М.Л., Лебедева У.М. Питание женщины в периоды прегравидарной подготовки, беременности и лактации // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, № 6. С. 625–630. DOI: 10.15690/VSP.V15I6.1661 / Lukoyanova OL, Borovik TE, Baturin AK, Starovoytov ML, Lebedeva UM. Pitaniye zhenshhiny v periody pregravidarnoy podgotovki, beremennosti i laktatsii [Women's Diet During Pregravid Preparation, Pregnancy and Lactation]. Current Pediatrics. 2016;15(6):625-30. DOI: 10.15690/VSP.V15I6.1661. Russian.
7. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г. Значение дефицита витамина D для развития тяжелых форм преэклампсии у женщин группы высокого риска // Акушерство и гинекология. 2018. № 9. С. 120–125. DOI:10.18565/aig.2018.9.120-125 / Maltseva LI, Vasilyeva EN, Denisova TG. Znachenie defitsita vitamina D dlya razvitiya tyazhelykh form preeklampsii u zhenshhin gruppy vysokogo riska [Therapeutic significance of vitamin D and calcium in reducing the risk of preeclampsia]. Obstetrics and Gynecology. 2018;9:120-5. DOI:10.18565/aig.2018.9.120-125. Russian.
8. Мокрышева Н.Г., Липатенкова А.К., Таллер Н.А. Первичный гиперпаратиреоз и беременность // Акушерство и гинекология. 2016. № 10. С. 18–25. DOI: 10.18565/AIG.2016.10.18-25 / Mokrysheva NG, Lipatenkova AK, Taller NA. Pervichnyy giperparatireoz i beremennost' [Primary hyperparathyroidism and pregnancy]. Obstetrics and Gynecology. 2016;(10):18-25. DOI: 10.18565/AIG.2016.10.18-25. Russian.
9. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62, № 4. С. 60–84. DOI: 10.14341/PROBL201662460-84 / Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZheE, Dzeranova LK, Karonova TL, Il'in AV, Mel'nichenko GA, Dedov II. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoj assotsiatsii ehndokrinologov po diagnostike, lecheniyu i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh [Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults]. Problemy Endokrinologii. 2016;62(4):60-84. DOI: 10.14341/PROBL201662460-84. Russian.
10. Хабаров С.В., Денисова О.В., Девиченский В.М. Дефицит витамина D у беременных женщин. Акушерство и гинекология. 2019. № 4 (приложение). С. 89–90. DOI: 10.18565/aig.2019.4.89-90 / Khabarov SV, Denisova OV, Devichenskii VM. Defitsit vitamina D u beremennykh zhenshhin [Vitamin D deficiency in pregnant women]. Obstetrics and Gynecology. 2019;4(suppl.):89-90. DOI: 10.18565/aig.2019.4.89-90. Russian.
11. Хабаров С.В., Вислоцкий Н.А., Денисова О.В., Навасардьянц Д.Г. Современные тенденции в аналитическом определении витамина D // Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория». 2020. Т. 1, № 5 (419). С. 54–58. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-1-5(419)-54-58 / Khabarov SV, Vislotskiy NA, Denisova OV, Navasardiyants DG. Sovremennyye tendentsii v analiticheskom opredelenii vitamina D. [Current trends in analytical determination of vitamin D]. Meditsinskiy alfavit. Seriya «Sovremennaya laboratoriya». 2020;1;5(419):54-8. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-1-5(419)-54-58. Russian.
12. Хабаров С.В. Роль и место орального глюкозотолерантного теста в диагностике гестационного сахарного диабета // Лабораторная служба. 2020. Т. 9, № 1. С. 65 / Khabarov SV. Rol' i mesto oral'nogo glyukozotolerantnogo testa v diagnostike gestatsionnogo saharnogo diabeta. [Role and place of oral glucose tolerance test in the diagnosis of gestational diabetes mellitus]. Laboratornaya sluzhba. 2020;9(1):65. Russian.
13. Akbari M., Mosazadeh M., Lankarani K.B. The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Metabolism and Lipid Profiles in Patients with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // Horm Metab Res. 2017. Vol. 49, N. 9. P. 647–653. DOI: 10.1055/S-0043-115225 / Akbari M, Mosazadeh M, Lankarani KB. The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Metabolism and Lipid Profiles in Patients with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Horm Metab Res. 2017;49(9):647-53. DOI: 10.1055/S-0043-115225.
14. Boyle V.T., Thorstensen E.B., Mourath D. The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration in early pregnancy and pregnancy outcomes in a large, prospective cohort // Br J Nutr. 2016. Vol. 116, N. 8. P. 1409–1415. DOI: 10.1017/S0007114516003202 /

- Boyle VT, Thorstensen EB, Mourath D. The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration in early pregnancy and pregnancy outcomes in a large, prospective cohort. *Br J Nutr.* 2016;116(8):1409-15. DOI: 10.1017/S0007114516003202.
15. Chen Y-H, Fu L, Hao J.-H. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy elevates the risks of small for gestational age and low birth weight infants in Chinese population // *J Clin Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 100, N. 5. P. 1912–1919. DOI: 10.1210/JC.2014-4407 / Chen Y-H, Fu L, Hao J.-H. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy elevates the risks of small for gestational age and low birth weight infants in Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1912-9. DOI: 10.1210/JC.2014-4407.
16. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects // *Physiol Rev.* 2016. Vol. 96, N. 1. P. 365–408. DOI: 10.1152/physrev.00014.2015 / Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365-408. DOI: 10.1152/physrev.00014.2015.
17. De-Regil L.M., Palacios C., Lombardo L.K. Vitamin D supplementation for women during pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. Vol. 14, N. 1. CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub3 / De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 14;(1):CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub3
18. Ganguly A., Tamblyn J.A., Finn-Sell S. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function // *J Endocrinol.* 2018. Vol. 236, N. 2. P. 93–103. DOI: 10.1530/JOE-170491 / Ganguly A, Tamblyn JA, Finn-Sell S. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *J Endocrinol.* 2018;236(2):93-103. DOI: 10.1530/joe-170491
19. Gernand A.D., Klebanoff M.A., Simhan H.N. Maternal vitamin D status, prolonged labor, cesarean delivery and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate // *J Perinatol.* 2015. Vol. 35, N. 1. P. 23–28. DOI: 10.1038/jp.2014.139 / Gernand AD, Klebanoff MA, Simhan HN. Maternal vitamin D status, prolonged labor, cesarean delivery and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate. *J Perinatol.* 2015;35(1):23-8. DOI: 10.1038/jp.2014.139.
20. 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. P. 113–130. DOI: 10.1016/j.mce.2017.01.039 / Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;453:113-30. DOI: 10.1016/j.mce.2017.01.039
21. Karras S., Paschou S.A., Kandaraki E. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review // *Eur J Clin Nutr.* 2016. Vol. 70, N. 9. P. 979–986. DOI: 10.1038/EJCN.2016.12 / Karras S, Paschou SA, Kandaraki E. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(9):979-86. DOI: 10.1038/ejcn.2016.12.
22. Kim H.S., Hwang H.S., Kwon H.S. A comparative analysis of maternal and fetal 25-hydroxyvitamin D in pregnant women with and without gestational diabetes mellitus // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018. Vol. 31, N. 20. P. 2748–2755. DOI: 10.1080/14767058.2017.1355899 / Kim HS, Hwang HS, Kwon HS. A comparative analysis of maternal and fetal 25-hydroxyvitamin D in pregnant women with and without gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(20):2748-55. DOI: 10.1080/14767058.2017.1355899
23. Lu M., Xu Y., Lv L., Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis // *Arch Gynecol Obstet.* 2016. Vol. 293, N. 5. P. 959–966. DOI: 10.1007/S00404-016-4010-4 / Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(5):959-66. DOI: 10.1007/S00404-016-4010-4.
24. Li N., Wu H.M., Hang F. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface // *Brazil J Med Biol Res.* 2017. Vol. 50, N. 11. P. 6527. DOI: 10.1590/1414-431X20176527 / Li N, Wu HM, Hang F. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. *Brazil J Med Biol Res.* 2017;50(11):6527. DOI: 10.1590/1414-431X20176527.
25. Mirzakhani H., Litonjua A.A., McElrath T.F. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia // *J Clin Invest.* 2016. Vol. 126, N. 12. P. 4702–4715. DOI: 10.1172/jci89031 / Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest.* 2016;126(12):4702-15. DOI: 10.1172/jci89031.
26. Møller U.K., Streyms S., Mosekilde L. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study // *Osteoporos Int.* 2013. Vol. 24, N. 4. P. 1307–1320. DOI: 10.1007/s00198-012-2062-2 / Møller UK, Streyms S, Mosekilde L. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study. *Osteoporos Int.* 2013;24(4):1307-20. DOI: 10.1007/s00198-012-2062-2.
27. Munger K.L., Aivo J., Hongell K. Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort // *JAMA Neurol.* 2016. Vol. 73, N. 5. P. 515–519. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4800 / Munger KL, Aivo J, Hongell K. Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol.* 2016 May 1;73(5):515-9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4800
28. Murthi P., Yong H.E., Ngyuen T.P. Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies // *Front Physiol.* 2016. Vol. 7. P. 43. DOI: 10.3389/fphys.2016.00043 / Murthi P, Yong HE, Ngyuen TP. Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies. *Front Physiol.* 2016;7:43. DOI: 10.3389/fphys.2016.00043
29. Nobles C.J., Markenson G., Chasan-Taber L. Early pregnancy vitamin D status and risk for adverse maternal and infant outcomes in a bi-ethnic cohort: the Behaviors Affecting Baby and You (B.A.B.Y.) Study // *Br J Nutr.* 2015. Vol. 114, N. 12. P. 2116–2128. DOI: 10.1017/S0007114515003980 / Nobles CJ, Markenson G, Chasan-Taber L. Early pregnancy vitamin D status and risk for adverse maternal and infant outcomes in a bi-ethnic cohort: the Behaviors Affecting Baby and You (B.A.B.Y.) Study. *Br J Nutr.* 2015;114(12):2116-28. DOI: 10.1017/S0007114515003980.
30. Palacios C., Kostiuik L.K., Peña-Rosas J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. 7:CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub4 / Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7:CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub4
31. Palacios C., Trak-Fellermeier M., Martinez R.X. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. Vol. 10. P. CD013446. DOI: 10.1002/14651858.CD013446 / Palacios C, Trak-Fellermeier M, Martinez RX. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:CD013446. DOI: 10.1002/14651858.CD013446
32. Pérez-López R., Pasupuleti V., Mezones-Holguin E. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Fertil Steril.* 2015. Vol. 103, N. 5. P. 1278–1288.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.019 / Pérez-López R, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2015;103(5):1278-88.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.019.
33. Saraf R., Morton S.M.B., Camargo C.A. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review // *Matern Child Nutr.* 2016. Vol. 12, N. 4. P. 647–668. DOI: 10.1111/mcn.12210 / Saraf R, Morton SMB, Camargo CA. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2016;12(4):647-68. DOI: 10.1111/mcn.12210
34. Taheri M., Baheiraei A., Foroushani A.R. Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial // *Indian J Med Res.* 2015. Vol. 141, N. 6. P. 799–806. DOI: 10.4103/0971-5916.160707 / Taheri M, Baheiraei A, Foroushani AR. Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial. *Indian J Med Res.* 2015;141(6):799-806. DOI: 10.4103/0971-5916.160707
35. Tyrrell J., Richmond R.C., Palmer T.M. Early Growth Genetics (EGG) Consortium, Genetic Evidence for Causal Relationships Between Maternal Obesity-Related Traits and Birth Weight // *JAMA.* 2016. Vol. 315. P. 1129–1140. DOI: 10.1001/JAMA.2016.1975 / Tyrrell J, Richmond RC, Palmer TM. Early Growth Genetics (EGG) Consortium, Genetic

Evidence for Causal Relationships Between Maternal Obesity-Related Traits and Birth Weight. *JAMA*. 2016;315:1129-40. DOI: 10.1001/JAMA.2016.1975

36. Van der Pligt P., Willcox J., Szymlek-Gay E.A. Associations of Maternal Vitamin D Deficiency with Pregnancy and Neonatal Complications in Developing Countries: A Systematic Review // *Nutrients*. 2018. Vol. 10, N. 5. P. 640. DOI: 10.3390/nu10050640 / Van der Pligt P, Willcox J, Szymlek-Gay EA. Associations of Maternal Vitamin D Deficiency with Pregnancy and Neonatal Complications in Developing Countries: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10:5:640. DOI: 10.3390/nu10050640

37. Wang Y., Li H., Zheng M. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of adverse neonatal outcomes in the Chinese population: A prospective cohort study // *PloS ONE*. 2018. Vol. 13, N. 4. e0195700. DOI: 10.1371/journal.pone.0195700 / Wang Y, Li H, Zheng M. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of adverse neonatal outcomes in the Chinese population: A prospective cohort

study. *PloS ONE*. 2018;13(4):e0195700. DOI: 10.1371/journal.pone.0195700

38. Zhang Y., Gong Y., Xue H. Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review Based on Data Free of Hawthorne Effect // *BJOG*. 2018. Vol. 125, N. 7. P. 784–793. DOI: 10.1111/1471-0528.15060 / Zhang Y, Gong Y, Xue H. Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review Based on Data Free of Hawthorne Effect. *BJOG*. 2018;125:7:784-93. DOI: 10.1111/1471-0528.15060

39. Zhao J., Huang X., Xu B. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis // *Reprod Biol Endocrinol*. 2018. Vol. 16, N. 1. P. 13. DOI: 10.1186/S12958-018-0324-3.7 / Zhao J, Huang X, Xu B. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):13. DOI: 10.1186/S12958-018-0324-3.7.

Библиографическая ссылка:

Вислоцкий Н.А., Хабаров С.В. Международный опыт применения препаратов витамина D с целью профилактики осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2020. №3. С. 47–53. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16704.

Bibliographic reference:

Vislotskiy NA, Khabarov SV. Mezhdunarodnyy opyt primeneniya preparatov vitamina D s tsel'yu profilaktiki oslozhneniy beremennosti i neblagopriyatnykh perinatal'nykh iskhodov (obzor literatury) [International experience of vitamin d supplementation for the purpose of prevention of pregnancy complications and adverse perinatal outcomes (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies*. 2020;3:47-53. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16704. Russian.

УДК: 618.2-06:616.155.194:615.356:577.164.16

РОЛЬ АКТИВНОГО ВИТАМИНА В₁₂ (ХОЛОТРАНСКОБАЛАМИНА) В ФОРМИРОВАНИИ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

© Г. О. Керкешко¹, В. В. Дорофейков¹, Н. А. Патрухина², Е. В. Мозговая¹¹ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург;²ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России

■ В статье представлены современные данные о роли витамина В₁₂, в частности его биологически активной формы холотранскобаламина, в развитии анемии беременных. Даны сведения о метаболизме витамина В₁₂ и его связи с метаболизмом фолиевой кислоты и гомоцистеина. Описан новый автоматизированный иммунохемилюминесцентный метод определения активного витамина В₁₂. Указаны референсные интервалы для холотранскобаламина и связанных с ним показателей, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики анемий у беременных.

■ **Ключевые слова:** беременность; анемия; витамин В₁₂; гомоцистеин.

THE ROLE OF ACTIVE VITAMIN B₁₂ (HOLOTRANSCOBALAMIN) IN THE DEVELOPMENT OF ANEMIA OF PREGNANCY

© G. O. Kerkeshko¹, V. V. Dorofeykov¹, N. A. Patrukhina², E. V. Mozgovaya¹¹D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia;²Perinatal Center of V.A. Almazov Northwest Federal Medical Research Center of MH of Russia

■ Modern data on the role of vitamin B₁₂, and its biologically active form holotranscobalamin in particular, in the development of anemia of pregnancy are presented. Information on the vitamin B₁₂ metabolism and its coupling with the folic acid and homocysteine metabolism is supplied. The new automated immunochemiluminescent method for the active vitamin B₁₂ determination is described. Reference intervals for the holotranscobalamin and related indices that can be used for the differential diagnosis of anemia of pregnancy are specified.

■ **Key words:** pregnancy; anemia; vitamin B₁₂; homocysteine.

Анемия во время беременности согласно определению ВОЗ является состоянием, обусловленным снижением уровня гемоглобина, независимо от причины, ниже 110 г/л и ниже 100 г/л в послеродовом периоде [30, 31].

В настоящее время анемия является проблемой, которая представляет высокую значимость для общественного здоровья [11]. По данным ВОЗ, в мире анемией страдает 24,8% населения, что составляет около 1600 миллионов человек. По данным МЗ РФ, за последние 10 лет в России частота анемии увеличилась в 6,3 раза [4]. Среди беременных анемии подвержены 56,4 миллиона женщин — 41,8% в мире [16].

История изучения анемии во время беременности насчитывает не одно десятилетие. Несмотря на многолетнее изучение данной проблемы, до сих пор остается открытым вопрос о патогенезе анемического синдрома у беременных. По данным разных авторов, до 95% анемий беременных являются железодефицитными, однако лишь 50% всех анемий во время беременности поддаются коррекции с помощью препаратов железа [11, 15]. В последние годы в литературе

обсуждается форма анемии, связанная с хроническими заболеваниями, где важную роль играет белок острой фазы воспаления — гепсидин, который, взаимодействуя с ферропортином, блокирует транспорт ионов железа из клетки. Полагают, что анемия хронических болезней у беременных может быть связана с очагами хронической инфекции, заболеваниями аутоиммунного характера и курением [2, 12].

Помимо железодефицита, в патогенезе развития анемии у беременных может играть роль недостаточность фолиевой кислоты и/или витамина В₁₂. Отечественным ученым В. В. Ефремовым еще в 1926 году была открыта мегалобластическая анемия беременных, а наиболее частые факторы развития данного вида анемии были выявлены позже — фолиевая кислота выделена в 1941 году, витамин В₁₂ — в 1948 году [7, 9, 29]. Мегалобластная анемия встречается у 3–4 из 100 беременных с анемией [13]. При этой форме анемии нарушается нормальное созревание клеток красного ряда, обусловленное дефицитом фолиевой кислоты или витамина В₁₂. Фолиевая кислота требуется для реакций, имею-

щих место при синтезе нуклеопротеидов и метаболизме аминокислот, в то время как витамин В₁₂ представляет собой кофермент, необходимый для метаболизма фолатов. Дефицит этих витаминов приводит к нарушению метаболизма нуклеиновых кислот, что влияет на эритропоэз. Установлено, что в период беременности и лактации потребность в фолатах и кобаламине увеличивается в несколько раз, а их содержание прогрессивно снижается [3, 14]. Растущий плод требует от матери большого расхода фолиевой кислоты. При нормальной беременности фолаты крови снижаются от уровня более 5 нг/мл до 3–5 нг/мл перед родами [13]. Частота возникновения дефицита фолатов значительно колеблется в различных популяциях, однако при отсутствии добавочного приема фолатов их дефицит имеет место у 2–4% беременных (у 17–25% женщин при многоплодной беременности).

У беременных, получающих нормальное питание, дефицита витамина В₁₂ обычно не наблюдается. Однако вероятность его развития необходимо иметь в виду у женщин, соблюдающих строгую вегетарианскую диету, а также при нарушении абсорбции из кишечника: при заболеваниях желудка, подвздошной кишки или поджелудочной железы [13]. Обычно дефицит витамина В₁₂ обусловлен нарушением синтеза внутреннего фактора Кастла или нарушением всасывания. Первое встречается, например, после операций на желудке или при аутоиммунном гастрите (пернициозная анемия) и редко бывает у женщин детородного возраста. Нарушение всасывания наблюдается при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона и кишечных гельминтозах, а также после резекции желудка или подвздошной кишки. Сочетание беременности и мегалобластной анемии встречается преимущественно у женщин из местностей географического распространения гиперхромных анемий.

Мегалобластная фолиеводефицитная анемия чаще всего развивается в III триместре беременности, редко бывает выраженной (гемоглобин в пределах 80–100 г/л) и не поддается лечению препаратами железа [13]. Если исходить только из определения содержания гемоглобина, то ранний диагноз недостаточности фолатов и/или витамина В₁₂ поставить трудно. Снижение гемоглобина может быть поздним ее проявлением. Однако быстрое снижение уровня гемоглобина может явиться первым указанием на наличие дефицита фолатов и/или витамина В₁₂. Чтобы поставить диагноз до развития полной клинической картины анемии необходимо адекватное изучение эритроцитарных показа-

телей и применение специальных диагностических тестов:

- выявление макроцитоза, связанного с мегалобластическими изменениями. В настоящее время имеются рутинные методы демонстрации распределения эритроцитов по их размеру с помощью автоматических гематологических анализаторов;
- увеличение гиперсегментации нейтрофилов, поскольку нарушается не только эритропоэз, но и миелопоэз;
- гиперхромия по цветовому показателю, повышение содержания железа в крови, хотя дефициту фолатов может сопутствовать и недостаточность железа;
- снижение количества эритроцитов более выражено, чем снижение концентрации гемоглобина;
- уменьшение числа ретикулоцитов;
- снижение уровня фолатов в сыворотке и в эритроцитах при исследовании натошак;
- изучение эритроцитарного фолата у беременных дает более точную картину, поскольку в отличие от сывороточного фолата, снижающегося при нормальной беременности, эритроцитарный фолат практически не снижается в течение нормальной беременности по сравнению с небеременными (160–640 нг/мл);
- концентрация витамина В₁₂ в сыворотке ниже 50 пг/мл;
- при мегалобластной анемии, вызванной недостатком витамина В₁₂, может наблюдаться также снижение количества лейкоцитов, прежде всего за счет нейтрофилов, и тромбоцитопения.

Клиническая картина складывается из симптомов, присущих анемии, диспепсических расстройств, обусловленных атрофическими изменениями в слизистой оболочке языка, пищевода, желудка, кишечника и изменений нервной системы в виде онемения конечностей, ползания мурашек, нарушения глубокой чувствительности, спастического парапареза [13]. Сходство механизма действия и морфологических изменений красных и белых кровяных клеток при дефиците фолиевой кислоты и витамина В₁₂, а также тот факт, что при анемии, обусловленной дефицитом одного из витаминов, положительный эффект может быть достигнут при применении другого, не способны скрыть фундаментальных различий между двумя указанными процессами. Они заключаются в том, что дефицит витамина В₁₂ вызывает прогрессирующую демиелинизацию, тогда как недостаток производных фолиевой кислоты не оказывает подобного действия. Поэтому неправильное лечение анемии, обусловленной дефицитом витамина В₁₂,

препаратами фолиевой кислоты не останавливает прогрессирующего развития неврологических поражений.

Лечение мегалобластной анемии, вызванной недостатком витамина B_{12} , состоит в парентеральном введении 100–200 мкг витамина B_{12} в сутки до нормализации состояния [13]. Дополнительное назначение витамина B_{12} при отсутствии клинических показаний нецелесообразно.

Витамин B_{12} (кобаламин) является уникальным соединением, которое не синтезируется в организме животных и растений, воспроизводить его способны лишь микроорганизмы [7, 9]. Источниками витамина являются кишечная микрофлора, а также продукты животного происхождения (дрожжи, молоко, мясо, печень, почки, рыба и яичный желток).

Норма потребления витамина B_{12} для взрослого человека составляет 2–3 мкг в сутки, при беременности увеличивается до 5–10 мкг [10, 14]. По некоторым данным, с недостаточным содержанием витамина B_{12} у беременных женщин связаны такие неблагоприятные исходы беременности, как развитие дефектов нервной трубки плода, задержка внутриутробного развития, привычное невынашивание и риск преждевременных родов [23].

В широком смысле к витаминам B_{12} относят группу биологически активных веществ, называемых кобаламинами. Структура кобаламина отличается от строения других витаминов наличием иона металла — кобальта. Кобаламины могут встречаться в различных формах — цианокоба-

ламин, метилкобаламин, аденозилкобаламин, гидроксикобаламин (рис. 1). В более узком смысле витамином B_{12} называют цианокобаламин, так как именно в этой форме в организм человека поступает основное количество витамина B_{12} . Цианокобаламин в организме легко преобразуется в коферменты метилкобаламин и аденозилкобаламин, необходимые для важнейших метаболических превращений [9, 28].

Метаболизм витамина B_{12} начинается в верхней части желудочно-кишечного тракта (рис. 2), где кобаламин высвобождается из пищевых продуктов под действием желудочного сока и пепсина и затем связывается с гаптокоррином — гликопротеидом, присутствующим в слюне и желудочном соке, единственным белком, способным связывать все аналоги витамина B_{12} . В двенадцатиперстной кишке гаптокоррин расщепляется панкреатическими протеазами, после чего свободный кобаламин связывается с внутренним фактором Кастла — гликопротеином, вырабатываемым обкладочными клетками желудка. В желудке витамин B_{12} не может связаться с внутренним фактором, так как эта связь возможна лишь в щелочной среде. Комплекс кобаламин — внутренний фактор очень стойкий, он совершенно не переваривается ферментами кишечника. В дистальном отделе подвздошной кишки этот комплекс связывается со специальным рецептором внутреннего фактора кубулином, расположенным во впадине микроворсинок энтероцитов. Далее происходит интернализация комплекса витамин B_{12} — внутренний фактор — кубулин путем эндоцитоза, после чего

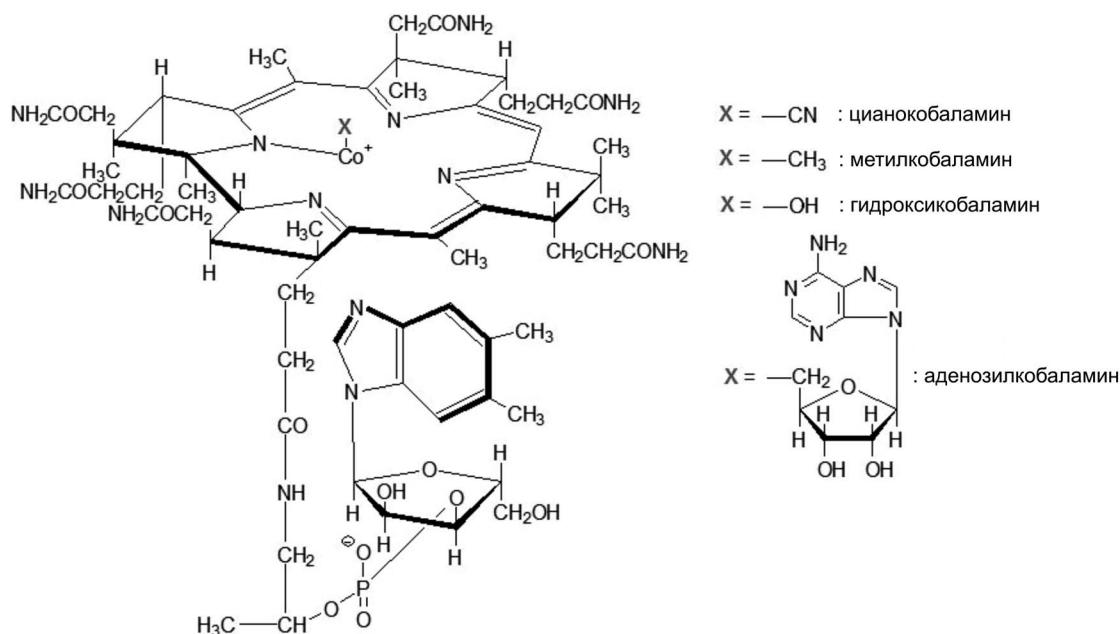


Рис. 1. Структура кобаламинов

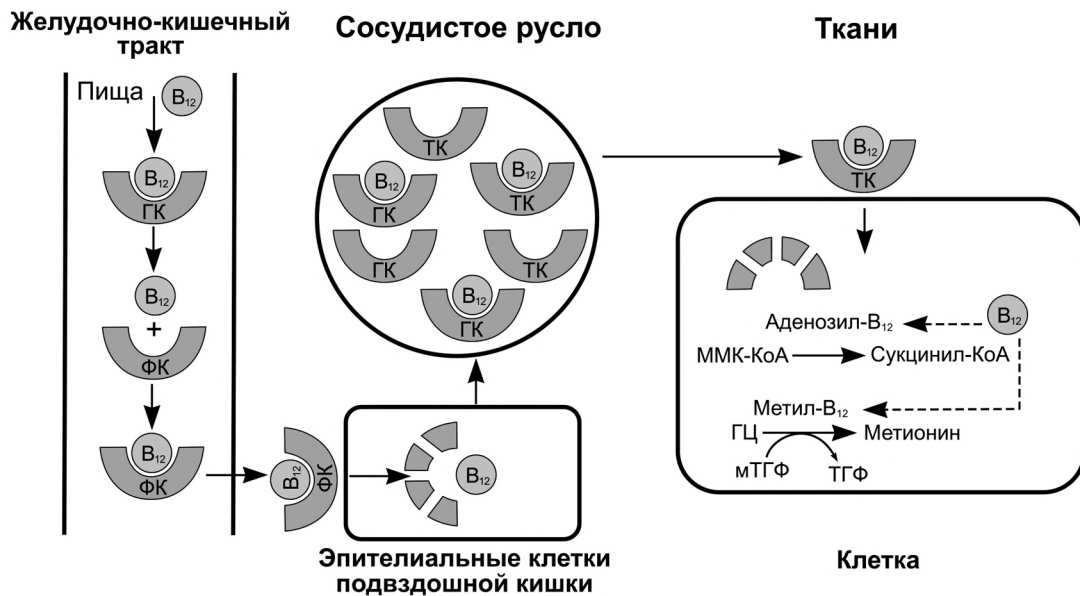


Рис. 2. Метаболизм витамина B_{12} [20]. ГК — гаптокоррин, ТК — транскобаламин, ФК — внутренний фактор Кастла, ТГФ — тетрагидрофолат, мТГФ — метилтетрагидрофолат, КоА — коэнзим А, ММК-КоА — метилмалонил-коэнзим А

комплекс распадается, внутренний фактор разрушается, а кобаламин поступает в кровеносное русло [6, 9, 20].

После приема внутрь 10–20 мкг меченого кобаламина он начинает появляться в крови через 3–4 часа, и уровень его достигает пика через 8–12 часов. У человека путем активного транспорта может одновременно всосаться не более 1,5 мкг витамина B_{12} , или 6–9 мкг в сутки. Незначительная часть витамина B_{12} — около 1% — может проникнуть в кровь без внутреннего фактора путем пассивной диффузии на протяжении всего кишечного тракта. Этот механизм срабатывает лишь после приема большой дозы витамина B_{12} .

В плазме крови витамин B_{12} связывается с двумя белками — транскобаламином и гаптокоррином с образованием комплексов холотранскобаламин и хологаптокоррин, соответственно. Гаптокоррин связывает большую часть витамина B_{12} — до 70–90% и лишь в незначительном количестве присутствует в ненасыщенном состоянии. Полагают, что хологаптокоррин является биологически инертным, однако его функция еще до конца не выяснена [20, 25, 26, 33]. Холотранскобаламин несет в себе от 10 до 30% витамина B_{12} . Данный комплекс необходим для транспорта кобаламина в печень и другие ткани и является единственной формой витамина B_{12} , которая усваивается клетками, именно по этой причине его называют активной формой витамина B_{12} [20, 25, 26].

Основным местом депонирования витамина B_{12} является печень. Поступая в кровь, он в виде белкового комплекса откладывается в печени, откуда мобилизуется в костный мозг для осуществле-

ния нормального эритропоэза. Однако кобаламин влияет на процессы кроветворения не непосредственно, а через фолиевую кислоту, переводя последнюю в активную форму — тетрагидрофолиевую кислоту, которая и обеспечивает нормальный эритропоэз. Большое количество витамина B_{12} поглощается также селезенкой и почками, несколько меньше — мышцами. Метаболизм витамина происходит очень медленно. Следует отметить, что значительное количество витамина B_{12} , связанного с гаптокоррином, с желчью попадает в кишечник. Под влиянием протеолитических ферментов гаптокоррин разрушается, витамин B_{12} освобождается и связывается с внутренним фактором Кастла, имеющимся в двенадцатиперстной кишке. В результате 65–75% выделившегося с желчью витамина B_{12} повторно всасывается, т. е. ему свойственна энтерогепатическая циркуляция.

Общие запасы кобаламина в организме взрослого человека составляют около 2–5 мг. Запасы витамина B_{12} в печени настолько велики, что требуется 3–6 лет для развития дефицита этого витамина после внезапного прекращения его всасывания. Потери витамина B_{12} с мочой и калом составляют 2–5 мкг в сутки. Так как из пищи всасывается не весь витамин B_{12} , человек должен получать 3–7 мкг витамина B_{12} в сутки.

После проникновения в клетку транскобаламин расщепляется и витамин B_{12} функционирует как коэнзим в двух ферментативных реакциях.

1. Изомеризация метилмалонил-коэнзима А (КоА) в сукцинил-КоА, которая требует участия витамина B_{12} в виде коферментной формы аденозилкобаламина. Данная реакция игра-

ет важную роль в метаболизме холестерина и пропионовой кислоты, образующейся в реакциях окисления жирных кислот.

При нарушениях в процессе превращения метилмалонила-КоА в сукцинил-КоА в организме накапливается избыток метилмалоновой кислоты, таким образом, ее повышение является чувствительным функциональным маркером низкого содержания кобаламина. Предполагают, что о дефиците витамина B_{12} возможно говорить при повышении уровня метилмалоновой кислоты в крови выше 271–280 нмоль/л [19, 20]. Однако в ряде исследований отмечалось спорадическое повышение содержания метилмалоновой кислоты во время беременности, не связанное со снижением содержания витамина B_{12} [23]. Недостатком определения данного показателя является низкая специфичность незначительно повышенных значений [25].

2. Метилирование гомоцистеина в метионин при участии метил-кобаламина (кофермент метионин-синтазы), которое сопровождается переносом метильной группы с метилтетрагидрофолата на гомоцистеин с образованием тетрагидрофолата и метионина [6, 9, 20]. В этой реакции прослеживается тесная связь метаболизма витамина B_{12} с фолиевой кислотой и гомоцистеином.

Фолиевая кислота (витамин B_9 или B_c) в организме человека также не синтезируется, а поступает с пищей, одним из ее источников является нормальная микрофлора кишечника [5, 21]. Суточная потребность взрослого человека в фолиевой кислоте составляет до 400 мкг в сутки. Во время беременности и кормления грудью рекомендуется употреблять 400–800 мкг фолатов в сутки [5, 10]. При дефиците фолатов снижается метилирование нуклеиновых кислот, в том числе и в плацентарной ткани, вследствие чего замедляется рост плаценты, что закономерно приводит к развитию плацентарной недостаточности и гипотрофии плода. Также увеличивается частота таких пороков развития плода, как дефекты развития нервной трубки и пороки сердца [3, 14, 21].

Фолиевая кислота всасывается в тонком кишечнике и восстанавливается в эритроцитах до тетрагидрофолиевой кислоты и 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты. В крови фолиевая кислота переносится в виде 5-метилтетрагидрофолата, при поступлении ее в клетку происходит реакция реметилирования с участием фермента метионин-синтазы и витамина B_{12} (в форме метилкобаламина) для синтеза метионина (рис. 3). Также тетрагидрофолат принимает участие в синтезе пуриновых нуклеотидов и в метаболизме еще двух аминокислот — серина и глицина [5, 7, 9].

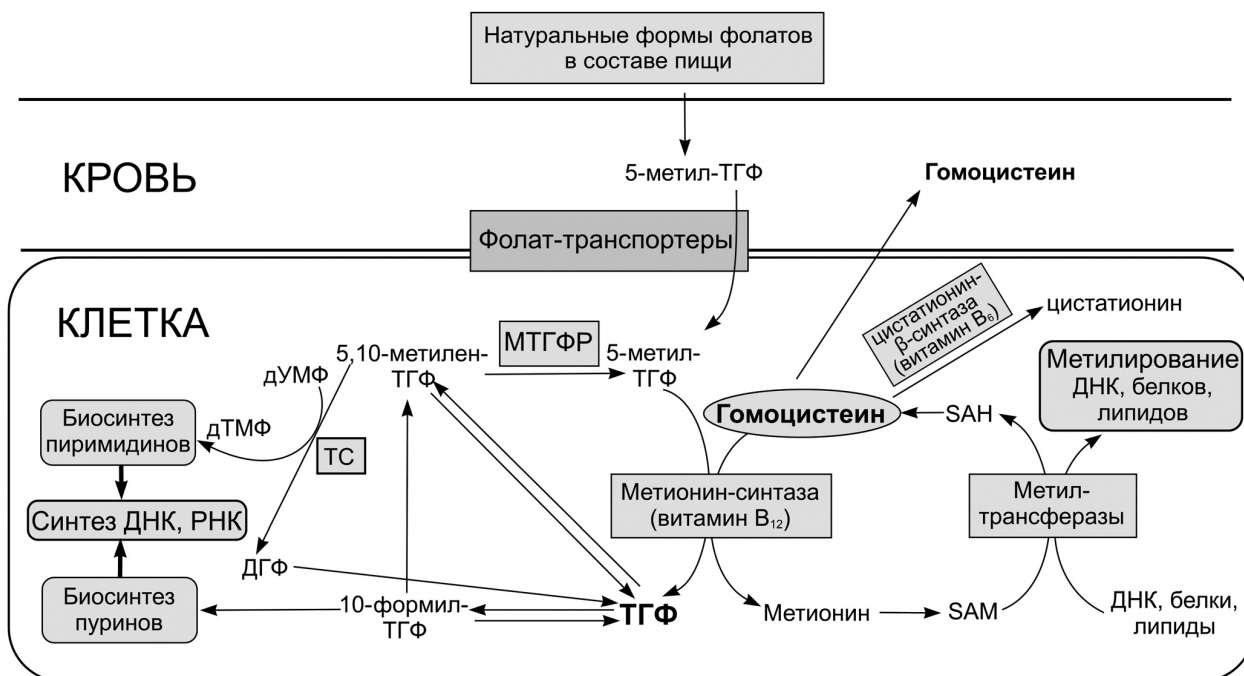


Рис. 3. Участие фолатов и витамина B_{12} в метаболизме гомоцистеина и других метаболических процессах. ТГФ — тетрагидрофолат; ДГФ — дигидрофолат; SAH — S-аденозилгомоцистеин; SAM — S-аденозилметионин; дУМФ — дезоксиуридинмонофосфат; дТМФ — дезокситимидинмонофосфат; МТГФР — метилтетрагидрофолатредуктаза; ТС — тимидилатсинтаза

Гомоцистеин — не кодируемая серосодержащая аминокислота, которая образуется из незаменимой аминокислоты метионина [1, 8]. В плазме крови свободный гомоцистеин присутствует в небольших количествах, большая его часть связана с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином. В метаболизме гомоцистеина важную роль играют ферменты — метилтетрагидрофолатредуктаза и цистатионин-β-синтаза. Помимо названных ферментов, важную роль играют витамины В₁₂, В₆ и фолиевая кислота.

Возможны три пути метаболизма гомоцистеина: путь реметилирования с превращением в метионин, включение в цикл синтеза цистеина (превращение сначала в цистатионин, а затем в цистеин) и диффузия в неизменном виде во внеклеточную среду, в результате чего развивается гипергомоцистеинемия [1, 8, 25]. Подобное состояние может быть обусловлено генетическими дефектами ферментов метаболизма гомоцистеина либо приобретенными состояниями, связанными с недостатком поступления кофакторов ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина (витаминов В₁₂, В₆), а также фолиевой кислоты, которая является переносчиком метильных групп [1, 21, 25]. Накопление гомоцистеина имеет низкую специфичность для определения снижения кобаламина, поскольку его концентрация также увеличивается при дефиците фолиевой кислоты, витамина В₆ и при генетических дефектах ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина [25].

Многие авторы указывают на большую клиническую значимость определения активной формы витамина В₁₂ или холотранскобаламина, поскольку фракция кобаламина, связанная с транскобаламином, является наиболее доступной и будет снижаться в первую очередь [20, 23, 25, 26, 33]. Таким образом, холотранскобаламин можно назвать наиболее ранним и оптимальным маркером снижения витамина В₁₂. Nexo E. et al. [25, 26] сообщают о том, что во время беременности гаптокоррин уменьшается, в связи с чем снижается концентрация общего витамина В₁₂, при этом концентрация холотранскобаламина остается неизменной. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что после терапии кобаламином холотранскобаламин увеличивался, а общий витамин В₁₂, напротив, снижался, что связывают со скоростью клиренса холотранскобаламина [26]. По этой причине холотранскобаламин более информативен для контроля витамина В₁₂ статуса пациентов, в частности, после терапии.

В РФ существует единственный автоматизированный метод определения холотранскобаламина — с использованием иммунохемилюминесцентного

анализатора «Architect i1000» и наборов реактивов «Active-В₁₂» (Holo-transcobalamin) (Abbott, США) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах. На первом этапе анализа смешиваются проба и парамагнитные микрочастицы, покрытые антителами к холотранскобаламину, при этом присутствующий в пробе холотранскобаламин связывается с микрочастицами. На втором этапе, после промывки, к микрочастицам добавляются антитела к холотранскобаламину, меченные хемилюминесцентным акридином. После второй промывки к реакционной смеси добавляются растворы пре-триггера и триггера, инициирующие хемилюминесцентную реакцию. Поскольку существует прямая взаимосвязь между количеством холотранскобаламина в пробе и детектируемой в относительных единицах хемилюминесценцией, содержание холотранскобаламина высчитывается при помощи калибровочной кривой. Автоматизированный метод Architect Active-В₁₂ хорошо коррелирует с предшествующим ему автоматизированным методом (иммуноферментный анализ на микрочастицах) того же производителя — «AxSYM Active-В₁₂» [22]. Также показана достаточно высокая корреляция метода Architect Active-В₁₂ с неавтоматизированными методами других производителей, в частности иммуноферментным методом Active-В₁₂ («Axis-Shield Diagnostics», UK) [22].

По данным ВОЗ, уровень фолатов в сыворотке или плазме должен соответствовать 6–20 нг/мл или 13,5–45,3 нмоль/л, при этом показатели 3–5,9 нг/мл (6,8–13,4 нмоль/л) расцениваются как возможный дефицит, а уровень менее 3 нг/мл или менее 6,8 нмоль/л свидетельствует о дефиците фолатов [3]. Верхняя граница нормы содержания гомоцистеина в сыворотке у беременных во многих источниках варьирует от 8 до 14 мкмоль/л, нижняя граница, напротив, определяется четко на уровне 5 мкмоль/л и не имеет важного диагностического значения [8, 17]. Референсные показатели нормы общего витамина В₁₂ для общей популяции колеблются в широких пределах — 156–672 пмоль/л [20], при этом референсные интервалы могут сильно варьировать в зависимости от приборного парка лаборатории и выбранной тест-системы. Многие исследователи предлагают установить «серую зону» для этого показателя, поскольку результаты, находящиеся в пределах нормы, но в «серой зоне», могут быть интерпретированы неверно, границы этой зоны варьируют от 75 до 300 пмоль/л [20, 23, 25]. Референсные значения для активного витамина В₁₂ различаются в разных странах, в РФ таких исследований не проводилось. Показатели нормы варьируют от 19 до 220 пмоль/л, одна-

Таблица 1

Референсные интервалы показателей, используемые в лаборатории биохимии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта

	Фолиевая кислота	Общий витамин В ₁₂	Активный витамин В ₁₂	Гомоцистеин
Беременные женщины	7,7–42,7 нмоль/л	141–539 пмоль/л	35–150 пмоль/л	5–10 мкмоль/л

ко наиболее приемлемым является диапазон 40–200 пмоль/л [17, 25].

В таблице 1 представлены референсные интервалы показателей, используемые авторами публикации для дифференциальной диагности-

ки анемий у беременных. В таблице 2 показаны интервалы значений содержания активного витамина В₁₂ и связанных с ним показателей в крови беременных по данным нескольких международных исследований.

Таблица 2

Интервалы значений уровня активного витамина В₁₂ и связанных с ним лабораторных показателей в крови беременных

Ссылка	Фолиевая кислота (нмоль/л)	Общий витамин В ₁₂ (пмоль/л)	Активный витамин В ₁₂ (пмоль/л)	Метилмалоновая кислота (пмоль/л)	Использованные методы для каждого показателя	Год, страна исследования
[24]	–	200–600 [□] 230 [^] (60–620) [□] — 18 н. б. 170 (50–360) — 32 н. б. 170 (60–680) — 39 н. б. 310 (110–670) — 8 н. п. б.	40–150 [□] 79 [^] (35–260) [□] — 18 н. б. 76 (35–190) — 32 н. б. 79 (30–260) — 39 н. б. 93 (19–460) — 8 н. п. б.	80–280 [□] 110 [^] (40–420) [□] — 18 н. б. 140 (40–660) — 32 н. б. 140 (40–620) — 39 н. б. 160 (60–570) — 8 н. п. б.	Б — ИФА МЧ (Abbott, США) В — ИФА (собственный метод)	2007, Дания
[23]	–	293* (155–535) [%] — д. б. 267 (144–449) — 8 н. б. 230 (123–432) — 20 н. б. 198 (107–339) — 32 н. б. 224 (117–444) — роды	63* (38–98) [%] — д. б. 47 (31–74) — 8 н. б. 48 (34–78) — 20 н. б. 45 (26–82) — 32 н. б. 40 (23–79) — роды	120* (90–170) [%] — д. б. 110 (9–170) — 8 н. б. 110 (80–150) — 20 н. б. 140 (90–200) — 32 н. б. 140 (90–210) — роды	Б — МБ В — ИФА МЧ «АхSym» (Abbott, США) Г — ГХ–МС	2007, Испания
[18]	7* (7–8) [□] — 17–19 н. б.	282* (269–295) [□] — 17–19 н. б.	50* (47–54) [□] — 17–19 н. б.	100* (100–110) [□] — 17–19 н. б.	А, Б — МБ В — иммуносорбция на магнитных частицах + МБ Г — ГХ–МС	2010, Норвегия
[27]	27 [#] ± 12 ^{\$} — 1 тр. 19 ± 12 — 2 тр. 14 ± 5 — 3 тр.	346 [^] (111–738) [□] — 1 тр. 197 (111–738) — 2 тр. 164 (111–738) — 3 тр.	52 [^] (14–123) [□] — 1 тр. 52 (15–128) — 2 тр. 45 (13–128) — 3 тр.	–	А, Б — ХЛ ИФА «Immulite 2500» (Siemens, США) В — ИФА МЧ «АхSym» (Abbott, США)	2011, Нигерия
[26]	36 [^] (32–38) [□] , — 16 н. б.	260 [^] (202–345) [□] , — 16 н. б.	92 [^] (72–118) [□] , — 16 н. б.	–	А, Б, В, — ИФА МЧ «АхSym» (Abbott, США)	2012, Канада

д. б. — до беременности; н. б. — недели беременности; н. п. б. — недели после беременности; тр. — триместр беременности. ИФА — иммуноферментный анализ; ХЛ ИФА — хемилюминесцентный иммуноферментный анализ; ИФА МЧ — иммуноферментный анализ на микрочастицах; МБ — микробиологический метод; ГХ–МС — газовая хроматография с масс-спектрометрией. [^] — медиана; * — геометрическое среднее; # — среднее арифметическое; [] — 95% доверительный интервал; { } — диапазон значений (минимум–максимум); \$ — стандартное отклонение; % — перцентили P10–P90; □ — интерквартильный диапазон

Метаболизм витамина В₁₂, его активной формы холотранскобаламина, фолиевой кислоты и гомоцистеина неразрывно связаны. Такие показатели, как метилмалоновая кислота, гомоцистеин, общий уровень витамина В₁₂ в крови, могут служить маркерами снижения содержания кобаламина. Однако наиболее ранним и точным показателем снижения содержания витамина В₁₂ следует считать снижение в крови уровня активной формы витамина — холотранскобаламина. Необходим дифференцированный подход к диагностике анемии беременных, который, помимо определения уровня гемоглобина, сывороточного железа и ферритина будет включать определение содержания фолиевой кислоты, витамина В₁₂, а также его активной формы — холотранскобаламина, как наиболее чувствительного маркера дефицита витамина В₁₂.

Статья представлена М. С. Зайнулиной,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

- Аржанова О. Н., Алябьева Е. А., Шляхтенко Т. Н. Гипергомоцистеинемия у женщин с привычным невынашиванием. *Российский медицинский журнал*. 2010; 18 (4): 168–70.
- Бобров С. А. Лечение анемического синдрома, развившегося на фоне воспаления. *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова*. 2010; (6): 12–13.
- ВОЗ. Оценка фолатного статуса у различных групп населения по концентрации фолата в сыворотке крови и красных кровяных клетках. Информационная система данных о содержании витаминов и минералов в продуктах питания. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2012. Доступен по: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/75584/4/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_rus.pdf (дата обращения 18.09.2015).
- Геворкян М. А., Кузнецова Е. М. Анемия беременных: патогенез и принципы терапии. *Российский медицинский журнал*. 2011; 19 (20): 1265–8.
- Громова О. А. Применение фолиевой кислоты в акушерско-гинекологической практике. Методическое руководство для врачей. М.: РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО; 2009.
- Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Механизмы развития болезней и синдромов. Книга 1-я. 2 изд. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2005.
- Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). 3 изд. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2007.
- Мирошниченко И. И., Птицына С. Н., Кузнецова Н. Н., Калмыков Ю. М. Гомоцистеин — предиктор патологических изменений в организме человека. *Российский медицинский журнал*. 2009; 17 (4): 224–7.
- Морозкина Т. С., Мойсеенок А. Г. Витамины. Краткое руководство для врачей и студентов мед., фармац. и биол. специальностей. Мн.: ООО «Асар»; 2002.
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08. Доступен по: http://www.1cr.ru/diet/m/mr_2_3_1_2432-08_normy_fiziol_potrebnostry.pdf (дата обращения 18.09.2015).
- Петухов В. С. Анемия при беременности: современные аспекты проблемы. *Охрана материнства и детства*. 2009; 1 (13): 68–77.
- Репина М. А., Бобров С. А. Анемический синдром у беременных: вопросы патогенеза, диагноза и лечения. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; 59 (2): 3–11.
- Хитров М. В., Охупкин М. Б., Ильешенко И. Н. Анемия беременных. Изд. 2. Ярославль: ЯГМА; 2002.
- Шапошник О. Д., Рыбалова Л. Ф. Анемия у беременных (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). Челябинск; 2002.
- Black R. E., Victora C. G., Walker S. P., Bhutta Z. A., Christian P., de Onis M., Ezzati M., Grantham-McGregor S., Katz J., Martorell R., Uauy R.; Maternal and Child Nutrition Study Group. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2013; 382 (9890): 427–51.
- Branca F., Mahy L., Thahira S. M. The lack of progress in reducing anaemia among women: the inconvenient truth. *Bull. World Health Organ*. 2014; 92 (4): 231.
- Clarke R., Birks J., Nexo E., Ueland P. M., Schneede J., Scott J., Molloy A., Evans J. G. Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am. J. Clin. Nutr*. 2007; 86 (5): 1384–91.
- Hay G., Clausen T., Whitelaw A., Trygg K., Johnston C., Henriksen T., Refsum H. Maternal folate and cobalamin status predicts vitamin status in newborns and 6-month-old infants. *J. Nutr*. 2010; 140 (3): 557–64.
- Herrmann W., Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2008; 105 (40): 680–5.
- Hvas A.-M., Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin B₁₂ deficiency. An update. *The hematology journal*. 2006; 91 (11): 1506–12.
- Kim J. M., Hong K., Lee J. H., Lee S., Chang N. Effect of folate deficiency on placental DNA methylation in hyperhomocysteinemic rats. *J. Nutr. Biochem*. 2009; 20 (3): 106–72.
- Merrigan S. D., Owen W. E., Straseski J. A. Performance characteristics of the ARCHITECT Active-B₁₂ (Holo-transcobalamin) assay. *Clin. Lab*. 2015; 61 (3–4): 283–8.
- Murphy M. M., Molloy A. M., Ueland P. M., Fernandez-Ballart J. D., Schneede J., Arijia V., Scott J. M. Longitudinal study of the effect of pregnancy on maternal and fetal cobalamin status in healthy women and their offspring. *J. Nutr*. 2007; 137(8): 1863–67.
- Morkbak A. L., Hvas A. M., Milman N., Nexo E. Holo-transcobalamin remains unchanged during pregnancy. Longitudinal changes of cobalamins and their binding proteins during pregnancy and postpartum. *Haematologica*. 2007; 92 (12): 1711–2.
- Nexo E., Hoffmann-Lucke E. Holo-transcobalamin. a marker of vitamin B₁₂ status: analytical aspects and clinical utility. *Am. J. Clin. Nutr*. 2011; 94 (1): 359S–365S.

26. Nexo E., Hvas A.-M., Bleie Ø., Refsum H., Fedosov S.N., Vollset S.E., Schneede J., Nordrehaug J.E., Ueland P.M., Nygard O.K. Holo-transcobalamin is an early marker of changes in cobalamin homeostasis. A randomized placebo-controlled study. *Clin. Chem.* 2002; 48 (10): 1768–71.
27. Vanderjagt D.J., Ujah I.A., Ikeh E.I., Bryant J., Pam V., Hilgart A., Crossey M.J., Glew R.H. Assessment of the vitamin B₁₂ status of pregnant women in Nigeria using plasma holotranscobalamin. *ISRN Obstet. Gynecol.* 2011; 2011:365894. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2011/365894/> (accessed 18.09.2015).
28. Watanabe F. Vitamin B₁₂ sources and bioavailability. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2007; 232 (10): 1266–74.
29. Wickramasinghe S.N. Diagnosis of megaloblastic anaemias. *Blood Rev.* 2006; 20 (6): 299–318.
30. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System.* Geneva: World Health Organization; 2011.
31. DeMaeyer E.M. Preventing and controlling anaemia through primary health care. A guide for health administrators and programme managers. Geneva: World Health Organization; 1989.
32. Wu B.T., Dyer R.A., King D.J., Richardson K.J., Innis S.M. Early second trimester maternal plasma choline and betaine are related to measures of early cognitive development in term infants. *PLoS One.* 2012; 7 (8): e43448. Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0043448> (accessed 18.09.2015).
33. Wuerges J., Garau G., Geremia S., Fedosov S.N., Petersen T.E., Randaccio L. Structural basis for mammalian vitamin B₁₂ transport by transcobalamin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103 (12): 4386–91.
- nal. [Anemia of pregnancy: pathogenesis and treatment approaches] 2011; 19 (20): 1265–8. (in Russian).
5. Gromova O.A. *Primenenie folievoy kisloty v akushersko-ginekologicheskoy praktike.* [Folic acid using in obstetrical and gynecologic practice] *Metodicheskoe rukovodstvo dlya vrachey.* M.: RSTs Instituta mikroelementov YuNESKO; 2009. (in Russian).
6. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. *Mekhanizmy razvitiya bolezney i sindromov.* [Mechanisms of diseases and syndromes development] *Kniga 1-ya. Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov.* Izd. 2. SPb.: ELBI-SPb.; 2005. (in Russian).
7. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. *Patokhimiya (endokrinno-metabolicheskie narusheniya).* [Pathological biochemistry (endocrine and metabolic abnormalities)] *Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov.* Izd. 3. — SPb.: ELBI-SPb.; 2007. (in Russian).
8. Miroshnichenko I.I., Ptitsyna S.N., Kuznetsova N.N., Kalmykov Yu.M. *Gomotsistein — prediktor patologicheskikh izmeneniy v organizme cheloveka.* [Homocysteine as a human organism pathological changes predictor] *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2009; 17 (4): 224–7. (in Russian).
9. Morozkina T.S., Moyseenok A.G. *Vitaminy.* [Vitamins] *Kratkoe rukovodstvo dlya vrachey i studentov med., farmats. i biol. spetsial'nostey.* Mn.: OOO «Asar»; 2002. (in Russian).
10. *Normy fiziologicheskikh potrebnostey v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiyskoy Federatsii.* *Metodicheskie rekomendatsii MR 2.3.1.2432–08.* [The norms of physiological needs for energy and nutrients for different groups of the Russian Federation population] (in Russian).
11. Petukhov V.S. *Anemiya pri beremennosti: sovremennye aspekty problemy.* [Anemia of pregnancy: the modern aspects of the problem] *Okhrana materinstva i detstva.* 2009; 1 (13): 68–77. (in Russian).
12. Repina M.A., Bobrov S.A. *Anemicheskii sindrom u beremennykh: voprosy patogeneza, diagnoza i lecheniya.* [Anemia syndrome in pregnancy: pathogenesis, diagnosis and treatment aspects] *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2010; 59 (2): 3–11. (in Russian).
13. Khitrov M.V., Okhapkin M.B., Il'yashenko I.N. *Anemiya beremennykh.* [Anemia of pregnancy] *Izd. 2. Yaroslavl': YaGMA;* 2002. (in Russian).
14. Shaposhnik O.D., Rybalova L.F. *Anemiya u beremennykh (etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie).* [Anemia of pregnancy (etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnostics, treatment)] *Chelyabinsk;* 2002. (in Russian).
15. Black R.E., Victora C.G., Walker S.P., Bhutta Z.A., Christian P., de Onis M., Ezzati M., Grantham-McGregor S., Katz J., Martorell R., Uauy R.; *Maternal and Child Nutrition Study Group.* *Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries.* *Lancet.* 2013; 382 (9890): 427–51.
16. Branca F., Mahy L., Thahira S.M. *The lack of progress in reducing anaemia among women: the inconvenient truth.* *Bull. World Health Organ.* 2014; 92 (4): 231.
17. Clarke R., Birks J., Nexo E., Ueland P.M., Schneede J., Scott J., Molloy A., Evans J.G. *Low vitamin B-12 status and*

References

1. Arzhanova O.N., Alyab'eva E.A., Shlyakhtenko T.N. *Giperhomotsisteinemiya u zhenshchin s privychnym nevnashivaniem.* [Hyperhomocysteinemia in women with recurrent miscarriage] *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2010; 18 (4): 168–70. (in Russian).
2. Bobrov S.A. *Lechenie anemicheskogo sindroma, razvivshegosya na fone vospaleniya.* [Anemia of inflammation treatment] *Byulleten' Federal'nogo Tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova.* 2010; (6): 12–13. (in Russian).
3. VOZ. *Otsenka folatnogo statusa u razlichnykh grupp naseleniya po kontsentratsii folata v syvorotke krovi i krasnykh krovyanykh kletkakh.* *Informatsionnaya sistema dannykh o sodержanii vitaminov i mineralov v produktakh pitaniya.* [Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*] *Zheneva: Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya;* 2012. Available at: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/75584/4/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_rus.pdf (accessed 18.09.2015). (in Russian).
4. Gevorkyan M.A., Kuznetsova E.M. *Anemiya beremennykh: patogenez i printsipy terapii.* *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* [Anemia of pregnancy: pathogenesis and treatment approaches] 2011; 19 (20): 1265–8. (in Russian).

- risk of cognitive decline in older adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86 (5): 1384–91.
18. Hay G., Clausen T., Whitelaw A., Trygg K., Johnston C., Henriksen T., Refsum H. Maternal folate and cobalamin status predicts vitamin status in newborns and 6-month-old infants. *J. Nutr.* 2010; 140 (3): 557–64.
 19. Herrmann W., Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2008; 105 (40): 680–5.
 20. Hvas A.-M., Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin B₁₂ deficiency. An update. *The hematology journal.* 2006; 91 (11): 1506–12.
 21. Kim J. M., Hong K., Lee J. H., Lee S., Chang N. Effect of folate deficiency on placental DNA methylation in hyperhomocysteinemic rats. *J. Nutr. Biochem.* 2009; 20 (3): 106–72.
 22. Merrigan S. D., Owen W. E., Straseski J. A. Performance characteristics of the ARCHITECT Active-B12 (Holotranscobalamin) assay. *Clin. Lab.* 2015; 61 (3–4): 283–8.
 23. Murphy M. M., Molloy A. M., Ueland P. M., Fernandez-Ballart J. D., Schneede J., Arija V., Scott J. M. Longitudinal study of the effect of pregnancy on maternal and fetal cobalamin status in healthy women and their offspring. *J. Nutr.* 2007; 137 (8): 1863–67.
 24. Morkbak A. L., Hvas A. M., Milman N., Nexo E. Holotranscobalamin remains unchanged during pregnancy. Longitudinal changes of cobalamins and their binding proteins during pregnancy and postpartum. *Haematologica.* 2007; 92 (12): 1711–2.
 25. Nexo E., Hoffmann-Lucke E. Holotranscobalamin. a marker of vitamin B₁₂ status: analytical aspects and clinical utility. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (1): 359S–365S.
 26. Nexo E., Hvas A.-M., Bleie Ø., Refsum H., Fedosov S. N., Vollset S. E., Schneede J., Nordrehaug J. E., Ueland P. M., Nygard O. K. Holo-transcobalamin is an early marker of changes in cobalamin homeostasis. A randomized placebo-controlled study. *Clin. Chem.* 2002; 48 (10): 1768–71.
 27. Vanderjagt D. J., Ujah I. A., Ikeh E. I., Bryant J., Pam V., Hilgart A., Crossey M. J., Glew R. H. Assessment of the vitamin B₁₂ status of pregnant women in Nigeria using plasma holotranscobalamin. *ISRN Obstet. Gynecol.* 2011; 2011:365894. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2011/365894/> (accessed 18.09.2015).
 28. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2007; 232 (10): 1266–74.
 29. Wickramasinghe S. N. Diagnosis of megaloblastic anaemias. *Blood Rev.* 2006; 20 (6): 299–318.
 30. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System.* Geneva: World Health Organization; 2011.
 31. DeMaeyer E. M. Preventing and controlling anaemia through primary health care. A guide for health administrators and programme managers. Geneva: World Health Organization; 1989.
 32. Wu B. T., Dyer R. A., King D. J., Richardson K. J., Innis S. M. Early second trimester maternal plasma choline and betaine are related to measures of early cognitive development in term infants. *PLoS One.* 2012; 7 (8): e43448. Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0043448> (accessed 18.09.2015).
 33. Wuerges J., Garau G., Geremia S., Fedosov S. N., Petersen T. E., Randaccio L. Structural basis for mammalian vitamin B12 transport by transcobalamin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103 (12): 4386–91.

■ Адреса авторов для переписки

Керкешко Глеб Олегович — к. б. н., ст. научный сотрудник лаборатории биохимии с клинико-диагностическим отделением. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** gkerkeshko@yandex.ru.

Дорофейков Владимир Владимирович — д. м. н., доцент, зав. лабораторией биохимии с клинико-диагностическим отделением. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** vdorofeykov@ya.ru.

Патрухина Наталия Александровна — врач акушер-гинеколог. Перинатальный центр ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. **E-mail:** patrukhina@mail.ru.

Мозговая Елена Витальевна — д. м. н., профессор, врач акушер-гинеколог высшей категории, руководитель III родового отделения. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** elmozg@mail.ru.

Kerkeshko Gleb Olegovich — PhD, senior research scientist. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** gkerkeshko@yandex.ru.

Dorofeykov Vladimir Vladimirovich — MD, PhD, head of department of biochemistry. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** vdorofeykov@ya.ru.

Patrukhina Nataliya Aleksandrovna — MD, obstetrician-gynecologist. Perinatal Center of V. A. Almazov Northwest Federal Medical Research Center of MH of Russia. 197341, St. Petersburg, Akkuratova St., 2, Russia. **E-mail:** patrukhina@mail.ru.

Mozgovaya Elena Vital'evna — MD, PhD, professor, obstetrician-gynecologist of highest category, head of III prenatal department. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** elmozg@mail.ru.

Дефицит холина в организме, клинические проявления и отдаленные последствия

И.Н. Захарова✉, И.В. Бережная, А.И. Сгибнева
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Холин – вещество, необходимое для существования любого организма, является основой для синтеза фосфатидилхолина и сфингомиелина – двух основных фосфолипидов клеточных мембран. Ацетилхолин – основной нейротрансмиттер парасимпатической нервной системы, т.е. части вегетативной нервной системы. Он влияет на гладкую мускулатуру, тонус сосудистой стенки, сердечный ритм и регулирует метаболизм, являясь источником метильных групп. В организм холин поступает с пищей и частично синтезируется эндогенно. Холин играет важную роль в экспрессии генов, передаче сигналов клеточной мембраны, транспорте и метаболизме липидов, а также раннем развитии мозга ребенка. Дефицит холина повышает риск кардиоваскулярных и метаболических нарушений. Современные научные данные свидетельствуют о негативном влиянии дефицита холина на развитие неалкогольной жировой болезни печени. Недостаточность холина ассоциируется с нарушениями памяти, концентрации внимания, когнитивных функций. В данной статье рассмотрены механизмы влияния холина на организм и возможности коррекции его дефицита в организме.

Ключевые слова: ребенок, холин, фосфолипиды, ацетилхолин, кардиоваскулярные риски, неалкогольная жировая болезнь печени, фосфолипиды, Кидз (Kidz) сироп с холином

Для цитирования: Захарова И.Н., Бережная И.В., Сгибнева А.И. Дефицит холина в организме, клинические проявления и отдаленные последствия. Педиатрия. Consilium Medicum. 2022;1:66–71. DOI: 10.26442/26586630.2022.1.201510

REVIEW

Choline deficiency in the body, clinical manifestations and long-term consequences

Irina N. Zakharova✉, Irina V. Berezhnaya, Aleksandra I. Sgibneva
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Choline, a substance essential for the existence of any organism, is the basis for the synthesis of phosphatidylcholine and sphingomyelin, the two main phospholipids of cell membranes. Acetylcholine is the main neurotransmitter of the parasympathetic nervous system, i.e. part of the autonomic nervous system. It affects smooth muscles, vascular wall tone, heart rate and regulates metabolism as a source of methyl groups. Choline enters the body through food and is partially synthesized endogenously. Choline plays an important role in gene expression, cell membrane signalling, lipid transport and metabolism, and early infant brain development. Choline deficiency increases the risk of cardiovascular and metabolic disorders. Current scientific evidence suggests a negative effect of choline deficiency on the development of non-alcoholic fatty liver disease. Choline deficiency is associated with impaired memory, concentration, and cognitive functions. This article deals with the mechanisms of choline influence on the organism and possibility of choline deficiency correction in the organism.

Keywords: child, choline, phospholipids, acetylcholine, cardiovascular risks, non-alcoholic fatty liver disease, phospholipids, Kidz choline syrup

For citation: Zakharova IN, Berezhnaya IV, Sgibneva AI. Choline deficiency in the body, clinical manifestations and long-term consequences. Pediatrics. Consilium Medicum. 2022;1:66–71. DOI: 10.26442/26586630.2022.1.201510

Холин является биологически активным веществом, аминоксиром. Химическое название холина – 2-гидроксиэтилтриметил аммоний, аминоксир триметиламиноэтанол. Холин входит в состав лецитинов и сфингомиелинов, является биосинтетическим предшественником ацетилхолина. В ходе метаболизма холина образуется бетаин, который участвует в образовании метионина, через метилирование гомоцистеина. Сам гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминоксироту с цито- и нейротоксичным эффектом. При недостатке холина образуется недостаточное количество

бетаина, что приводит к недостатку метионина и накоплению гомоцистеина [1, 2].

История открытия холина. Немецкий биохимик Адольф Фридрих Людвиг Штреккер 173 года назад выделил из желчи свиньи некое кристаллическое вещество, обладающее крайне неприятным запахом (запах гниющей рыбы или мяса) и свойствами щелочи. Название вещества не получило, так как А. Штреккер считал его случайной находкой. Через 2 года Ламберт Бабо с коллегами выделили похожее вещество из семян горчицы и назвали его «синкалином», в честь горчицы [3]. Еще через 10 лет

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Захарова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. врач России. E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4200-4598

Бережная Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2847-6268

Сгибнева Александра Игоревна – ординатор каф. педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: asgibneva470@gmail.com

✉ Irina N. Zakharova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4200-4598

Irina V. Berezhnaya – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2847-6268

Aleksandra I. Sgibneva – Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: asgibneva470@gmail.com

Адольф Фридрих Людвиг Штреккер вновь обратился к синтезу холина из желчи свиней и быков, эксперименты оказались успешными. Впервые описана химическая формула, и вещество получило свое название «холин», от слова «желчь» [4]. В это же время во Франции биохимик Теодор Николас Гобли выделил аналогичное соединение из мозга и икры карпа. Ученый считал, что из мозга и икры выделены два разных химических соединения, из мозга – церебрин, из икры – лецитин [5]. В 1865 г. немецкий биохимик Оскар Либрейх выделил из мозга животных химическое соединение с крайне неприятным запахом гниющей плоти и назвал его «нейрин». Позднее немецкий химик и фармаколог Адольф фон Байер полусинтетическим путем получил ацетилхолин. В 1867 г. русский биохимик Владимир Дыбковский доказал, что «нейрин» и «холин» – это одно и то же вещество [5]. В том же 1867 г. в Германии немецкие биохимики Адольф Клаус и Отто Киз, проводя исследования с «нейрином», пришли к тем же выводам, что и В. Дыбковский: «нейрин», «холин», «церебрин» и «лецитин» имеют одну структуру. С этого момента данное химическое соединение называют «холин», а слава первооткрывателя принадлежит Адольфу Штреккеру. Годом открытия холина считается 1849 г.

Фундаментальная биохимия воздействия холина на физиологию организма

С точки зрения биохимических процессов холин и его метаболиты имеют три физиологические точки приложения:

- поддержание структурной стабильности и эластичности мембран;
- синтез ацетилхолина и холинергическая нейротрансмиссия;
- участие в метилировании ДНК через синтез бетаина (производное холина триметилглицин – бетаин), на основе которого синтезируется молекула S-аденозилметионина (источник метильных групп).

На рис. 1 представлена упрощенная схема метаболизма холина.

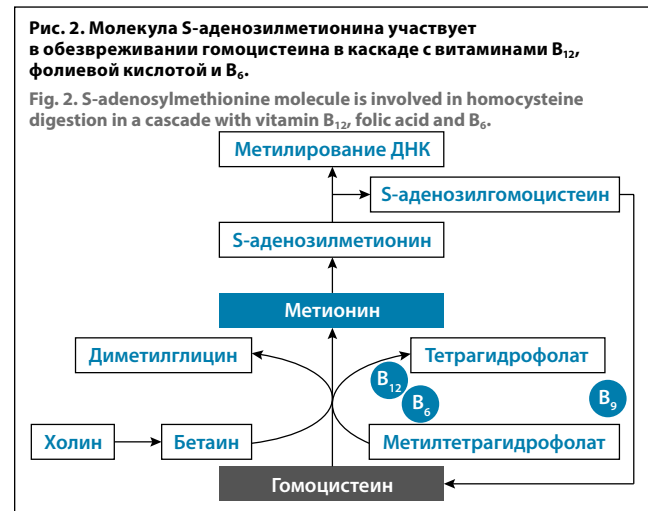
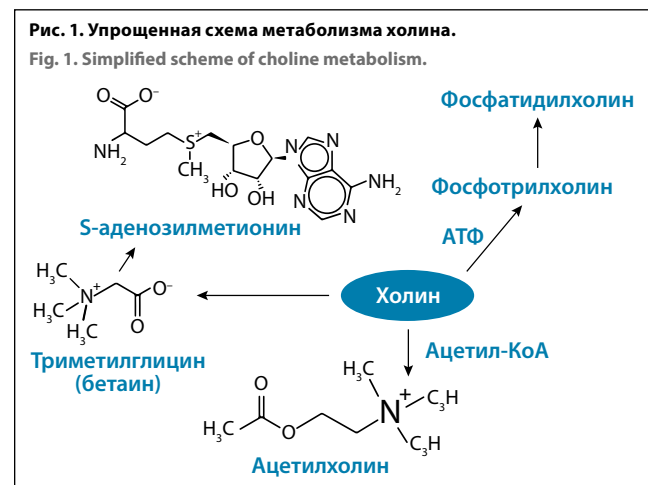
Фосфатидилхолин

Фосфатидилхолин – это фосфолипид, который является фундаментальной основой клеточной мембраны и основным компонентом лецитина. Доказано его участие в провоспалительных реакциях при метаболизме арахидоновой кислоты посредством фосфолипаз. В экспериментальных работах описано влияние фосфатидилхолина на молекулярные механизмы, в частности на апоптоз [6]. Все ферменты, использующие фосфолипиды в качестве субстрата, относятся к семейству фосфолипаз и активно катализируют гидролиз на границе раздела фаз «фосфолипид–вода». Например, фосфолипаза D участвует в секреции цитозоля путем гидролиза фосфатидилхолина с образованием фосфатидной кислоты и холина [7]. Роль семейства фосфолипаз D – высвобождение фосфатидной кислоты, обладающей уникальной мембраносвязывающей функцией. В исследованиях показана ее роль во взаимодействии с различными молекулами, например белком синдрома Вискотта–Олдрича (WASp) или киназами, благодаря чему происходит их активация [8]. В 2017 г. J. Cho и соавт. опубликовали данные о роли фосфолипазы D в процессе канцерогенеза и развитии рака [9]. Фосфолипазы D и продукты их каталитической активности

регулируют клеточные процессы: воспаление, контроль транспорта внутриклеточной мембраны, нейронную и сердечную стимуляцию, миграцию клеток и химиорезистентность. На долю фосфатидилхолина приходится около 95% общего холина в тканях.

Ацетилхолин

Холинергические нейроны вырабатывают холинацетилтрансферазу, которая транспортируется в проекционные зоны, где служит катализатором синтеза ацетилхолина. Ацетилхолин хранится в синаптических везикулах и является основным нейротрансмиттером, который регулирует активность базальной холинергической системы. Под действием везикулярного транспортера ацетилхолин переносится в синаптический пузырек через цитозоль нейрона. В синаптической щели ацетилхолин взаимодействует как с мускариновыми (M-холинорецепторы), так и с никотиновыми (N-холинорецепторы) рецепторами [10]. M₁-рецепторы локализованы в области коры головного мозга и гиппокампальной извилины, являются основными постсинаптическими холинорецепторами, регулирующими когнитивные функции. M₂-рецепторы обнаруживаются преимущественно в стволе мозга и мозжечке. При их активации ингибируется дальнейшее выделение ацетилхолина [11]. Сегодня известны 9 α- (1–9) и 4 (1–4) β-субъединицы, из них α1 и β1 локализованы в нервно-мышечных синапсах, α 2–9 и β 2–4 – в раз-



личных структурах центральной нервной системы [12]. В некоторых исследованиях показано, что ацетилхолин и холин увеличивают уровни оксида азота в плазме и нитритов в эритроцитах, что приводит первым этапом к вазодилатации [13, 14]. Вторым этапом повышения концентрации оксида азота является дезагрегантный эффект, что способствует снижению свертывающей способности крови [14]. Среди подтипов Н-холинорецепторов в головном мозге активно изучены $4\alpha 2\beta$ и $\alpha 7.4\alpha 2\beta$ -рецепторы, которые играют важную роль в регуляции психического статуса [15]. Подтип $\alpha 7$ Н-холинорецепторов отвечает за регуляцию когнитивных функций [16]. Комплексное взаимодействие мускариновых и никотиновых рецепторов обеспечивает работу центральной нервной системы, М-рецепторы обеспечивают активирующее действие, растормаживание пирамидного слоя коры и усиливают передачу информации между слоями коры, а Н-рецепторы в противовес оказывают тормозящее влияние на нейроны коры.

Молекула S-аденозилметионина

Молекула S-аденозилметионина (SAM, SAMe, SAM-e, адеметионин) – это кофермент, впервые описанный Джулио Кантони в 1952 г., участвует в реакциях переноса метильных групп. S-аденозилметионин образуется из аденозинтрифосфат (АТФ) и метионина ферментом метионинаденозилтрансферазой и является промежуточным продуктом. Цикл трансформаций метионина включает гомоцистеин, метионин, S-аденозилметионин и S-аденозилгомоцистеин.

Избыток гомоцистеина выявляется у пациентов с атеросклерозом, ревматоидным артритом, псориазом, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, шизофренией, болезнью Альцгеймера, гипотиреозом, болезнью Рейно, онкологией. Гомоцистеин ответственен за пороки развития плода, ухудшает течение остеопороза и сепсиса. При избытке гомоцистеина повышается уровень свободных радикалов, что снижает активность антиоксидантов, и происходят необратимые повреждения эндотелия [17].

Сегодня гомоцистеин расценивается как независимый фактор в развитии атеросклероза, инсульта и инфаркта и значительно ухудшает реабилитацию пациентов. Молекула S-аденозилметионина участвует в обезвреживании гомоцистеина в каскаде с витаминами B_{12} , фолиевой кислотой и витамином B_6 (рис. 2).

Однако при изменении цепи в развитии каскада трансформации гомоцистеина без участия фолатов может возникнуть усиление метилирования ДНК вследствие повышения уровней S-аденозилметионина и катехоламинов. В экспериментах показано, что холин может стимулировать секрецию катехоламинов (адреналина в частности) и при избытке S-аденозилметионина усиливает вазоконстрикцию и повышает артериальное давление [18].

Теория появления холестериновых бляшек в сосудах напрямую связана с повышенным уровнем гомоцистеина. При повышении уровня гомоцистеина погибает эндотелиоцит, на место гибели встраиваются моноциты, затем они трансформируются в макрофаги. Путем поглощения окисленной формы липопротеинов низкой плотности макрофаги превращаются в пенные клетки [19]. При высоком уровне гомоцистеина

Таблица 1. Суточная норма холина для женщин, мужчин и детей
Table 1. Daily intake of choline for women, men and children

Дети, возраст	Норма EFSA (ЕС), мг	Норма NAM (США), мг	Верхний предел, мг
0–6 мес	Не установлен	125	Не установлен
7–12 мес	140	150	Не установлен
1–3 года	160	200	1000
4–6 года	170	250	1000
7–8 лет	250	250	1000
9–10 лет	250	375	1000
11–13 лет	340	375	2000
Женщины: беременность кормление грудью	480 520	450 550	3500 3500

Таблица 2. Суточная норма холина в РФ (адаптировано [25])
Table 2. Daily rate of choline in the Russian Federation (adapted from [25])

Дети, возраст	Норма, мг/сут	Верхний предел, мг/сут
0–6 мес	60–70	Не установлен
4–6 лет	От 100 до 200	1000–2000 для детей до 14 лет
7–18 лет	От 200 до 500	3000–3500 для детей старше 14 лет и взрослых
Взрослые	500	3000–3500

ингибируется синтез аполипопротеина А-1 и снижается уровень липопротеинов высокой плотности, нарушая обратный транспорт холестерина в печень [20]. Увеличение количества пенных клеток и макрофагов в субэндотелиальном пространстве приводит к образованию атеросклеротической бляшки, что напрямую связано с дефицитом холина. В исследовании на животной модели (крысы) показано, что диета с низким содержанием холина приводит к накоплению гомоцистеина, а после нагрузки метионином в группе с дефицитом холина через 2 ч его уровень возрастет на 50% [21]. Последующие работы подтвердили эти же данные у человека. Выявлена обратная корреляционная связь между уровнем потребления холина и бетаина и уровнем гомоцистеина крови. При ежедневном потреблении бетаина в дозе 800 мг в день в течение 2 нед уровень гомоцистеина снижается на 1/4, а уровень бетаина повышается в 4 раза [22]. Чем выше доза холина и бетаина в рационе, тем ниже уровень гомоцистеина в крови [23]. Исследования последних лет показали, что дефицит холина может приводить к развитию поражения печени от стеатоза вплоть до развития гепатокарциномы. В настоящий момент идентифицировано несколько механизмов влияния: дефектный синтез фосфолипидов, нарушение секреции липопротеинов, окислительный стресс на фоне митохондриальной дисфункции и стресс эндоплазматического ретикулума. Кроме того, изучается метаболизм холина в зависимости от состояния микробиома кишечника [24].

Суточные нормы холина для взрослых и детей

Холин присутствует в очень многих продуктах питания и доступен для поступления в организм. Однако есть группа высокого риска по дефициту холина: беременные и кормящие женщины, дети, особенно внутриутробно и в критические периоды роста, спортсмены, вегетарианцы и группа людей на ограничительных диетах. Для правильного формирования рациона необходимо оценить пищевую ценность по холину потребляемых продуктов и точно знать суточную потребность для женщин, мужчин и детей в разные периоды жизни. В среднем норма холина (витамина В₄) составляет 550 мг для мужчин и 425 мг для женщин старше 18 лет. В табл. 1 представлены рекомендуемые дозы холина для США и Евросоюза.

Для России средние рекомендованные нормы холина составляют 500–900 мг (табл. 2).

Список продуктов с высоким содержанием холина достаточно широк. Наибольшее содержание холина – в желтках яиц, мясе, печени, сое, бобовых, орехах и т.д. Однако, если мы внимательно посмотрим на список, то станет ясно, что большая часть из них входит в «золотую восьмерку» аллергенов, и их приходится ограничивать в рационе детей с пищевой аллергией. Пока ребенок получает грудное молоко и смеси для вскармливания детей первого года жизни, он получает достаточное количество необходимых для развития ребенка питательных веществ, в том числе и холина.

Особенную важность в жизни малыша имеют первые 1000 дней жизни, которые начинаются от момента зачатия до 2 лет жизни. Именно в этот период происходит

формирование организма ребенка, включая его физиологическое, когнитивное и психическое развитие. Нарушения, вызванные дефицитом холина, особенно в первые 1000 дней, могут нанести необратимый ущерб метаболизму и развитию мозга [26]. Доказано, что холин проникает через гематоэнцефалический барьер за счет простой диффузии, хранится в структуре мембранных фосфолипидов головного мозга, которые метаболизируются по мере необходимости до холина и ацетилхолина [27]. Кроме того, холин тесно связан с витаминами группы В, и в некоторых научных трудах он называется витамином В₄. Химически холин тесно связан с семейством витаминов группы В [27]. В исследованиях последних лет показано, что холин является предшественником метаболитов кишечных бактерий [28]. В рацион беременных женщин рекомендуют вводить пшеничные отруби, зародыши пшеницы и шпинат, особенно если они отказываются от продуктов животного происхождения [29]. Недостаточная саплементация холином в периоде беременности и грудного вскармливания может привести к нарушению когнитивной функции, так как перинатальный период является критическим временем для холинергической организации функции мозга [30].

Физиологическая потребность в холине увеличивается во время беременности ввиду его необходимости для развития плода, особенно для правильного формирования структур головного мозга [31]. В систематическом обзоре показано, что питание матери во время беременности имеет положительную корреляцию с развитием нервной системы и когнитивных функций ребенка [32].

Современная рекомендация по ежедневной потребности для беременных, установленная еще в 1998 г., – 450 мг холина в сутки. С. Vanfleet и соавт. провели сравнительное исследование на двух группах беременных женщин. Одна группа потребляла 480 мг холина в сутки, вторая – 930 мг в день в течение III триместра беременности [33]. Для того чтобы достичь этих заданных уровней общего потребления холина, все женщины придерживались одной и той же исследовательской диеты, которая обеспечивала 380 мг холина в день, плюс дополнительная добавка холина в количестве 100 или 550 мг холина в день. Первые результаты данного исследования опубликованы в 2018 г. Авторами отмечено, что уже в возрасте 1 года когнитивные способности детей выше в группе с высоким потреблением холина [34]. Через несколько лет проведена повторная оценка интеллекта у детей в возрасте 7 лет. Полученные данные показали, что дети, матери которых употребляли большие дозы холина во время III триместра беременности, имели выше показатели внимания, лучшие когнитивные функции быстрее решали поставленные задачи. Учитывая, что женщины в США во время беременности не употребляют даже рекомендуемого количества холина, полученные результаты весьма актуальны [33]. Дети в дальнейшем также нуждаются в постоянной саплементации холином, левокарнитином, витаминами группы В и D, так как увеличиваются контакты с инфекционными факторами, появляются стрессорные и эмоциональные нагрузки.

Школьники и студенты на фоне повышенных учебных и эмоциональных нагрузок часто обращаются к врачу с жалобами на утомляемость, головные боли напряжения, нарушения психоэмоционального состояния, вегетативной нервной системы. Эти жалобы хорошо поддаются коррекции препаратами с доказанной эффективностью: L-карнитин, холин (витамин B₄), коэнзим Q₁₀.

Все названные ингредиенты входят в состав «Кидз (Kidz) сироп с холином». Состав «Кидз (Kidz) сироп с холином» в перерасчете на 5 мл: холина 90 мг, экстракта цветков лаванды 200 мг, L-карнитина 50 мг, коэнзима Q₁₀ 7,5 мг. Данный продукт разработан специально для детей, имеет приятный вкус, удобную для приема и дозирования форму.

Эффективность данного варианта биологически активной добавки (БАД) подтверждена в исследовании, проведенном на 50 школьниках в возрасте от 7 до 14 лет с астеническим синдромом. Диагноз установлен педиатром с учетом жалоб, результатов осмотра и анализа полученных данных с использованием визуальной аналоговой шкалы и объективного обследования: тест MFI-20, оценка реактивности вегетативной нервной системы. Участники исследования разделены на две группы: основную (1-я группа) и контрольную (2-я группа). Возрастно-половое распределение по группам равнозначное. В 1-й группе к стандартному лечению добавлена БАД «Кидз (Kidz) сироп с холином», в 2-й группе дети получали стандартную терапию, не включавшую прием вышеуказанного средства. В первую очередь исследуемые обратили внимание на бодрящее действие БАД, которое возникало достаточно быстро после начала приема. Этот эффект, по мнению детей и родителей, положительно сказывался как на умственной, так и на физической деятельности. Принимавшие сироп дети стали лучше справляться с учебной нагрузкой, меньше уставать в школе и при выполнении домашних заданий. Кроме того,

отмечено повышение общего настроения. Динамическое наблюдение за пациентами 1-й группы по данным психологического обследования с использованием теста MFI-20 показало достоверное улучшение по шкалам общей и физической астении. Тест Бурдона продемонстрировал повышение работоспособности и точности деятельности и внимания у детей, принимавших «Кидз (Kidz) сироп с холином». По тесту «Характер личности» выраженность астении в 1-й группе снизилась на 20%, что достоверно отличалось от показателей во 2-й группе. В 1-й группе главный показатель восстановления вегетативной нервной системы продемонстрировал существенное улучшение к концу лечения. Во 2-й группе подобная динамика отсутствовала. Наиболее чувствительным к регрессу астенического синдрома на фоне приема «Кидз (Kidz) сироп с холином» оказался суточный мониторинг артериального давления с расчетом минутного объема циркулирующей крови, продемонстрировавший существенную величину прироста в группе детей, принимавших данное средство, в отличие от контрольной группы. Таким образом, детям школьного возраста с астеническим синдромом помимо лечения основного соматического заболевания требуется специальная терапия, включающая комплекс средств, входящих в состав БАД «Кидз (Kidz) сироп с холином» [35].

Заключение

Группы высокого риска по дефициту холина – беременные и кормящие женщины, дети, спортсмены, вегетарианцы и группа людей на ограничительных диетах – могут нуждаться в саплементации этого биологически активного вещества. Появление на отечественном фармацевтическом рынке биологической активной добавки «Кидз (Kidz) сироп с холином» весьма перспективно для детей, имеющих не только неврологическую патологию, когнитивные нарушения, но и кардиологическую, для детей и подростков с вегетативными нарушениями, астеническим синдромом, как для детей начиная с трехлетнего возраста, так и для подростков. Форма выпуска в виде стиков очень удобна в педиатрии.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Наумов А.В. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека. *Журнал ГрГМУ*. 2007;1(1):4-7 [Naumov AV. Rol' narushenii protsessov metilirovaniia i obmena metionina v patogeneze zabozevanii cheloveka. *Zhurnal GrGMU*. 2007;1(1):4-7 (in Russian)].
2. Наумов А.В., Данильчик И.В., Сарана Ю.В. Три пути реметилирования гомоцистеина. *Журнал ГрГМУ*. 2016;2(54):27-2 [Naumov AV, Danil'chik IV, Sarana Iu.V. Tri puti remetilirovaniia gomotsisteina. *Zhurnal GrGMU*. 2016;2(54):27-2 (in Russian)].
3. Sebrell WH, Harris RS, Alam SQ. The vitamins. N. Y. – L.: Academic Press, 1971.
4. Strecker A. Über einige neue bestandtheile der schweinegalle. *Justus Liebig's Ann Chem*. 1862;123(3):353-60. DOI:10.1002/jlac.18621230310
5. Sourkes TL. The discovery of lecithin, the first phospholipid. *Bulletin of History of Chemistry*. 2004;29(1):9-15.
6. Da Costa KA, Niculescu MD, Craciunescu CN, et al. Choline deficiency increases lymphocyte apoptosis and DNA damage in humans. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):88-94.
7. Филькин С.Ю., Липкин А.В., Федоров А.Н. Суперсемейство фосфолипаз: структура, функции и применение в биотехнологии. Структура, функции. *Успехи биологической химии*. 2020;60:369-410 [Fil'kin Clu, Lipkin AV, Fedorov AN. Supersemeistvo fosfolipaz: struktura, funktsii i primeneniye v biotekhnologii. *Struktura, funktsii. Uspehi biologicheskoi khimii*. 2020;60:369-410 (in Russian)].
8. Gomez-Cambronero J. Phospholipase D in cell signaling: from a myriad of cell functions to cancer growth and metastasis. *J Biol Chem*. 2014;289:22557-66.
9. Cho JH, Han JS. Phospholipase D and its essential role in cancer. *Molecules and Cells*. 2017;40:805.
10. Wonnacott S, Barik J. Nicotinic ACh receptors. *Tocris Rev*. 2007;28:1-20.
11. Wess J, Eglen RM, Gautam D. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6(9):721-33.
12. Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol*. 2008;154(8):1558-71.
13. Carvalho FA, Mesquita R, Martins-Silva J, Saldanha C. Acetylcholine and choline effects on erythrocyte nitrite and nitrate levels. *J Appl Toxicol*. 2004;24(6):419-27.
14. Santos T, Mesquita R, Martins E, et al. Effects of choline on hemorheological properties and NO metabolism of human erythrocytes. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2003;29(1):41-51.
15. Söderman A, Mikkelsen JD, West MJ, et al. Activation of nicotinic $\alpha 7$ acetylcholine receptor enhances long term potentiation in wild type mice but not in APP swe/PS1 $\Delta E9$ mice. *Neurosci Lett*. 2011;487(3):325-9.
16. Макотрова Т.А. Роль $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в фармакотерапии нейродегенеративных заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(10):57-9 [Makotrova TA. A role of alpha-7 nicotinic acetylcholine receptors in pharmacotherapy of neurodegenerative diseases. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(10-2):57-9 (in Russian)].
17. Наумов А.В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы. Минск, 2013 [Naumov AV. Gomocistein. Mediko-biologicheskie problemy. Minsk, 2013 (in Russian)].
18. Torshin IY. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. NY: Nova Biomedical Books, 2009.
19. Мичурова М.С., Калашников В.Ю., Смирнова О.М., и др. Роль эндотелиальных прогениторных клеток в развитии осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2015;1(1):24-32 [Michurova MC, Kalashnikov VYu, Smirnova OM, et al. Endothelial progenitor cells in diabetes complications. *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):24-32 (in Russian)].
20. Liao D, Tan H, Hui R, et al. Hyperhomocysteinemia decreases circulating highdensity lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I Protein synthesis and enhancing HDL cholesterol clearance. *Circ Res*. 2006;99(6):598-606.
21. Da Costa KA, Gaffney CE, Fischer LM, Zeisel SH. Choline deficiency in mice and humans is associated with increased plasma homocysteine concentration after a methionine load. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(2):440-4.
22. Chiuvè SE, Giovannucci EL, Hankinson SE, et al. The association between betaine and choline intakes and the plasma concentrations of homocysteine in women. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(4):1073-81.
23. Atkinson W, Slow S, Elmslie J, et al. Dietary and supplementary betaine: effects on betaine and homocysteine concentrations in males. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(11):767-73.
24. Biedermann L, Rogler G. Gut microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr*. 2015;174:151-67. DOI:10.1007/s00431-014-2476-2
25. МР 2.3.1.2432-08 о нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации от 18.12.2008 [MR 2.3.1.2432-08 on the norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation dated 12/18/2008 (in Russian)].
26. Wallace TC, Blusztajn JK, Caudill MA, et al. Choline: a neurocognitive essential nutrient of interest to obstetricians and gynecologists. *J Diet Suppl*. 2019;1-20. DOI:10.1080/19390211.2019.1639875
27. Biswas S, Giri S. The importance of choline as an essential nutrient and its role in the prevention of various toxicoses. *Prague Med Rep*. 2015;116:5-15. DOI:10.14712/23362936.2015.40
28. Subramanian S, Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life. *Br J Pharm*. 2018;175:1344-53. DOI:10.1111/bph.13959
29. Filiptsev B, Kojic J, Krul J, et al. Betaine in cereal grains and grain-based products. *Food*. 2018;7:49. DOI:10.3390/foods7040049
30. Caudill MA. Pre- and postnatal health: Evidence of increased choline needs. *J Am Diet Assoc*. 2010;110:1198-206. DOI:10.1016/j.jada.2010.05.009
31. Farias PM, Marcelino G, Santana LF, et al. Minerals in Pregnancy and Their Impact on Child Growth and Development. *Molecules*. 2020;25:5630. DOI:10.3390/molecules25235630
32. Borge TC, Aase H, Brantsæter AL, et al. The importance of maternal diet quality during pregnancy on cognitive and behavioural outcomes in children: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e016777. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016777
33. Banfleet CL, Strupp BJ, Caudill MA, Canfield RL. Prenatal Choline Supplement Improves Baby's Sustained Attention: A 7-Year Follow-Up Randomized Controlled Feeding Trial. *FASEB J*. 2022;36:e22054. DOI:10.1096/fj.202101217R
34. Caudill MA, Strupp BJ, Muscalu L, et al. Maternal Choline Supplementation During the Third Trimester of Pregnancy Improves Infant Information Processing Speed: A Randomized, Double-Blind, Controlled Feeding Trial. *FASEB J*. 2018;32(4):2172-80.
35. Аведисова А.С. Терапия астенических состояний. *Фармацевтический вестник*. 2003;282:15-6 [Avedisova AS. Terapiia astenicheskikh sostoianii. *Farmatsevticheskii vestnik*. 2003;282:15-6 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication:

© Т. В. Семенова, Ю. П. Милютин,
А. В. Арутюнян, О. Н. Аржанова

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта»
СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург

НАРУШЕНИЕ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА ПРИ ТАБАКОКУРЕНИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

УДК: 618.2-06:613.84]-07

■ Табакокурение является одной из актуальных проблем здравоохранения. Россия входит в число стран с очень высоким уровнем потребления табака. Частота встречаемости табакокурения среди беременных женщин в Санкт-Петербурге составляет около 26,4%, из них ежедневно курят 18,9%, эпизодически — 7,5%. Осложнения беременности (угроза прерывания, невынашивание, анемия) и родов (аномалии родовой деятельности) у курящих женщин наблюдаются в 1,5–2 раза чаще, чем у некурящих [11, 12]. Причем угроза прерывания и анемия имеют более тяжелое течение и труднее поддаются терапии. Табакокурение является одним из факторов риска развития гипергомоцистемии (ГЦ), которая, в свою очередь, является маркером в нарушении обмена фолатов в организме. Показано, что при табакокурении уровень гомоцистемии в плазме крови повышается. Наряду с этим установлено статистически значимое снижение фолата в плазме курящих беременных женщин. Именно недостаток фолатов более всего повышает уровень ГЦ в плазме крови. Доказано, что повышенный уровень гомоцистемии оказывает прямое токсическое действие на эндотелий сосудов. Микротромбообразование и нарушения микроциркуляции приводят к целому ряду акушерских осложнений. На поздних сроках беременности гипергомоцистемия является причиной развития хронической фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода. Таким образом, многие осложнения беременности, такие как гестоз, плацентарная недостаточность, связаны с гипергомоцистемией, которая, вероятнее всего, может быть вызвана нарушением фолатного обмена при табакокурении. Назначение дополнительных доз фолиевой кислоты и витаминов группы В беременным с высоким уровнем гомоцистемии, вероятно, может улучшить исход беременности и родов, однако это требует дополнительных исследований. Прекращение курения на этапе планирования беременности и профилактика гипергомоцистемии должны быть непременным условием для благоприятного прогноза беременности.

■ **Ключевые слова:** беременность; курение; гипергомоцистемия.

Репродуктивная система является маркером, биологическим индикатором состояния окружающей среды, экологии. Она тонко реагирует на действие неблагоприятных экологических факторов как в условиях производственной среды, так и окружающем человека мире [1]. Табакокурение является одной из актуальных проблем здравоохранения. Россия входит в число стран с очень высоким уровнем потребления табака. Распространенность табакокурения значительно шире, чем в других странах Европы и мира. По данным Федеральной службы государственной статистики (2004) в России курит до 70% мужчин и 30% женщин в возрасте 18–49 лет. Количество смертей от курения возросло за 20 лет в 1,5 раза и составляет за год до 400 тыс. человек [19]. Табачный дым содержит сотни химических веществ (никотин, канцерогены, соли тяжелых металлов, угарный газ и др.), которые нарушают обменные процессы и оказывают повреждающее действие на плод. В последнее время отмечается рост распространенности табакокурения, в том числе и среди женщин [2, 14]. Количество курильщиц-женщин в стране за последние два десятилетия возросло более чем в 2 раза, абсолютный прирост составил >6,6 млн человек, в связи с чем проблема рождения полноценного здорового потомства стала особенно актуальной [19]. В США более половины беременных являются курящими, причем 20–25% продолжают курить или в лучшем случае незначительно уменьшают количество выкуриваемых сигарет, каждая третья продолжает злоупотреблять табаком во время лактации [31, 60]. Частота курения в России одна из самых высоких среди индустриально развитых стран. Особую тревогу вызывает тенденция к росту числа курящих детей, подростков и особенно девушек [20]. В возрасте 16–17 лет в России курят 16% девушек, а в более взрослом — не меньше трети женщин [5, 17]. Проблема рождения полноценного, здорового ребенка актуализируется в связи с ростом числа курящих женщин. Распространенность курения среди женского населения Москвы наивысшая (19%) в возрастной группе 30–39 лет и наименьшая (8%) в группе 40–49-летних. Повторные исследования через 7 лет в одном и том же районе Москвы показали, что распространенность привычки к курению в этих же возрастных группах не имеет тенденции к уменьшению [18].

Частота встречаемости табакокурения среди беременных женщин в Санкт-Петербурге составляет около 26,4%, из них ежедневно курят 18,9%, эпизодически — 7,5%. В условиях физиологически протекающей беременности на фоне накопления в организме беременной и плода избыточного количества продуктов промежуточного, конечного или извращенного метаболизма, оказывающих токсическое действие на органы и системы жизнеобеспечения, происходит развитие синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ), проявляющейся повышени-

ем уровня содержания веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) и олигопептидов (ОП) [9]. Анализ изменений биохимических и гематологических показателей и их корреляция с ВНиСММ и ОП позволяет объективизировать проявления ЭИ, что может быть использовано в оценке степени тяжести ЭИ. Структура взаимосвязей в корреляционных плеядах отражает системные проявления ЭИ в условиях хронической никотиновой интоксикации [19]. У беременных женщин с никотиновой зависимостью, в сравнении с беременными без никотиновой зависимости, наблюдаются проявления эндотоксемии, выражающиеся в повышении содержания олигопептидов на 19,6% и веществ низкой и средней молекулярной массы на 40,7% в плазме с соответствующим увеличением значения величины катаболического пула на 56,7% и снижении концентрации средне- и низкомолекулярных веществ в моче на 24,5%. Снижение содержания маркеров эндотоксемии в моче ассоциируется со снижением удельной плотности, что является отражением снижения компенсаторных возможностей выделительной системы [19]. Особенности изменения биохимических показателей при беременности у женщин с никотиновой зависимостью является вовлеченность азотистого обмена, проявляющаяся повышением уровня конечных продуктов катаболизма белков — креатинина на 88,5%, мочевины на 115,7% и снижением содержания альбумина на 28,5%, что может неблагоприятно отразиться на развитии плода и исходе беременности. Полученные рядом авторов данные позволили им предположить, что под действием сигаретного дыма происходит развитие материнской метгемоглобинемии, следствием чего является накопление железа в мозгу плодов и новорожденных [64]. Каскад окислительных процессов под действием компонентов табачного дыма может приводить к появлению окисленных форм гемоглобина. При этом увеличивается содержание железа в окисленной форме (Fe^{3+}), а уровень восстановленного железа (Fe^{2+}) снижается. Во время беременности окисленное железо, характеризующееся неспособностью связывать и транспортировать кислород, может проходить через плацентарный барьер и тормозить высвобождение кислорода в фетальных тканях, вызывая гипоксию [45]. Трехвалентное железо также легко проникает через гематоэнцефалический барьер, вызывая повреждения ДНК нейронов. Имеются также данные о том, что в пуповинной крови детей, родившихся у курящих матерей, была достоверно снижена концентрация сывороточного железа и наблюдалась тенденция к уменьшению уровня трансферрина

по сравнению с новорожденными, матери которых не курили. Изменения гематологических показателей у беременных женщин в условиях табачной интоксикации в сравнении с некурящими беременными проявлялись в увеличении количества эритроцитов на 4,9%, цветного показателя на 7,2%, концентрации гемоглобина на 4,1%. Исследование системы гемостаза у пациенток с такими осложнениями беременности, как гестоз, преждевременные роды, синдром задержки развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, показало, что у них имеются существенные изменения в системе гемостаза, проявляющиеся в гиперагрегации тромбоцитов, гиперкоагуляции в плазменном звене гемостаза, а также появлении маркеров активации внутрисосудистого свертывания крови [58]. Иммунологическое обследование курящих женщин выявило увеличение числа лейкоцитов крови в среднем на 30% по сравнению с нормой, угнетение киллерной активности Т-лимфоцитов [18]. При изучении неспецифической резистентности организма выявлено, что табачный дым подавляет фагоцитарную и деградиционную функции печени и селезенки, тормозит выделение лизосомальных ферментов [8]. Обработка свежей сыворотки крови сигаретным дымом резко снижает ее бактерицидные свойства, однако одновременное применение антиоксидантов предотвращает данный эффект [39]. У младенцев, рожденных курящими матерями, повышался риск появления мышечной атонии в четыре раза. У курящей женщины риск родить младенца с недостаточной массой тела в три раза больше, чем у некурящей [55]. Кроме того, курение матери в период беременности с возрастом может являться причиной развития у детей расстройства дыхания, социальных поведенческих проблем, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета 2 типа [26, 27, 30, 48, 50, 62]. Осложнения беременности (угроза прерывания, анемия, гестоз) и родов (аномалии родовой деятельности, гипоксия плода) у курящих женщин наблюдаются в 1,5–2 раза чаще, чем у некурящих [13, 16, 35]. Причем угроза прерывания и анемия имеют более тяжелое течение и труднее поддаются терапии. У беременных женщин с никотиновой зависимостью нарушения фетоплацентарной системы и состояния внутриутробного плода наблюдаются в 7,3 раза чаще, чем в контрольной группе [10]. Имеются данные, что женщины, выкуривающие более 10 сигарет в день в течение первого триместра беременности, подвержены повышенному риску выкидыша. Авторами высказано предположение, что курение является определяющим фактором в 9% спонтанных

абортов [66]. Однако механизмы влияния курения на течение беременности остаются по-прежнему малоизученными, отчасти это связано с тем, что табачный дым представляет собой весьма сложную смесь более 7000 химических соединений [51].

Табакокурение является одним из факторов риска развития гипергомоцистеинемии (ГГЦ), которая, в свою очередь, является маркером в нарушении обмена фолатов в организме. Во время беременности в норме уровень гомоцистеина имеет тенденцию к снижению. Это снижение происходит обычно на границе первого и второго триместров беременности и затем остается относительно стабильным. Нормальные уровни гомоцистеина восстанавливаются через 2–4 дня после родов. Считается, что снижение уровня гомоцистеина при беременности благоприятствует плацентарному кровообращению. Уровень гомоцистеина в крови обратно пропорционален массе плода и новорожденного [6]. Гомоцистеин — цитотоксичная аминокислота, метаболизм которой неразрывно связан с активной формой фолиевой кислоты (5-метилентетрагидрофолатом) и витамином B_{12} , которые участвуют в реметилировании гомоцистеина до нетоксичной формы — метионина. В норме метаболизм ГЦ осуществляется двумя путями: 1) реметилированием; 2) транссульфированием. Реметилирование происходит за счет удаления одноуглеродного фрагмента из серина с образованием метионина, при участии фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). В результате транссульфирования ГЦ превращается в нетоксичную аминокислоту цистеин с помощью цистатион-бета-синтетазы. Для осуществления вышеперечисленных превращений ГЦ в качестве катализаторов необходимы: цианокобаламин, пиридоксин, фолиевая кислота [4]. Присутствие в крови ГЦ более 8–10 мкмоль/л в современной литературе называют независимыми факторами риска тромбоваскулярной болезни [21]. При достижении 12–20 мкмоль/л уровень ГЦ в плазме крови оценивают как умеренную ГГЦ, представляющую опасность нежелательного взаимодействия с клетками крови и сосудистой стенкой [21]. Причины нарушения обмена ГЦ бывают генетически детерминированными и приобретенными. К первым относят генетические дефекты, которые приводят к неполноценности ферментов, ответственных за метаболизм ГЦ. На практике специаллисты основываются на частоте встречаемости дефектов гена MTHFR. Гомозиготная недостаточность этого фермента встречается в 9,3 % среди популяции, а гетерозиготная форма генетического дефекта в 40 % случаев. При гомозиготном дефекте MTHFR отмечается прежде-

временное поражение сосудистой стенки, развитие тромбозов и различные поражения нервной системы. Риск преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается при этом в 3 раза. К приобретенным причинам ГГЦ относят недостаток поступления с пищей витаминов — кофакторов ферментов, участвующих в метаболизме ГЦ (витамин B_{12} — цианокобаламин, витамин B_6 — пиридоксин, витамин B_2 — флаavin) и фолиевой кислоты, которая является субстратом для лабильных метильных групп метионинового цикла. Именно недостаток фолатов более всего повышает уровень ГЦ в плазме крови. Гипергомоцистеинемии способствуют такие заболевания, как артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, гипотиреоз, B_{12} -дефицитная анемия, сахарный диабет 1 и 2 типа. Метаболизм ГЦ нарушается при употреблении многих лекарственных препаратов, которые влияют на его продукцию, а также вызывают изменения в усвоении витаминов и гормонального статуса. Курение, употребление большого количества кофе, физические нагрузки, хронический алкоголизм также способствуют повышению уровня ГЦ. Имеются данные, что при неосложненной беременности потребление кофеина в начале второго и в третьем триместре беременности ведет к повышению плазменного содержания ГЦ у женщин, которые курили, тогда как у некурящих изменения его уровня не наблюдались [46]. Многие авторы отмечают повышение уровня ГЦ у курильщиков [28, 41, 57]. Кроме того, этот эффект является дозозависимым. Это может быть связано с тем, что никотин резко снижает в крови уровень пиридоксальфосфата, что, в свою очередь, приводит к нарушению транссульфирования ГЦ в цистеин [33]. Однако имеются данные, что краткосрочное прекращение курения не приводит к изменению уровня общего ГЦ [33, 49, 65]. Другие же исследователи утверждают, что только прекращение, но не сокращение курения, уменьшает содержание ГЦ [63]. Еще больше противоречивых данных имеется об уровне фолиевой кислоты и витамина B_{12} у курильщиков. Так, отмечено, что содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови матерей, которые курили в течение беременности, не отличается от его уровня у некурящих женщин. Однако в пуповинной крови новорожденных, родившихся от матерей, которые продолжали курить во время беременности, уровень ГЦ был значимо выше, а содержание фолата было на 20 % ниже, чем у детей, родившихся у некурящих матерей [63]. Другие же исследователи наблюдают статистически значимое снижение фолата в плазме курящих беременных женщин [28, 33, 37, 65]. Ими было также отме-

чено снижение при курении концентрации общих нитритов сыворотки крови по сравнению с некурящими беременными [28]. Можно предположить, что снижение NO, с одной стороны, вызвано активацией окислительного стресса с образованием активных форм кислорода и истощением системы клеточных антиоксидантов под действием табачного дыма [44], а с другой стороны, может быть обусловлено повышением уровня ГЦ. Установлено, что снижение уровня NO при высоком уровне ГЦ связано либо с образованием пероксинитрита, либо с подавлением активности NO-синтазы [34]. В плаценте выявлено присутствие эндотелиальной NO-синтазы, которая локализована в ворсинчатом эндотелии сосудов и синцитиотрофобласте. Рядом авторов было показано, что высокий уровень ГЦ не влияет на экспрессию эндотелиальной NO-синтазы, но вызывает снижение синтеза NO. Установлено, что ГЦ способствует окислению сульфгидрильных групп в ферменте, что снижает его эффективность [34]. Эти процессы ведут к ухудшению вазодилатации и способствуют тромбообразованию в плаценте. Фолаты, будучи акцепторами супероксидного анион-радикала и пероксинитрита, препятствуют нарушению синтеза оксида азота [36].

Исследования последних лет показали, что эндотелий играет ведущую роль в регуляции тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, осуществляя активное взаимодействие с тромбоцитами, лейкоцитами и гуморальными компонентами систем свертывания крови и фибринолиза. Показано, что повышенный уровень гомоцистеина оказывает прямое токсическое действие на эндотелий сосудов. Вследствие этого усиливается адгезия тромбоцитов, отложение липопротеидов низкой плотности в стенке артерий, активируется коагуляционный каскад, нарушается нормальный баланс окислительно-восстановительных реакций [54]. Микротромбообразование и нарушения микроциркуляции приводят к целому ряду акушерских осложнений. Нарушение плацентации и фетоплацентарного кровообращения, вызванные ГЦ, могут быть причиной репродуктивной недостаточности, невынашивания беременности, гестоза, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, послеродовых кровотечений и других [10]. В патогенезе гестоза доказана роль повреждения эндотелия и дисфункции эндотелиальных клеток, что является одним из механизмов действия повышенного содержания гомоцистеина [31]. На более поздних сроках беременности гипергомоцистеинемия является причиной развития хронической фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода. Это приводит

к рождению детей с низкой массой тела и снижению функциональных резервов всех жизнеобеспечивающих систем новорожденного и развитию целого ряда осложнений периода раннего онтогенеза [3, 61].

Гомоцистеин способен беспрепятственно проникать через плаценту и оказывать токсическое действие на плод [7]. На разных сроках гестации уровень гомоцистеина в плазме крови меняется. В 8–16 недель уровень гомоцистеина составляет в среднем 5,6 мкмоль/л, в 20–28 недель — 4,3 мкмоль/л, в 36–42 недели его уровень составляет 5,5 мкмоль/л [25]. В метаанализе рандомизированных исследований было показано, что влияние фолиевой кислоты на концентрацию гомоцистеина в крови является дозозависимым: чем выше доза фолиевой кислоты, тем более выраженное снижение уровня гомоцистеина наблюдается при ее приеме. Использование в терапии фолиевой кислоты, витаминов группы В, антиоксидантов и, по показаниям, низкомолекулярных гепаринов у пациенток с осложнениями второй половины беременности улучшает течение гестационного процесса, функциональное состояние плода, а также течение послеродового периода. При обнаружении врожденной или приобретенной гипергомоцистеинемии в состав комплексной терапии целесообразно включать фолиевую кислоту в дозе 3 мг/сут, витамины группы В: пиридоксина гидрохлорид В₆ по 10–20 мг в сутки, витамин В₁₂ по 200–400 мкг/сут внутримышечно через день 10 инъекций на курс. В дальнейшем при снижении уровня гомоцистеина следует переходить на поддерживающие дозы фолиевой кислоты в составе поливитаминов (элевит, мультитабс-комплекс В) до конца беременности. Также в терапию должны быть включены полиненасыщенные жирные кислоты омега-3, витамин Е 200 МЕ/сут в качестве антиоксидантов [12].

Фолаты и витамины В₆ и В₁₂ являются водорастворимыми факторами роста всех типов клеток. Фолаты стимулируют пластические процессы во всех органах, особенно эритро-, лейко- и тромбопоэз. На клиническом уровне физиологические уровни фолатов оказывают антиатеросклеротическое, антионкологическое и ноотропное действие [59]. При добавлении фолатов к культуре клеток отмечается стимуляция роста и деления клеток [42]. Биохимические механизмы действия фолатов очень сложны и реализуются на генетическом уровне. Фолаты участвуют в метилировании ДНК, что является важным фактором активации и экспрессии генов. Неадекватное метилирование некоторых участков ДНК может иметь такой же эффект, как и дефекты генов, обычно называемые

мутациями. Поэтому при влиянии на метилирование ДНК фолиевая кислота играет определяющую и очень важную роль в процессах деления клеток. Дефицит фолиевой кислоты уменьшает метилирование ДНК в плацентарной ткани до критически низких значений [32], что соответствует замедлению роста плаценты и, как следствие, гипотрофии плода.

Самые распространенные дефекты развития при дефиците фолатов — пороки сердца (частота встречаемости в 10 раз выше, чем встречаемость сравнительно редких ДНТ).

Часто у пациенток до беременности и в 1-м триместре имеется латентный дефицит фолиевой кислоты. Дефицит наиболее опасен именно в этот период, так как формирование нервной трубки начинается с первых дней зачатия и заканчивается на 28-й день беременности. В этот период женщина может даже не знать о беременности, поэтому и рекомендуется нутритивная подготовка к зачатию. При адекватной, необходимой и достаточной фармакологической поддержке (400 мкг в сутки) наблюдается понижение уровня гомоцистеина и возрастание уровня фолатов до нормы от 1-го к 3-му триместру [38, 53, 56] вследствие накопления фолатов после продолжительной нутриентной поддержки во время 1-го и 2-го триместров [40]. Поэтому можно рекомендовать снижение доз фолиевой кислоты от 1-го триместра к 3-му, например, от 400–800 мкг/сут до 400 мкг/сут, не забывая о диетарной поддержке, включающей все формы активных фолатов. В случае возникновения железодефицитной анемии во 2-м триместре лучше применять органические соли железа в сочетании с активными формами фолатов (например, в сочетании с фолиатом Са- препарат Ферлатум Фол).

Основными причинами фолиевого дефицита являются низкое потребление витамина с пищей, нарушение адсорбции вследствие атрофии ЖКТ или гастроинтестинальных инфекций (*Helicobacter pylori* и др.) [23], также алкоголизм, ятрогенные и генетические причины. Фолиевый дефицит широко распространен во всем мире и является частью более общей проблемы полноценного питания. В России потребление фолатов всего около 170 мкг в сутки, что является недостаточным.

Заболевания желудка (атрофический гастрит) и малого кишечника (глутеновая болезнь, синдром мальабсорбции, болезнь Крона) могут вести к дефициту фолатов из-за нарушения всасывания. Заболевания почек приводят к увеличению экскреции фолатов. Дефицит может возникнуть, когда имеет место повышенный расход фолатов (беременность, лактация). Потери фолатов высо-

ки при приеме определенных антибиотиков, препаратов онкологической направленности и пероральных контрацептивов (например: метотрексат, сульфаниламиды, противосудорожные, нитрофураны, ацетилсалициловая кислота, средства лечения ревматоидного артрита и язвенного колита, метформин, триамтерен) [11].

Фолиевая кислота широко распространена в тканях организма человека, особенно в печени. Заболевания печени приводят к рассеиванию фолатного депо и дефициту фолатов.

Всем женщинам, планирующим беременность, необходимо начинать прием фолиевой кислоты в суточной дозе 400–800 мкг в сутки за 2–3 месяца до зачатия и продолжать его в течение 1-го триместра беременности [15].

Например, исследование 6353 беременностей в Нидерландах показало, что дополнение рациона фолиевой кислотой в период прекоцепции и 1-го триместра уменьшало риск гипотрофии плода, прием фолиевой кислоты профилактирует синдром Дауна [52], врожденные пороки сердца [24], аномалии эмбриогенеза мозга, сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной системы, образование расщелины верхнего неба, дефектов конечностей, дефектов больших артерий и омфалоцеле [47].

В группу риска по развитию фолатдефицитных состояний входят женщины, у которых в анамнезе были дефекты нервной трубки (ДНТ) или у их близких родственников, риск ДНТ составляет 2–5% для последующей беременности. Эпилепсия у матери ассоциирована с 1–2% риском ДНТ у потомства. Считается, что этот риск связан с использованием антиконвульсантов, в частности вальпроевой кислоты и карбамазепина. Поэтому при планировании беременности желательнее снизить их дозу или заменить на другие. У матерей с плохо контролируемым СД риск ВПР у плода увеличивается в 4–5 раз, включая 1% ДНТ [15].

Женщинам, у которых в прошлом были беременности, осложненные ДНТ, имеются случаи ДНТ в семейном анамнезе, а также женщинам с СД или эпилепсией показан прием фолиевой кислоты в суточной дозе 5 мг за 2–3 месяца до зачатия и в течение 1-го триместра беременности. Кроме того, назначение фолиевой кислоты в дозе 5 мг может быть оправдано у женщин, подверженных тератогенному воздействию (алкоголь, курение, наркотики), у женщин с ожирением (ИМТ > 35 кг/м²) [15].

Таким образом, в настоящий момент можно считать доказанным то, что прием фолиевой кислоты женщинами в периконцепционном периоде позволяет снизить частоту ДНТ у плода. При этом для достижения лучших результатов в про-

филаксии этих пороков развития необходимо информировать всех женщин детородного возраста о необходимости приема фолиевой кислоты в необходимой в каждом конкретном случае дозировке как минимум за 2–3 месяца до зачатия [15].

При наличии доказанной гипергомоцистеинемии различного генеза патогенетическая терапия подразумевает назначение фолиевой кислоты в дозе не менее 4–5 мг в сутки. Фолиевая кислота является водорастворимым витамином и в случае избытка выводится из организма с мочой. На настоящий момент нет данных о том, что прием ФК в дозе 5 мг во время беременности причиняет какой-либо вред матери и плоду. Опасения относительно приема высоких доз этого витамина возникали в связи с возможным маскированием симптомов пернициозной (B_{12} -дефицитной) анемии. В этом случае ФК, улучшая рутинно диагностируемые гематологические показатели, маскирует неврологические осложнения, которые могут прогрессировать в отсутствие терапии. Однако B_{12} -дефицитная анемия чаще встречается у пожилых людей и редко у женщин репродуктивного возраста. В странах, проводящих обязательное обогащение зерновых продуктов ФК, не было отмечено увеличения частоты этого заболевания. Поэтому перед назначением ФК в суточной дозе 5 мг не требуется клинического или лабораторного обследования. Кроме того, взвешивая теоретически предполагаемые риски и пользу использования высоких доз ФК, необходимо учитывать, что их прием с целью профилактики ДНТ и осложнений беременности необходим в течение ограниченного времени в соответствии с общепринятыми рекомендациями [15].

Однако другие исследования показали, что прием избыточного количества фолиевой кислоты также может иметь неблагоприятные последствия. Когда фолиевая кислота поступает в организм, в плазме крови она связывается с фолаттранспортными белками, которые переносят ее внутрь клетки [29]. Фолаттранспортеры имеют более высокое сродство с экзогенными фолатами, чем с основными формами фолатов крови (тетрагидрофолатами). Поэтому избыток привнесенной с фармакологическими препаратами или при фортификации фолиевой кислоты в плазме крови будет ингибировать транспорт эндогенных фолатов. На фоне избытка экзогенных фолатов возникает недостаток эндогенных фолатов [22]. Избыток фолатов может ингибировать метилентетрагидрофолатредуктазу. Фолаты необходимы для роста и деления клеток, поэтому при злокачественных заболеваниях дефицит фолатов замедляет рост опухоли. С другой стороны, недостаток

фолатов приводит к увеличению дефектов ДНК и увеличению количества спонтанных мутаций, что может способствовать развитию новообразований [43].

Важно помнить, что при длительном приеме фолиевой кислоты наблюдается понижение витамина B_{12} , поэтому пациентам с B_{12} -дефицитной анемией необходимо назначать фолаты с крайней осторожностью. В данном случае дозировка фолиевой кислоты не должна превышать 100 мкг/сут.

Таким образом, дефицит фолатов требует проведения пищевой и фармакологической коррекции. Как недостаток, так и избыток фолиевой кислоты связан с повышением риска развития онкологических заболеваний, в том числе рака груди, аденоматоза толстого кишечника. Высокие дозы фолатов (>1000 мкг/сут), особенно в форме синтетической фолиевой кислоты, оправданы исключительно у пациенток с патологией гемостаза, сопровождающейся подтвержденной лабораторными исследованиями гипергомоцистеинемией (>12 мкмоль/л) или же при крайне сниженных уровнях фолатов в крови (<6 нг/мл, норма 7,2–15,4 нг/мл). Поголовное назначение высоких доз синтетической фолиевой кислоты не рекомендуется, так как избыток фолиевой кислоты может приводить к метилированию ДНК и повышению вероятности возникновения онкологических заболеваний как у матери, так и у плода [12]. Также следует учитывать, что потребности в фолатах с учетом срока беременности меняются. Компенсация фолатного дефицита за счет дотации фолиевой кислоты — эффективная мера предотвращения большей части врожденных пороков развития.

Приведенные в обзоре материалы свидетельствуют о том, что табакокурение при беременности вызывает серьезные нарушения в фолатном обмене, связанные, в первую очередь, с ГГЦ.

В связи с этим назначение дополнительных доз фолиевой кислоты и других витаминов группы В (B_{12} и B_6) курящим беременным, у которых обнаружен высокий уровень гомоцистеина, может способствовать улучшению исхода беременности и родов.

Литература

1. Айламазян Э.К. Репродуктивное здоровье женщин как критерий биозкологической диагностики и контроля окружающей среды // Журнал акушерства и женских болезней. — 1997. — № 1. — С. 6–10.
2. Акушерство. В 3 ч. Ч. 1. Физиологическое акушерство. Акушерский мониторинг / ред. Радзинский В. Е. — М.: Изд-во РУДН, 2002.
3. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Ковалева Т.Г. Этиопатогенез, диагностика и лечение плацентарной недостаточности: учебное пособие. — СПб., 2000. — 21 с.

4. Арутюнян А.В., Козина Л.С., Арутюнов В.А. Токсическое влияние пренатальной гипергомоцистеинемии на потомство // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. LIX, вып. 4. — С. 16–23.
5. Бабанов С.А. Клинико-иммунологические особенности, факторы риска и прогнозирование течения хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре Среднего Поволжья: автореф... дис. д-ра мед. наук. — Самара, 2008. — 26 с.
6. Белобородова Е.В. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности: автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2005. — 19 с.
7. Борисенко Л.В. Перинатальные аспекты табакокурения: автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2003. — 21 с.
8. Борисенко Л.В., Штаркова Н.А. Иммунологические аспекты влияния табакокурения на организм женщин // Вестник РУДН. — 2002. — № 2. — С. 100–104.
9. Ветров В.В., Бугаев Г.К. Синдром эндогенной интоксикации при позднем гестозе // Журнал акушерства и женских болезней. — 2000. — № 3. — С. 83–88.
10. Гродницкая Е.Э. Роль нарушений обмена фолатов и гомоцистеина в развитии осложнений беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — № 4. — С. 20–22.
11. Громова О.А., Торшин И.Ю. Роль фолиевой кислоты и цианкобаламина в профилактике патологии беременности и пороков развития плода: методическое пособие для врачей. — М., 2012. — 32 с.
12. Громова О.А., Торшин И.Ю. Применение фолиевой кислоты в акушерско-гинекологической практике: методическое пособие. — М., 2010. — 53 с.
13. Котикова И.В. Курение как фактор риска акушерского и перинатального неблагополучия // Тезисы докладов 36-й конференции молодых ученых. — Смоленск, 2008. — С. 118–119.
14. Курение — основная причина высокой смертности россиян // Заридзе Д.Г., Карпов Р.С., Киселева С.М. и др. // Вестник РАМН. — 2002. — № 9. — С. 40–45.
15. Курцер М.А., Гродницкая Е.Э. Фолиевая кислота в реализации репродуктивной функции: методические рекомендации. — М., 2011. — 23 с.
16. Особенности течения беременности у курящих пациенток / Котикова И.В., Никифоровский Н.К., Покусаева В.Н., Беденкова Г.А. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — Т. 10, № 1. — С. 46–55.
17. Сахарова Г.М. Вредное воздействие табакокурения на здоровье и подходы к лечению табачной зависимости // Справочник поликлинического врача. — 2008. — № 14–15. — С. 14–18.
18. Сащенко А.И. Фетоплацентарная система при алкоголизме и табакокурении: автореф... дис. канд. мед. наук. — М., 2007. — 21 с.
19. Синицкий В.В. Особенности детоксикационных систем организма при физиологически протекающей беременности в условиях никотиновой интоксикации: автореф... дис. канд. биол. наук. — Архангельск, 2009. — 21 с.
20. Социальные аспекты табакокурения женщин / Суховская О.А., Лаврова О.В., Шаповалова Е.А. и др. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — Т. LX, вып. 2. — С. 115–118.
21. Чермаиенцев А.А. Гипергомоцистеинемия при невынашивании беременности ранних сроков: автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2005. — 19 с.
22. A mathematical model of the folate cycle: new insights into folate homeostasis / Nijout H.F., Reed M.C., Budu.P., Ulrich C.M. // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279, N 53. — P. 55008–55016.
23. Allen L.H. Causes of vitamin B₁₂ and folate deficiency // Food Nutr. Bull. — 2008. — Vol. 2, suppl. — P. 20–34.
24. Bailey L.B., Berry R.J. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage // Am. J. Clin. Nutr. — 2005. — Vol. 81, N 5. — P. 1213–1217.
25. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy / Walker M.C., Smith G.N., Perkins S.L. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1999. — Vol. 180. — P. 660–664.
26. Chaves M.A.F., Leonart M.S.S., Nascimento A.J. Oxidative process in erythrocytes of individuals with hemoglobin S // Hematology. — 2008. — Vol. 13. — P. 187–192.
27. Cigarette smoking and brain regulation of energy homeostasis / Chen H., Saad S., Sandow S.L., Bertrand P.P. // Front Pharmacol. — 2012. — Vol. 3. — P. 147.
28. Coffee consumption and plasma total homocysteine: the hordaland homocysteine study / Nygard O., Refsum H., Ueland P.M. et al. // Am. J. Clin. Nutrition. — 1997. — Vol. 65. — P. 136–143.
29. Complementary DNA for the folate binding protein correctly predicts anchoring to the membrane by glycosyl-phosphatidylinositol / Lacey S.W., Sanders J.M., Rothberg K.G. et al. // J. Clin. Invest. — 1989. — V. 84. — P. 715–720.
30. Does maternal smoking during pregnancy have a direct effect on future offspring obesity? Evidence from a prospective birth cohort study / Mamun A., Lawlor D.A., Alati R. et al. // Am. J. Epidemiol. — 2006. — Vol. 164. — P. 317–325.
31. Ebert L.M., Fahy K. Why do women continue to smoke in pregnancy? // Women Birth. — 2007. — Vol. 20, N 4. — P. 161–168.
32. Effect of folate deficiency on placental DNA methylation in hyperhomocysteinemic rats / Kim J.M., Hong K., Lee J.H., Chang N. // J. Nutr. Biochem. — 2009. — Vol. 20, N3. — P. 106–172.
33. Effect of smoking on serum concentrations of total homocysteine, folate, vitamin B₁₂, and nitric oxide in pregnancy: a preliminary study / Ozerol E., Ozerol I., Gökdeniz R., Temel I., Akyol O. // Fetal Diagn. Ther. — 2004. — Vol. 19, N 2. — P. 145–148.
34. Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production / Zhang X., Li H., Jin H., Ebin Z. et al. // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2000. — Vol. 279. — P. 671–678.
35. England L., Zhang J. Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review // Front. Biosci. — 2007. — Vol. 1, N 12. — P. 2471–2483.
36. Faraci F.M., Lentz S.R. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction // Stroke. — 2004. — Vol. 35, N 2. — P. 345–347.

37. Folate levels in pregnant women who smoke: an important gene/environment interaction / McDonald S.D., Perkins S.L., Jodouin C.A., Walker M.C. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 187, N 3. — P. 620–625.
38. *Glorimar R., Pereira S.E., Trugo N.M.* Longitudinal change in plasma total homocysteine during pregnancy and postpartum in Brazilian women and its relation with folate status and other factors // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* — 2004. — Vol. 74, N 2. — P. 95–101.
39. Homocysteinaemia during pregnancy and placental disease / De Falco M., Pollio F., Scaramellino M., Pontillo M., Lieto A.D. // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 27, N 3–4. — P. 188–190.
40. Homocysteine is lower in the third trimester supplementation / Holmes V.A., Wallace J.M., Alexander H.D. et al. // *Clin. Chem.* — 2005. — Vol. 51, N 3. — P. 629–634.
41. In pregnant women who smoke, caffeine consumption is associated with an increased level of homocysteine / Carlsen S.M., Jacobsen G., Vatten L., Romundstad P. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2005. — Vol. 84, N 11. — P. 1049–1054.
42. *Kamen B.* Folate and antifolate pharmacology // *Semin. Oncol.* — 1997. — Vol. 24, N 5, suppl. — P. 18–30.
43. *Kim Y.I.* Nutritional epigenetics: impact of folate deficiency on DNA methylation and colon cancer susceptibility // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135, N 11. — P. 2703–2709.
44. *Marszall M., Czarnowski W.* Smoking influence on the level of homocysteine and 5-methyltetrahydrofolic acid in active and non smokers // *Przegl. Lek.* — 2007. — Vol. 64, N 10. — P. 685–688.
45. Maternal smoking causes fetal hypoxia: experimental evidence / Socol M.L. et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1982. — Vol. 142, N 2. — P. 214–218.
46. Methaemoglobinemia among neonates in a neonatal intensive care unit / Hjelt K., Lund J.T., Scherling B. et al. // *Acta Paediatr.* — 1995. — Vol. 84. — P. 365–370.
47. National Birth Defects Prevention Network. Changes in the United States: findings from a multi-state population-based study / Canfield M.A., Collins J.S., Botto L.D. et al. // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* — 2005. — Vol. 73, N 10. — P. 679–689.
48. Neonatal consequences of maternal smoking during pregnancy / Contal M., Masson G., Boyer C., Cazevielle C., Mares P. // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* — 2005. — Vol. 34, N 3. — P. 215–222.
49. Novel risk factors for cardiovascular disease and tobacco smoke / Sobczak A., Szołtysek-Boldys I., Zielińska-Danch W. et al. // *Przegl. Lek.* — 2008. — Vol. 65, N 10. — P. 715–718.
50. *Orlebeke J.F., Knol D.L., Verhulst F.C.* Child behavior problems increased by maternal smoking during pregnancy // *Arch. Environ. Health.* — 1999. — Vol. 54, N 1. — P. 9–15.
51. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: relation to spontaneous abortion / Chatenoud L., Parazzini F., di Cintio E. et al. // *Annals of Epidemiology.* — 1998. — Vol. 8. — P. 520–526.
52. *Patterson D.* Folate metabolism and the risk of Down syndrome // *Downs Syndr. Res. Pract.* — 2008. — Vol. 12, N 2. — P. 93–97.
53. Periconceptional supplementation with folic acid for the primary prevention of congenital malformation / Ronfani L., Marchetti E., Bortolus R. et al. // *Pediatr. Med. Chir.* — 2004. — Vol. 26, N 2. — P. 105–111.
54. Pinealon protects the rat offspring from hyperhomocysteinemia / Arutjunyan A., Kozina L., Stvolinskiy S., Bulygina Y., Mashkina A., Khavinson V. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2012. — Vol. 5, N 2. — P. 179–185.
55. Pre- and postnatal growth in children of women who smoked in pregnancy / Vik T., Jacobsen G., Vatten L., Bakkevig L.S. // *Early Hum. Dev.* — 1996. — Vol. 45. — P. 245–255.
56. Relationship between dietary folate intakes, maternal plasma total homocysteine and B vitamins during pregnancy and fetal growth in Japan / Takimoto H., Mito N., Umegaki K. et al. // *Eur. J. Nutr.* — 2007. — Vol. 46, N 5. — P. 300–306.
57. Serum folate and homocysteine concentrations in women smoking during pregnancy and in umbilical cord blood of newborns / Ambroszkiewicz J., Chelchowska M., Lewandowski L. [et al.] // *Przegl. Lek.* — 2007. — Vol. 64, N 10. — P. 674–678.
58. *Shea A.K., Steiner M.* Cigarette smoking during pregnancy // *Nicotine Tob. Res.* — 2008. — Vol. 10, N 2. — P. 267–278.
59. *Smith A.D., Kim Y.I., Refsum H.* Is folic acid good for everyone? // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 87, N 3. — P. 517–533.
60. Smoking cessation in pregnancy: a review of postpartum relapse prevention strategies / Fang W.L., Goldstein A.O., Butzen A. Y et al. // *J. Am. Board Family Practice.* — 2004. — Vol. 17, N 4. — P. 264–275.
61. Smoking cessation, but not smoking reduction, reduces plasma homocysteine levels / Stein J.H., Bushara M., Bushara K. et al. // *Clin. Cardiol.* — 2002. — Vol. 25. — P. 6–23.
62. *Stocks J., Dezateux C.* The effect of parental smoking on lung function and development during infancy // *Respirology.* — 2003. — Vol. 8. — P. 266–285.
63. *Tonstad S., Urdal P.* Does short-term smoking cessation reduce plasma total homocysteine concentrations? // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2002. — Vol. 62. — P. 84–279.
64. *Ubbink J.B.* The role of vitamins in the pathogenesis and treatment of hyperhomocysteinemia // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 1997. — Vol. 20. — P. 316–325.
65. *Van Wersch J.W., Janssens Y., Zandvoort J.A.* Folic acid, Vitamin B (12), and homocysteine in smoking and non — smoking pregnant women // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2002. — Vol. 103, N 1. — P. 18–21.
66. *Whincup P.H., Cook D.G., Shaper A.G.* Early influences on blood pressure: a study of children aged 5–7 years // *BMJ.* — 1989. — Vol. 299. — P. 587–591.

Статья представлена Е. В. Мозговой,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО ПАМН,
Санкт-Петербург

FOLATE METABOLISM IMPAIRMENT IN SMOKING PREGNANT WOMEN

Semenova T. V., Milyutina Yu. P., Arutyunyan A. V., Arzhanova O. N.

■ **Summary:** Tobacco smoking is one of the pressing issues of public health. Russia ranks among the countries with a very high smoking rate. Smoking frequency among pregnant women in St. Petersburg is about 26.4%, among which 18.9% of the women smoke every day, and the rest 7.5% of them on the occasion. Complications from pregnancy (threatening miscarriage, premature delivery, anaemia) and from labour and delivery (labour abnormalities) in the smoking women occurs at almost twice the rate in those non-smoking, threatening miscarriage and anaemia notably having a more severe clinical picture and being more reluctant to the therapy. Smoking is one of the risk factors of hyperhomocysteinemia, which is in turn a marker of the folate metabolism impairment in the organism. It has been shown that homocysteine plasma level increases in the smoking pregnant

women. Besides, a significant decrease in folate plasma level has been found in the same women. It is a folate deficiency that most of all raises homocysteine level in blood plasma. It has been proved that elevated homocysteine level has a direct toxic effect on the endothelium. Microthrombosis and microcirculation loss result in a series of obstetric complications. In late pregnancy, hyperhomocysteinemia causes chronic fetoplacental insufficiency and chronic intrauterine hypoxia. Therefore, many complications from pregnancy, such as gestosis and fetoplacental insufficiency, are associated with hyperhomocysteinemia, which is most probably caused by the smoking derived folate metabolism impairment. Supplementary folate and vitamin B complex therapy may possibly improve the pregnancy and delivery outcome in the pregnant women with high homocysteine plasma level. This, however, requires supportive clinical trials. Smoking cessation at birth spacing and prevention of hyperhomocysteinemia must be an essential condition for favourable prognosis for pregnancy.

■ **Key words:** pregnancy, smoking, hyperhomocysteinemia.

■ Адреса авторов для переписки

Семенова Татьяна Валерьевна — аспирант I акушерского отделения патологии беременности, врач акушер-гинеколог центра «Сахарный диабет и беременность». ФБГУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** semtan84@yandex.ru.

Милютин Юлиа Павловна — к. б. н., научный сотрудник лаборатории биохимии с КДО. ФБГУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** milyutina1010@mail.ru.

Арутюнян Александр Вартанович — д. б. н., профессор, руководитель лаборатории биохимии с КДО. ФБГУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** arutjunyan@aa3703.spb.edu.

Аржанова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель I акушерского отделения патологии беременности. ФБГУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** Arjanova-Olga@mail.ru.

Semenova Tatyana Valeryevna — postgraduate student, doctor of pregnancy pathology department. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** semtan84@yandex.ru.

Milyutina Yuliya Pavlovna — PhD, research assistant. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** milyutina1010@mail.ru.

Arutyunyan Aleksandr Vartanovich — Dr. Sci., head of department of biochemistry. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** arutjunyan@aa3703.spb.edu.

Arzhanova Olga Nikolayevna — MD, professor, head of pregnancy pathology Department. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** Arjanova-Olga@mail.ru.

ВИТАМИНЫ ДЛЯ БЕРЕМЕННЫХ

АКТИВНЫЕ ФОЛАТЫ СО СТОПРОЦЕНТНЫМ УСВОЕНИЕМ

Цель исследования. Изучить эффективность применения препаратов фолиевой кислоты, в частности метафолина, на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности с целью профилактики врожденных пороков развития и осложнений гестации.

Материал и методы. По ключевым словам «фолиевая кислота», «фолаты», «метафолин», «беременность», «метилтетрагидрофолатредуктаза» нами проведен поиск литературных источников в отечественных и зарубежных БД: elibrary, Medline/PubMed, Embase, CINAHL. Отобрано 23 источника.

Результаты исследования. Одной из основных задач, стоящих перед акушером-гинекологом, является профилактика осложнений беременности и врожденных пороков развития плода. В литературе имеется значительное количество данных, свидетельствующих об эффективности применения фолиевой кислоты. Однако естественные фолаты пищи, а также препараты фолиевой кислоты могут недостаточно усваиваться организмом у женщин с дефектами фолат-превращающих ферментов, распространенность которых достигает 50%.

Заключение. Всем женщинам на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности необходимо принимать фолаты с целью профилактики осложнений беременности и врожденных пороков развития плода. Учитывая высокую распространенность мутаций генов, отвечающих за фолат-превращающие ферменты, в клинической практике рекомендуется использование фолатов, способных усваиваться организмом независимо от генетических вариантов ферментов фолатного цикла.

Ключевые слова: фолиевая кислота, фолаты, метафолин, беременность, метилтетрагидрофолатредуктаза.

E.G. KHILKEVICH, MD, O.I. YAZYKOVA

Academician Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow

VITAMINS FOR PREGNANT, ACTIVE FOLATES WITH 100% ABSORPTION

Study objective. To study the efficacy of folic acid drugs, in particular metafolin, at the stage of pregravid preparation and during pregnancy to prevent congenital malformations and complications of pregnancy.

Material and methods. We conducted a search of the literature sources by the keywords «folic acid», «folates», «metafolin», «pregnancy», «methyltetrahydrofolate» in domestic and foreign databases: elibrary, Medline/PubMed, Embase, CINAHL. 23 sources were selected.

Study results. One of the main challenges that the obstetrician faces is the prevention of pregnancy complications and congenital malformations of the fetus. In the literature there is considerable amount of evidence about the effectiveness of folic acid. However, the natural food folates and folic acid preparations may not be absorbed to a sufficient degree by the body in women with defects in folate-converting enzymes, the incidence rate of which reaches 50%.

Conclusion. All women at the stage of pregravid preparation and during pregnancy should take folates to prevent complications of pregnancy and congenital malformations in the fetus. Given the high prevalence of mutations in genes responsible for folate-converting enzymes, in clinical practice it is recommended to use folates able to be absorbed by the body regardless of genetic variants of the folate cycle enzymes.

Keywords: folic acid, folates, metafolin, pregnancy, methyltetrahydrofolate.

Производные фолиевой кислоты – фолаты получили свое название от латинского «*folio*» – «лист», т. к. были впервые получены из листьев шпината, где витамин В9 содержится в максимальных количествах. Фолаты необходимы для осуществления процессов репликации, репарации, а также эпигенетической регуляции (метилирования) ДНК, что особенно важно для быстрорастущих тканей (кожа, слизистые оболочки, костный мозг), кроме того, для формирования ткани плаценты и новых кровеносных сосудов в матке [1]. Специалисты показали, что фолаты важны для успешной инвазии трофобласта и секреции матриксных металлопротеиназ, что подчеркивает необходимость назначения фолиевой кислоты с целью профилактики осложнений плацентации [2, 3].

В организме фолаты превращаются в их восстановленную форму – тетрагидрофолаты, которые и играют важную роль в различных метаболических процессах. Следует отметить, что полноценный обмен фолатов возможен только при нормальном функционировании ферментов фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), метионинсинтазы и цистатионинсинтазы. Ключевым звеном фолатного цикла является МТГФР, он преобразует все неактивные формы фолатов в биологически активный 5-МТГФ, или метафолин. Однако мутации гена, кодирующего фермент, значительно распространены в популяции, что приводит к снижению активных фолатов и их дефициту среди носителей [4, 5].

Кроме того, при недостатке фолатов нарушается процесс реметилирования гомоцистеина, что приводит к

гипергомоцистеинемии. Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, которая образуется из метионина после его участия в реакциях метилирования. Адекватное содержание гомоцистеина в клетках, в свою очередь, поддерживается за счет его обратного реметилирования до метионина, а в качестве донора метильной группы используется 5-МТГФ. Повышение уровня гомоцистеина в крови способствует развитию дисфункции и повреждению эндотелия сосудов, что приводит к повышению тромбообразования и увеличивает риск тромботических осложнений. Таким образом, повышение уровня гомоцистеина и сопряженная с ним эндотелиальная дисфункция во время беременности является звеном патогенеза нарушения инвазии трофобласта, невынашивания, развития преэклампсии, плацентарной недостаточности и задержки развития плода [6–9]. Кроме того, на данный момент достоверно известно, что низкие концентрации фолиевой кислоты способствуют снижению жизнеспособности и способности к инвазии клеток трофобласта [2].

Имеются данные, что назначение препаратов фолиевой кислоты в преконцептуальный период и во время беременности показано с целью профилактики развития эндогенных психических расстройств у потомства

В своем исследовании отечественные авторы отметили повышение уровня гомоцистеина в плазме крови у пациенток с прогрессирующей беременностью и явлениями начавшегося выкидыша, а также неразвивающейся беременностью по сравнению с группой контроля с физиологическим течением беременности. Мутация же в гене МТГФР определялась у 50 и 60% пациенток соответственно в сравнении с 10% в группе контроля [8].

Другие авторы, в исследование которых было включено 172 206 участниц, показали значительное снижение частоты преждевременных родов у женщин, принимавших фолиевую кислоту в период прегравидарной подготовки и в I триместре беременности [10].

Кроме того, исследователи оценивали исходы циклов вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от концентрации фолатов и витамина B12 в плазме крови. У женщин с концентрациями выше медианы (фолаты плазмы – 20,5 нг/мл; витамин B12 – 534,7 пг/мл) полученных значений в 1,92 раза повышалась вероятность живорождения в сравнении с женщинами с меньшими значениями. Следует отметить, что женщины с наивысшими значениями концентраций указанных витаминов в плазме крови значительно реже теряли беременность после имплантации в сравнении с женщинами с самыми низкими концентрациями (18 в сравнении с 45%; $p = 0,05$) [11].

Имеются данные, что назначение препаратов фолиевой кислоты в преконцептуальный период и во время беременности также показано с целью профилактики развития эндогенных психических расстройств у потомства [12].

Особое внимание в последнее время уделяется изучению факторов риска развития такого серьезного осложнения беременности, как преэклампсия, в частности фолат-дефициту. Так, в исследовании, включившем 7 669 участниц, показано снижение частоты развития преэклампсии у женщин, принимавших фолаты с начала II триместра беременности в сравнении с женщинами, не принимавшими препараты фолиевой кислоты до и во время беременности (3,14 и 4,21% соответственно). Авторы подчеркивают, что наиболее значимые отличия отмечены для женщин с повышенным риском развития ПЭ [13]. Другие авторы в своем исследовании ($n = 3\ 647$) показали снижение риска развития преэклампсии на 40% у беременных, которые начали прием фолиевой кислоты за 1 месяц до начала гестации [14].

Не менее важным вопросом, изучаемым широко в литературных источниках, является прием препаратов фолиевой кислоты с целью профилактики врожденных пороков развития плода. Исследователи по всему миру заключают, что прием фолиевой кислоты на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности значительно снижает частоту врожденных дефектов нервной трубки у плода, в частности анэнцефалии, энцефалоцеле и spina bifida [5, 15–19]. По данным A.E. Czeizel et al., риск развития сочетанных пороков сердца у новорожденных значительно снижается на фоне приема их матерью высоких доз фолиевой кислоты в критические периоды развития сердечно-сосудистой системы (3–6 мг/сут) [20].

Не менее интересные данные представлены авторами из Пакистана Yasir B. Nisar и Michael J. Dibley. Исследователями показано снижение неонатальной и детской смертности на 35 и 33% соответственно среди живорожденных детей, чьи матери начали прием препаратов железа и фолиевой кислоты в первые 4 месяца гестации. Исследование включало 8 512 живорожденных [21].

Следует отметить, что вопрос безопасности применения фолиевой кислоты активно изучается в литературе. Так, результаты исследований Caroline M. Taylor et al. ($n = 2\ 928$) свидетельствуют о том, что прием фолатов в дозе 5 мг/сут не увеличивает риск смертности от рака груди или других онкологических и кардиоваскулярных заболеваний [22]. Jan Helge Seglem Mortensen et al. также в своем исследовании, включавшем 429 004 случая, показали отсутствие повышения риска развития онкологических заболеваний у матерей, принимавших фолиевую кислоту в течение всего периода гестации в последующие 7 лет [23].

Суточная физиологическая потребность фолатов для беременной женщины в первой половине гестации составляет 400 мкг, а с 20-й недели беременности – 600 мкг

Учитывая данные вышеупомянутых исследований, можно сделать вывод о том, что профилактический прием фолиевой кислоты является неотъемлемым мероприяти-

ем на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности. Так, согласно стандартам, изложенным в документе «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08», суточная физиологическая потребность фолатов для беременной женщины в первой половине гестации составляет 400 мкг, а с 20-й недели беременности – 600 мкг.

Повышать уровень фолиевой кислоты возможно несколькими способами: увеличить потребление продуктов, богатых фолатами (шпинат и печень), или продуктов, обогащенных естественными фолатами (фортификация продуктов в США, Канаде, Чили), использовать препараты, содержащие фолиевую кислоту. Однако следует учитывать, что естественные фолаты пищи, а также препараты фолиевой кислоты могут недостаточно усваиваться организмом у женщин с дефектами фолат-превращающих ферментов. Это означает, что на акушеро-гинекологов ложится ответственность за эффективное проведение профилактики врожденных пороков развития плода и осложнений гестации препаратами фолиевой кислоты независимо от степени их усвоения у беременных женщин.

В настоящее время на российском рынке представлен комплекс витаминов и минералов, содержащий 400 мкг фолиевой кислоты и метафолина, что соответствует российским стандартам. Метафолин является активной формой фолатов со 100%-ным усвоением. В отличие от фолиевой кислоты метафолин не нуждается в метаболизации для того, чтобы стать биологически активным. Метафолин используется организмом независимо от генетических вариантов фолат-превращающих ферментов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая вышесказанное, всем женщинам на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности необходимо принимать фолаты с целью профилактики осложнений беременности и врожденных пороков развития плода. Учитывая высокую распространенность мутаций генов, отвечающих за фолат-превращающие ферменты, следует назначать такие фолаты, которые полностью усваиваются в любом организме, а именно метафолин. Одним из таких препаратов, содержащих метафолин, является витаминно-минеральный комплекс Фемибон, который специально разработан для женщин с момента планирования беременности и до конца периода лактации.



ЛИТЕРАТУРА

1. Альбертс Б., Брэй В. Молекулярная биология клетки. М., 2008.
2. Ahmed T, Fellus I, Gaudet J, Macfarlane AJ, Fontaine-Bisson B and Bainbridge SA. Effect of folic acid on human trophoblast health and function in vitro. *Placenta*, 2016, 37: 7-15.
3. Williams PJ, Bulmer JN, Innes BA and Broughton Pipkin F. Possible Roles for Folic Acid in the Regulation of Trophoblast Invasion and Placental Development in Normal Early Human Pregnancy. *Biol. Reprod.*, 2011, 84: 1148-1153.
4. Authors A, Plumtree L, Masih SP, Ly A, Aufreiter S, Sohn K, Croxford R and Andrea Y. High concentrations of folate and unmetabolized folic acid in a cohort of pregnant Canadian women and umbilical cord blood. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2015: 848-857.
5. Lu X, Wu J and Bao Y. Polymorphisms in MTHFD1 Gene and Susceptibility to Neural Tube Defects: A Case-Control Study in a Chinese Han Population with Relatively Low Folate Levels. *Med. Sci. Monit.*, 2015, 21: 2630-2637.
6. Eskes TKAB. Clotting disorders and placental abruption: homocysteine – a new risk factor. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2001, 95(2): 206-212.
7. Singh MD, Thomas P, Owens J, Hague W, Fenech M. Potential role of folate in pre-eclampsia. *Nutr. Rev.*, 2015, 73(10): 694-722.
8. Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Джобова Э.М., Аминтаева Л.А., Алиева Д.Н., Дзейгова Э.А., Артизанова Д.П., Чапельникова Т.А. Гипергомоцистеинемия и фолиевая кислота при невынашивании беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2007, 5: 8-11.
9. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В., Рудаков Н.В. Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации. *ПМЖ*, 2014, 1: 27-34.
10. Wang Y, Cao Z, Peng Z, Xin X, Zhang Y, Yang Y, He Y, Xu J, Ma X. Folic acid supplementation, preconception body mass index, and preterm delivery: findings from the preconception cohort data in a Chinese rural population. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15(9): 336.
11. Gaskins AJ, Chiu Y, Williams PL, Ford JB, Toth TL, Hauser R, Chavarro JE and EARTH Study Team. Association between serum folate and vitamin B-12 and outcomes of assisted reproductive technologies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2015, 102(1): 943-50.
12. Жилыева Т.В. Нарушения обмена фолатов в свете дизонтогенетической гипотезы этиологии шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия*, 2012, 22(1): 88-94.
13. Wen SW, Guo Y, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, Perkins SL, Walker MC. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia-A cohort study. *PLoS One*, 2016, 11(2): 1-11.
14. Martinussen MP, Bracken MB, Triche EW, Jacobsen GW, Risnes KR. Folic acid supplementation in early pregnancy and the risk of preeclampsia, small for gestational age offspring and preterm delivery. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2015, 195: 94-99.
15. Lu Q-B, Wang Z-P, Gao L-J, Gong R, Sun X-H, Wang M, Zhao Z-T. Nausea and Vomiting in Early Pregnancy and the Risk of Neural Tube Defects: a Case-Control Study. *Sci. Rep.*, 2015, 5: 7674.
16. Gong R, Wang Z-P, Wang M, Gao L-J, Zhao Z-T. Effects of folic acid supplementation during different pregnancy periods and relationship with the other primary prevention measures to neural tube defects. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.*, 2016, 7058(April): 1-8.
17. Nasri K, Ben Fradj MK, Touati A, Aloui M, Ben Jemaa N, Masmoudi A, Elmay MV, Omar S, Feki M, Kaabechi N, Marrakchi R, Gaigi SS. Association of maternal homocysteine and vitamins status with the risk of neural tube defects in Tunisia: A case-control study. *Birth Defects Res. Part A - Clin. Mol. Teratol.*, 2015, 103(12): 1011-1020.
18. Atta CAM, Fiest KM, Frolkis AD, Jette N, Pringsheim T, St Germaine-Smith C, Rajapakse T, Kaplan GG, Metcalfe A. Global birth prevalence of spina bifida by folic acid fortification status: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Public Health*, 2016, 106(1): 24-34.
19. Chitayat D, Matsui D, Amitai Y, Kennedy D, Vohra S, Rieder M, Koren G. Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update. *J. Clin. Pharmacol.*, 2016, 56(2): 170-175.
20. Czeizel AE, Vereczkey A, Szabo I. Folic acid in pregnant women associated with reduced prevalence of severe congenital heart defects in their children: A national population-based case-control study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2015, 193: 34-39.
21. Nisar YB, Dibley MJ. Iron/folic acid supplementation during pregnancy prevents neonatal and under-five mortality in Pakistan: Propensity score matched sample from two Pakistan Demographic and Health Surveys. *Glob. Health Action*, 2016, 9(1): 1-15.
22. Taylor CM, Atkinson C, Penfold C, Bhattacharya S, Campbell D, Davey Smith G, Leary S, Ness A. Folic acid in pregnancy and mortality from cancer and cardiovascular disease: further follow-up of the Aberdeen folic acid supplementation trial. *J. Epidemiol. Community Health*, 2015, 69(8): 789-94.
23. Mortensen JHS, Øyen N, Fomina T, Melbye M, Tretli S, Vollset SE, Bjørge T. Supplemental folic acid in pregnancy and maternal cancer risk. *Cancer Epidemiol.*, 2015, 39(6): 805-811.

Беременность и полиморфизмы генов фолатного цикла: какую дозу и форму фолатов выбрать?

Н. А. Курмачёва¹, Е. В. Верижникова², О. М. Харитоновна¹

¹ Саратовский областной центр охраны здоровья семьи и репродукции

² Филиал Медицинского университета «Реавиз», г. Саратов

Цель исследования: сравнительный анализ течения беременности и перинатальных исходов срочных родов у женщин с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием в анамнезе в зависимости от варианта коррекции фолатного дефицита.

Дизайн: ретроспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинской документации 114 пациенток (формы № 025/у, 111/у, 113/у) с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием в анамнезе: в первой группе 54 женщины на этапе прекоцепции и до 28-й недели беременности стереотипно назначали фолиевую кислоту (ФК) в дозе 5,8 мг/сут в виде комбинации монопрепарата или комплекса витаминов группы В и витаминно-минеральных комплексов; во второй группе 60 пациенток до зачатия и в течение всей беременности получали витаминно-минеральный комплекс, содержащий 208 мкг метафолина и 200 мкг ФК, а также другие витамины группы В (В₁, В₂, В₃, В₆ и В₁₂). Сравнивали уровни гомоцистеина, показатели коагулограммы, течение беременности и родов, состояние новорожденных.

Результаты. У пациенток второй группы по сравнению с первой группой были статистически значимо ниже уровни гомоцистеина, фибриногена, маркеров тромбинемии, а также частота ряда акушерских и перинатальных осложнений (в 1,5–3,9 раза, $p < 0,05$).

Заключение. Использование витаминно-минерального комплекса, содержащего активную форму фолатов (метафолин), позволяет улучшить течение беременности и перинатальные исходы срочных родов у женщин с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием в анамнезе.

Ключевые слова: беременность, невынашивание беременности, полиморфизмы генов фолатного цикла, гипергомоцистеинемия, метафолин, фолиевая кислота.

Pregnancy and Polymorphisms in Folate-Cycle Genes: What Dose and Formulation of Folates to Choose?

N. A. Kurmacheva¹, E. V. Verizhnikova², O. M. Kharitonova¹

¹ Saratov Regional Center for Family Health Protection and Reproduction

² Affiliate of the Reaviz Medical University, Saratov

Study Objectives: To compare the course of pregnancy and perinatal outcomes of term delivery in women with polymorphisms in the folate-cycle genes and a history of miscarriage, depending on what strategy was chosen to correct folate deficiency.

Study Design: This was a retrospective, comparative study.

Materials and Methods: We analyzed medical records of 114 patients (Medical Forms No. 025/y, 111/y and 113/y) with polymorphisms in the folate-cycle genes and a history of miscarriage. In Group I, 54 women received conventional treatment with folic acid (FA) (5.8 mg/day) before conception and until week 28 of pregnancy as a combination of a single supplement or a vitamin B complex with vitamin-mineral combination supplements. In Group II, 60 patients received a vitamin-mineral-combination supplement, containing 208 µg of metafolin and 200 µg of FA, and other B vitamins (B₁, B₂, B₃, B₆ and B₁₂) before conception and throughout pregnancy. Also, we compared the levels of homocysteine, blood-coagulation parameters, the course of pregnancy and delivery, and the health state of newborns.

Study Results: Compared to patients in Group I, patients in Group II had significantly lower levels of homocysteine, fibrinogen and the markers of abnormally increased blood levels of thrombin. In the second group, the rates of some obstetrical and perinatal complications were also lower (1.5–3.9-fold, $p < 0.05$) than in the first group.

Conclusion: In women with polymorphisms in the folate-cycle genes and a history of miscarriage, the use of vitamin-mineral-combination supplements, containing an active form of folates (metafolin), improves the course of pregnancy and perinatal outcomes of term delivery.

Keywords: pregnancy, miscarriage, polymorphisms in the folate-cycle genes, hyperhomocysteinemia, metafolin, folic acid.

В течение ряда лет в России, как и во всем мире, активно изучается взаимосвязь между низким потреблением фолатов с пищей, гипергомоцистеинемией у беременных женщин и риском возникновения акушерских и перинатальных осложнений [1, 2, 13, 16, 17, 23, 24]. Для снижения риска аномалий развития плода и осложнений гестации таким женщинам рекомендован профилактический прием препаратов фолиевой кислоты (ФК) [19].

Особый интерес представляет вопрос о причастности полиморфизмов генов фолатного обмена, дефицита фолатов и обусловленной им гипергомоцистеинемии к невынашиванию беременности, фетоплацентарной недостаточности

(ФПН), преэклампсии, преждевременным родам, задержке роста плода и формированию врожденных пороков [2, 11, 12, 22]. В России каждая вторая женщина является носителем мутаций гена, кодирующего фермент 5-метилтетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), что затрудняет образование активного фолата — метафолина, или [6S]-5-метилтетрагидрофолата (5-МТГФ) [1]. В США популяционная распространенность гетерозиготной формы полиморфизма гена фермента MTHFR достигает 60%, а носителями гомозиготной формы этих генетических вариаций являются около 25% определенных групп населения [15, 20]. В результате генетического полиморфизма функция фермента MTHFR

Верижникова Евгения Витальевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фармации и фармакологии Филиала ЧУОО ВО «СМУ "Реавиз"». 410004, г. Саратов, Дегтярная пл., д. 1а. E-mail: ever@mail.ru

Курмачёва Наталия Александровна — д. м. н., заведующая отделением профилактики заболеваний репродуктивной системы ГУЗ «СОЦОЗСиР». 410056, г. Саратов, ул. Вавилова, д. 13. E-mail: kurtna@mail.ru

Харитоновна Ольга Михайловна — заведующая отделением репродукции ГУЗ «СОЦОЗСиР». 410056, г. Саратов, ул. Вавилова, д. 13. E-mail: sar.cpsir@mail.ru

снижается на 70% при гомозиготной и примерно на 35% при гетерозиготной форме [15].

К основным генам фолатного цикла относятся также гены метионинредуктазы (MTR) и метионинсинтазаредуктазы (MTRR). Полиморфизмы генов *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *MTRR-66A>G* повышают риски гипергомоцистеинемии и ассоциированы с различными осложнениями беременности.

Для профилактики и коррекции гипергомоцистеинемии, обусловленной дефектами генов фолатного цикла, до настоящего времени применяют достаточно высокие дозировки (3–5 мг) препаратов синтетической ФК, что сопровождается нормализацией уровня гомоцистеина в крови женщин и снижением риска ряда акушерских осложнений [4, 7]. Однако в литературе последних лет появляется все больше данных о том, что прием фолатов в дозах, превышающих физиологические, может обусловить неблагоприятное действие неметаболизированной синтетической ФК в виде маскировки V_{12} -дефицитной анемии, высокого риска онкологических заболеваний, депрессии, когнитивных нарушений [2, 15].

Избыточное потребление синтетических фолатов при беременности также ассоциировано с неблагоприятными последствиями для плода. С ним связывают нарушение когнитивных способностей и зрения у новорожденного, риски ожирения в более старшем возрасте [2]. Избыточный прием синтетической ФК в составе высокодозовых препаратов (более 1 мг в таблетке) подавляет физиологический метаболизм фолатов и тормозит превращение ФК в биологически активные производные — тетрагидрофолаты — вследствие ингибирования внутриклеточного транспорта фолатов и их последующих биотрансформаций [3].

Таким образом, актуальными для современного акушерства являются не только проблемы восполнения дефицита микронутриентов, но и способы предотвращения их избыточного потребления в гестационном периоде. Медицинская общественность России в настоящее время широко обсуждает агрессивную «профилактическую и лечебную» фармакологическую полипрагмазию при беременности, которая особенно часто наблюдается в группах женщин с высоким риском акушерских и перинатальных осложнений начиная с прегравидарного этапа [8].

Снизить возможные риски избытка потребления фолатов беременными может прием добавки 5-МТГФ. Метафолин является легкоусвояемой биологически активной формой фолатов и всасывается в кровь без участия ферментативных систем кишечника, что позволяет обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях независимо от активности ферментных систем. Для утилизации данной формы фолатов в организме не требуется дополнительных этапов метаболизма. Метафолин непосредственно захватывается клетками и используется в обменных процессах — репликации ДНК и цикла метилирования [3, 10, 15]. Результаты исследования уровня фолатов в эритроцитах крови у здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста и у женщин с полиморфизмом гена *MTHFR* продемонстрировали более высокую эффективность биологически активной формы 5-МТГФ по сравнению с эквивалентной дозой ФК в отношении создаваемого уровня фолатов [18, 20, 21].

Физиологическая потребность в фолатах у взрослых, официально утвержденная в РФ с 2008 г., составляет 400 мкг/сут, верхний допустимый уровень потребления — 1000 мкг/сут. Потребность во второй половине беременности увеличивается на 200 мкг (до 600 мкг/сут), а у кормящих матерей — на 100 мкг, т. е. до 500 мкг/сут [6].

При выборе препаратов ФК для прегравидарной подготовки, беременной и кормящей женщины важно учитывать не только дозы, длительность приема, но и форму фолатов, входящих в их состав, а также инструкцию к препарату. Для профилактики врожденных пороков развития плода большинству женщин рекомендован прием фолатов в физиологических дозировках, предпочтительно в составе поливитаминов, за 4–12 недель до зачатия и в I триместре гестации [18, 19]. По данным многолетних рандомизированных исследований, проведенных в Венгрии среди большой когорты женщин репродуктивного возраста и беременных, поливитамины, содержащие 0,8 мг ФК, более эффективны для профилактики дефектов нервной трубки (ДНТ) плода, чем высокие дозы монопрепарата ФК. Доказано также, что синергидный эффект витаминов группы В (ФК, V_2 , V_6 и V_{12}) повышает профилактическую эффективность витаминно-минерального комплекса [11].

Важность длительного дозозависимого приема препаратов ФК до и после зачатия для значительного снижения риска спонтанных преждевременных родов продемонстрирована в крупном исследовании, проведенном в США и охватившем около 35 тыс. женщин (ОР = 0,22, $p = 0,004$ для родов на 20–28-й неделе и ОР = 0,45, $p = 0,01$ для родов на 28–32-й неделе). Самый низкий риск был достигнут у женщин, принимавших добавки ФК более года до зачатия [14].

В 2015 г. опубликованы обновленные данные группы экспертов из Канады по использованию препаратов ФК в комплексе с витаминами/микроэлементами или без них для предотвращения ДНТ и других фолатзависимых врожденных аномалий плода в прекоцепции и в период беременности. Женщинам с низким риском ДНТ и других фолатзависимых врожденных аномалий плода рекомендован прием поливитаминов, содержащих 0,4 мг ФК, по крайней мере за 2–3 месяца до зачатия, в течение всей беременности и 4–6 недель после родов или до окончания кормления грудью. Женщинам с умеренным риском ДНТ и других фолатзависимых врожденных аномалий плода следует принимать поливитамины, содержащие 1,0 мг ФК, за 3 месяца до зачатия и до 12 недель гестации. С 12 недель и до конца беременности, а также в течение 4–6 недель после родов или до окончания кормления грудью им рекомендован прием поливитаминов, содержащих 0,4–1,0 мг ФК. И только женщинам с повышенным или высоким риском ДНТ плода (у которых один или более плодов уже имели ДНТ) рекомендуется принимать 4,0 мг ФК по крайней мере за 3 месяца до зачатия и до 12 недель гестации. С 12 недель и до конца беременности, а также в течение 4–6 недель после родов или до окончания кормления грудью они должны принимать поливитамины, содержащие 0,4–1,0 мг ФК [25].

Следует особо отметить, что с позиций клинической фармакологии для компенсации и профилактики дефицита фолатов на популяционном уровне следует использовать физиологические дозы ФК в диапазоне от 400 до 800 мкг/сут, тогда как дозы 1000 мкг/сут и выше не могут быть рекомендованы без консультации врача [2].

С учетом высокого популяционного показателя распространенности полиморфизмов генов *MTHFR* и проблем, связанных с пониженной активностью этого фермента, последние исследования, посвященные профилактике патологий, обусловленных дефицитом фолатов, стали в большей степени фокусироваться на добавке метафолина, чем на дополнительном назначении традиционных лекарственных форм ФК [15, 18]. В России также появились сведения о том, что при

полиморфизме гена MTHFR предпочтителен прием метафолина за 4–8 недель до зачатия, в течение всей беременности и 3–6 месяцев после родов, когда риск тромбофилических осложнений особенно высок.

Биологически активная форма ФК метафолин содержится в препарате Фемибион Наталкер I, предназначенном для прегравидарной подготовки и приема в I триместре беременности. В состав препарата входят две формы фолатов: 200 мкг ФК и 208 мкг метафолина (суммарная доза эквивалентна 400 мкг ФК). Он включает также другие витамины группы В (V_1 , V_2 , V_3 , V_5 и V_{12}), витамины С, Е, РР и йод в физиологических дозировках. Фемибион Наталкер II дополнительно содержит рекомендуемое беременным количество докозагексаеновой кислоты (ДГК) — 200 мг [3, 10] и согласно инструкции к препарату предназначен для приема с 13-й недели гестации до конца периода лактации.

Безусловный интерес для акушерства представляют результаты многоцентровых исследований, подтверждающие эффективность применения омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ω 3-ПНЖК), особенно ДГК, в схемах лечения и профилактики привычного невынашивания и преждевременных родов, тромбофилических нарушений, ФПН, задержки внутриутробного роста плода. Важным является тот факт, что ω 3-ПНЖК (ДГК) выступают в роли синергентов метафолина при гипергомоцистеинемии [3, 10].

В отечественной литературе последних лет появились единичные публикации, обобщающие клинический опыт использования препарата Фемибион Наталкер. Авторами показана эффективность комбинации 200 мкг ФК, 208 мкг метафолина и 200 мг ДГК в составе данного витаминно-минерального комплекса для профилактики аномалий развития плода, предотвращения и коррекции первичной плацентарной недостаточности [5, 9]. Поэтому исследования, посвященные оценке эффективности различных препаратов и дозировок ФК на этапе прегравидарной подготовки, у беременных и кормящих матерей, особенно в группах высокого акушерского и перинатального риска, представляют большой практический интерес.

Целью данного исследования стал сравнительный анализ течения беременности и перинатальных исходов срочных родов у женщин с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием в анамнезе в зависимости от варианта коррекции фолатного дефицита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При ретроспективном анализе медицинской документации (формы № 025/у, 111/у, 113/у) женщин с невынашиванием беременности в анамнезе, родивших доношенных детей в 2013–2014 гг., оказалось, что при наличии полиморфизмов генов фолатного цикла врачи ряда женских консультаций г. Саратова стереотипно назначали пациенткам (1-я группа, $n = 54$) с прегравидарного этапа и до 28 недель беременности монопрепарат или комплекс витаминов группы В, содержащий 5 мг ФК, а также дополнительно 0,8 мг ФК в составе витаминно-минеральных комплексов (всего 5,8 мг ФК в сутки). Для сравнения мы проанализировали течение беременности и перинатальные исходы срочных родов у аналогичных пациенток (2-я группа, $n = 60$), наблюдавшихся в ГУЗ «Саратовский областной центр охраны здоровья семьи и репродукции» (СОЦОЗСиР). Эти женщины до зачатия и в течение всей беременности получали 208 мкг метафолина и 200 мкг ФК в составе витаминно-минерального комплекса Фемибион Наталкер. Таким образом,

две группы женщин были сформированы и стратифицированы в зависимости от видов и дозировок препаратов ФК, которые они получали в прегравидарной и во время беременности.

Всего в исследование включили 114 женщин с полиморфизмами генов *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *MTRR-66A>G*, выявленными методом ПЦР с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови (амплификатор «ДТ prime 5» и комплект реагентов «Генетика метаболизма фолатов» производства ООО «НПО ДНК-Технология», РФ). У подавляющего большинства пациенток имел место полиморфизм гена *MTHFR-677C>T* (гомозиготная форма — у 23,7%, гетерозиготная — у 57,9%), у остальных 18,4% были выявлены иные полиморфизмы генов фолатного цикла.

Критерием исключения из исследования стало наличие других генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском тромбофилии, ожирения, а также хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии.

В качестве биохимических показателей эффективности использовавшихся препаратов и суточных доз ФК были выбраны уровни гомоцистеина и показатели скрининговой коагулограммы в плазме крови: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), уровни фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), — поскольку их мониторировали у всех пациенток до планирования очередной беременности и в гестационном периоде.

Уровень гомоцистеина определяли на приборе Im-mulite-1000 (США) с использованием реактивов компании Siemens (США), показатели коагулограммы — на аппарате ACL-200 (IL, США) с использованием реактивов компании Helena Biosciences Europe (АЧТВ, ПВ, фибриноген) и набора реагентов «РФМК-тест» производства НПО «Ренам» (РФ). В исследование были включены только те пациентки, которым биохимические исследования крови и ПЦР-диагностику генетических полиморфизмов проводили в клинико-диагностической лаборатории ГУЗ СОЦОЗСиР (главный врач — к. м. н. Н. П. Смирнова).

Клиническую эффективность использованных в данном исследовании методов профилактики дефицита ФК оценивали путем анализа показателей, характеризующих особенности течения беременности, родов и состояние здоровья новорожденных (в период нахождения в роддоме) у женщин сравниваемых групп.

Статистическую обработку фактического материала выполняли с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0 StatSoft. С учетом ограниченной выборки пациенток использовали методы непараметрической статистики. Для непрерывных независимых данных применяли U-критерий Манна — Уитни, для дихотомических независимых показателей — критерий χ^2 с поправкой Йетса. Данные в тексте и таблицах для признаков, принимающих непрерывные значения, представлены в виде Me [25; 75], где Me — медиана, [25; 75] — интерквартильный размах. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки обеих групп не различались по средним показателям возраста, ИМТ в прегестационном периоде, числу предшествовавших невыношенных беременностей, сроку родов и частоте хронических заболеваний (табл. 1).

На прегравидарном этапе у женщин сравниваемых групп уровни гомоцистеина в плазме крови были в пределах нормы и без статистически значимых различий. Во всех триместрах беременности его концентрации у женщин 1-й группы оказались достоверно выше, чем у пациенток 2-й группы (табл. 2). Настораживает тот факт, что медианы уровня гомоцистеина у пациенток, длительно получавших 5,8 мг синтетической ФК, практически не изменились по сравнению с прегестационным значением (6,9 мкмоль/л) и нарастали от I (6,85 мкмоль/л) ко II (7,65 мкмоль/л) и III (7,73 мкмоль/л) триместрам беременности. По данным одного из зарубежных исследований, практически такой же уровень гомоцистеина в крови (7,9 [1,7–28,2] мкмоль/л) был получен у беременных женщин с преэклампсией, он существенно превышал концентрации в нормотензивной группе беременных (5,9 [1,8–14,6] мкмоль/л) [20].

Во 2-й группе беременных, получавших Фемибон Наталкер, напротив, уровень гомоцистеина снижался по сравнению с прегравидарным этапом (7,8 мкмоль/л) в течение всего гестационного периода (с 5,3 мкмоль/л в I триместре до 3,7 мкмоль/л в III триместре). Существенно более низкие значения гомоцистеина у этих женщин можно объяснить длительным приемом метафолина, что позволило обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях независимо от активности ферментных систем. Уровни гомоцистеина у пациенток 2-й группы были сопоставимы с целевыми значениями для женщин с физиологически протекающей беременностью: 5,6 мкмоль/л в I триместре; 4,3 мкмоль/л — во II и 3,3 мкмоль/л — в III триместре.

Установлено, что у женщин 1-й группы в течение всей беременности достоверно более высокими были концентрации фибриногена, РФМК в крови, а также имело место статистически значимое укорочение хронометрических показателей коагулограммы (АЧТВ, ПВ), что является свидетельством нарушений в системе гемостаза и указывает на склонность к гиперкоагуляции (табл. 3). Эти изменения гемостазиограммы могли быть обусловлены дефектом фолатного обмена на фоне чрезмерного потребления с фармпрепаратами синтетической ФК, ингибирующей транспорт эндогенных фолатов, более востребованных для нужд организма [2].

При анализе клинических исходов у женщин сравниваемых групп не было получено значимых различий в частоте таких гестационных осложнений, как угроза прерывания беременности, анемия беременных, что можно объяснить наличием у подавляющего большинства из них нескольких хронических соматических и гинекологических заболеваний. Рвоту беременных регистрировали нечасто, она имела относительно легкое и кратковременное течение, возможно, благодаря приему женщинами обеих групп комплексов витаминов группы В. Более трети пациенток были родоразрешены оперативным путем, большинство из них направляли на плановое кесарево сечение на сроке около 38 недель гестации.

Важным является тот факт, что во 2-й группе в 2,5 раза ниже оказалась частота преэклампсии, в 3,9 раза — ФПН, в 2,7 раза — хронической гипоксии плода, в 1,5 раза — осложнений во время родов, в 2,1 раза — нарушений ран-

Характеристика беременных женщин сравниваемых групп

Показатели	1-я группа (n = 54)	2-я группа (n = 60)
Возраст, лет	29,5 [27,0; 31,0]	30,0 [28,5; 33,5]
Число предшествовавших невыношенных беременностей	2,0 [2,0; 3,0]	2,5 [2,0; 3,5]
Индекс массы тела до беременности, кг/м ²	21,6 [20,8; 24,8]	21,0 [19,5; 24,1]
Срок родов, нед.	39,0 [38,0; 40,0]	39,0 [38,0; 40,0]
Хроническая экстрагенитальная патология, %	83,3	85,0
Хронические гинекологические заболевания, %	81,5	78,3



Уровни гомоцистеина у обследованных женщин на фоне приема различных форм и доз препаратов фолиевой кислоты, мкмоль/л

Период	1-я группа (n = 54)	2-я группа (n = 60)	P (U-критерий Манна — Уитни)
До беременности и начала приема препаратов фолиевой кислоты	6,90 [5,8; 8,3]	7,80 [7,2; 8,9]	0,055
I триместр гестации	6,85 [5,2; 7,6]	5,30 [4,6; 6,1]	0,000004
II триместр гестации	7,65 [6,9; 9,2]	4,50 [3,7; 4,9]	10 ⁻⁶
III триместр гестации	7,73 [6,8; 9,3]	3,70 [3,4; 4,4]	10 ⁻⁶

ней неонатальной адаптации, в 2,1 раза — заболеваний и патологических состояний у детей в раннем неонатальном периоде (для всех показателей $p < 0,05$) (табл. 4). Новорожденные от матерей сравниваемых групп не различались по массо-ростовым показателям ($p > 0,1$). Доля детей от матерей 2-й группы с лучшими показателями по шкале Апгар (8–10 баллов) была статистически значимо выше, чем среди новорожденных от женщин 1-й группы (табл. 5).

Учитывая данные литературы, можно предположить, что существенно лучшие показатели течения беременности, родов, а также состояния здоровья новорожденных у паци-

енток 2-й группы были обусловлены не только длительным приемом метафолина, но и дополнительными положительными эффектами потребления оптимального количества ДГК в составе препарата Фемибион Наталкер II со второго триместра гестации [3, 5, 10]. Однако эти предположения требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием беременности в анамнезе, которые с прегравидарного этапа и в течение всей беременности получали

3

Показатели коагулограммы у обследованных женщин на фоне приема различных форм и доз препаратов фолиевой кислоты

Показатели	1-я группа			2-я группа			P
	I триместр	II триместр	III триместр	I триместр	II триместр	III триместр	
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	28,4 [27,6; 29,8]	29,3 [28,0; 30,9]	29,8 [28,5; 30,8]	29,9 [27,9; 32,8]	31,4 [27,6; 33,9]	30,7 [29,3; 33,2]	$p_I = 0,0099$ $p_{II} = 0,0039$ $p_{III} = 0,024$
Протромбиновое время, с	11,8 [11,5; 12,3]	11,6 [11,2; 12,4]	12,0 [11,8; 12,3]	11,7 [11,4; 12,2]	12,1 [11,4; 12,8]	12,4 [11,6; 12,9]	$p_I = 0,27$ $p_{II} = 0,00098$ $p_{III} = 0,25$
Фибриноген, г/л	4,3 [4,0; 6,4]	5,4 [4,9; 6,5]	6,7 [5,9; 7,5]	4,2 [3,3; 4,8]	4,5 [3,9; 5,4]	4,5 [3,5; 4,9]	$p_I = 0,021$ $p_{II} = 0,021$ $p_{III} = 10^{-6}$
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг%	4,5 [0; 8,0]	7,0 [5,0; 8,0]	8,0 [7,0; 9,0]	1,6 [0; 4,5]	2,1 [0; 5,0]	2,2 [0; 5,0]	$p_I = 0,00062$ $p_{II} = 10^{-6}$ $p_{III} = 10^{-6}$

4

Частота осложнений беременности и родов, нарушений у новорожденных в сравниваемых группах, %

Показатели	1-я группа	2-я группа	P
Рвота беременных	16,7	13,3	0,6188
Презклампсия	29,6	11,7	0,0187
Анемия беременных	55,6	55,0	0,9525
Угроза прерывания беременности	88,9	80,0	0,1937
Фетоплацентарная недостаточность	38,9	10,0	0,0003
Хроническая гипоксия плода	66,7	25,0	0,00001
Аномалии родовой деятельности	72,2	48,3	0,0107
Кесарево сечение	33,3	36,7	0,7103
Нарушения ранней неонатальной адаптации	55,6	26,7	0,0022
Заболевания и патологические состояния детей в раннем неонатальном периоде	38,9	18,3	0,0163

5

Показатели по шкале Апгар у новорожденных от матерей из сравниваемых групп

Баллы	Количество детей, %		P
	1-я группа	2-я группа	
8–10	66,7	85,0	0,0234
7–8	18,5	8,3	0,1110
Менее 7	14,8	6,7	0,1597

физиологические дозы двух форм фолатов (208 мкг метафолина и 200 мкг фолиевой кислоты (ФК) в составе витаминно-минерального комплекса Фемибион Наталкер), были статистически значимо ниже уровня гомоцистеина, фибриногена, маркеров тромбинемии (растворимых фибрин-мономерных комплексов) в крови, частота ряда акушерских и перинатальных осложнений (в 1,5–3,9 раза) по сравнению с аналогичными показателями в группе женщин, принимавших

комбинацию фармпрепаратов с суммарным содержанием 5,8 мг синтетической ФК.

Таким образом, использование витаминно-минерального комплекса, содержащего активную форму фолатов (метафолин), позволяет улучшить течение беременности и перинатальные исходы срочных родов у женщин с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием в анамнезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галина Т. В., Добрецова Т. А. Беременная XXI века: трудно как никогда. Почему необходимо заботиться об оптимальном фолатном статусе беременной? Информационный бюллетень / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: изд-во журн. StatusPraesens, 2015. 20 с.
2. Громова О. А., Торшин И. Ю. Применение фолиевой кислоты в акушерско-гинекологической практике: методическое руководство для врачей. М.: РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО, 2009. 60 с.
3. Громова О. А., Торшин И. Ю., Лиманова О. А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и активные фолаты: перспективы комплексного применения для нутрициальной поддержки беременности и профилактики пороков развития (литературный обзор) // Гинекология. 2013. Т. 15. № 2. С. 71–77.
4. Курцер М. А., Гродницкая Е. Э., Шаманова М. Б., Лобова А. В. Фолицин в комплексной прегравидарной подготовке и терапии привычного невынашивания беременности у женщин с гипергомоцистеинемией // Пробл. репродукции. 2010. № 2. С. 87–91.
5. Маланина Е. Н., Давидян Л. Ю., Касымова Д. Р. Оценка комплексной терапии, включающей Фемибион 2, в профилактике и коррекции первичной плацентарной недостаточности // Архив внутренней медицины. 2011. № 1. С. 60–63.
6. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432-08. 41 с. URL: <http://www.bestpravo.ru/federalnoje/bz-dokumenty/c5o/page-2.htm> (дата обращения — 15.06.2015).
7. Озолина Л. А., Кашежева О. З. Прегравидарная подготовка женщин с гипергомоцистеинемией // Гинекология. 2013. Т. 15. № 2. С. 67–70.
8. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М.: изд-во журн. StatusPraesens, 2011. 688 с.
9. Сандакова Е. А., Гостева Е. О. Эффективность препаратов фолиевой кислоты при беременности у женщин с врожденными пороками развития плода в анамнезе // Лечение и профилактика. 2013. Т. 6. № 2. С. 20–25.
10. Тапильская Н. И., Гайдуков С. Н. Оценка значимости восполнения дефицита фолатов и полиненасыщенных жирных кислот во время беременности и лактации: данные доказательной медицины // Эффект. фармакотерапия. 2013. Т. 36. № 4. С. 12–22.
11. Цейцель Э. Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислота? // Гинекология. 2012. Т. 14. № 5. С. 38–46.
12. Bailey L. B., Bery R. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage // Am. J. Clin. Nutr. 2005. Vol. 81. N 5. Suppl. P. S1213–1217.
13. Bodnar L. M., Himes K. P., Venkataraman R., Chen J. Y. et al. Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth // Am. J. Clin. Nutr. 2010. Vol. 92. N 4. P. 864–871.
14. Bukowski R., Malone F. D., Porter F. T., Nyberg D. A. et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study // PLoS Med. 2009. Vol. 6. N 5. e1000061.
15. Greenberg J. A., Bell S. J., Guan Y., Yu Y. Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention // Rev. Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 4. N 2. P. 52–59.
16. Hogeveen M., Blom H. J., den Heijer M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis // Am. J. Clin. Nutr. 2012. Vol. 95. N 1. P. 130–136.
17. Kim M. W., Hong S. C., Choi J. S., Han J. Y. et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes // J. Obstet. Gynaecol. 2012. Vol. 32. N 6. P. 520–524.
18. Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Brämwig S., Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 84. N 1. P. 156–161.
19. Lumley J., Watson L., Watson M., Bower C. WITHDRAWN: Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. N 4. CD001056.
20. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin. Pharmacokinet. 2010. Vol. 49. N 8. P. 535–548.
21. Prinz-Langenohl R., Brämwig S., Tobolski O., Smulders Y. M. et al. (6S)-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase // Br. J. Pharmacol. 2009. Vol. 158. N 8. P. 2014–2021.
22. Puri M., Kaur L., Walia G. K., Mukhopadhyay R. et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B₁₂ and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women // J. Perinat. Med. 2013. Vol. 41. N 5. P. 549–554.
23. Timmermans S., Jaddoe V. W., Hofman A., Steegers-Theunissen R. P. et al. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study // Br. J. Nutr. 2009. Vol. 102. N 5. P. 777–785.
24. Vollset S. E., Refsum H., Irgens L. M., Emblem B. M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study // Am. J. Clin. Nutr. 2000. Vol. 71. N 4. P. 962–968.
25. Wilson R. D., Audibert F., Brock J. A., Carroll J. et al. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defect and other folic acid-sensitive congenital anomalies // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2015. Vol. 37. N 6. P. 534–552. ■

Библиографическая ссылка:

Курмачёва Н. А., Верижникова Е. В., Харитоновна О. М. Беременность и полиморфизмы генов фолатного цикла: какую дозу и форму фолатов выбрать? // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2015. № 14 (115). С. 49–54.

Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды

О.А. Громова¹, В.Н. Серов², И.Ю. Торшин¹

1 Российский сателлитный центр института
Микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

2 ФГУ «Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова Федерального
агентства по высокотехнологичной
медицинской помощи»

Первое назначения магния было проведено французским акушером М. Бертраном для снятия судорог при эклампсии в 1906 г. Основной причиной применения магния у беременных всё это время были невынашивание беременности и эклампсия. С развитием клинической нутрициологии обозначилась другая сторона проблемы – хронический магниевый дефицит, часто встречаемый у женщин и, особенно, у беременных. Не следует смешивать эти две проблемы – применение магния как токолитика в виде сульфата магния (или хлорида магния в растворах для в/м и в/в инфузий) и применение магния для нутрициальной поддержки и рационального питания. Рациональное, сбалансированное питание составляет существенную основу для вынашивания здорового плода и рождения здорового ребёнка.

Среди патологий элементного статуса у женщин недостаточность магния занимает лидирующую позицию. По данным проведённого в Германии исследования (H.F. Schimatschek, 2001), включившем 16 000 человек, распространённость гипомagneзиемии в общей популяции составляет 14,5 %, а субоптимальный уровень магния обнаружен у 33,7 % [63]. Согласно недавно опубликованным данным, 30 % россиян получают в день менее 70 % от суточных потребностей железа и магния [12]. Жители Японии и Новой Зеландии, активно использующие в своем рационе продукты-концентраты магния, рыбу, морепродукты, водоросли, отличаются наиболее высокой обеспеченностью магнием. Тем не менее, в любой стране, существует та или иная по численности популяция женщин, имеющих длительный и глубокий дефицит магния: например, пациентки испытывающие состояние хронического количественного и качественного голода, живущие в состоянии повышенной нервной, физической и эмоциональной напряженности, страдающие депрессией, курением, алкоголизмом, инфекционными заболеваниями, бронхиальной астмой, остеопорозом, диабетом, ятрогениями (диуретики такие как гидрохлортиазид или фуросемид, антибиотики класса аминогликозидов, эстрогены и т. п.) [5, 15, 18].

Ятрогении имеют особую роль в дефиците магния. Беременность, наступившая непосредственно после отмены эстрогенсодержащих контрацепти-

вов чаще заканчивается рождением ребенка с недоразвитием нервной трубки [4, 13, 45]. В результате регулярного приёма оральных контрацептивов или средств для заместительной гормональной терапии с эстрогенами возникает относительный дефицит пиридоксина и ионов магния. 12 двойных плацебо-контролируемых исследований показали, что высокая доза оральных контрацептивов приводит к резкому падению концентраций витамина В₆ в течение первых 1–3 мес. их применения [45]. 25 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований подтвердили эффективность использования высоких доз витамина В₆ (до 100 мг/сут) для лечения предменструального синдрома, сочетающегося с депрессией, мигренозной головной болью, гиперчувствительностью и нагрубанием молочных желез [45]. β-адреноблокаторы, простагландин Е1 замедляют поступление магния в клетку. Инсулин, кофеин, теобромин, эуфиллин, эфедрин способствуют выходу внутриклеточного магния во внеклеточную среду.

Среди всех катионов Mg²⁺ занимает 2-е место после K⁺ по содержанию в клетке. Магний составляет 0,027 % по массе, что соответствует у взрослого человека около 21–28 г [2, 3, 5, 7]. Absorption магния в основном происходит в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. В среднем всасывается до 35–50 % поступившего с пищей магния. Почки являются основным регулятором поддержания постоянного уровня магния в организме. В среднем с мочой выводится 30 % магния поступившего с пищей. До 53 % магния концентрируется в костной ткани, дентине и эмали зубов и около 20 % – в тканях с высокой метаболической активностью (мозг, сердце, мышцы, надпочечники, почки, печень, плацента).

Вследствие меньшего радиуса иона и большей энергии ионизации ион Mg²⁺ образует более прочные связи, чем ион Ca²⁺, и поэтому является более активным катализатором ферментативных процессов [14]. Как показывает анализ аннотированных генов человеческого генома, в организме человека существует не менее 500 магний-зависимых белков. В частности, магний необходим для функционирования более 300 ферментов, в том числе ферментов энергетического метаболизма, включая ферменты синтеза АТФ [4, 6, 16]. Магний-содержащие ферменты и свободные ионы Mg²⁺, кроме поддержания разнообразных энергетических и пластических процессов, обеспечивают фазу покоя при проведении нервно-мышечных импульсов [3, 15], участвуют в регулировании осмотического баланса, регулируют синтез ряда нейропептидов головного мозга и, в частности, синтез и деградацию катехоламинов и ацетилхолина [6, 23], являющимися наиболее важными медиаторами физиологической реакции на стресс.

Стресс и метаболизм магния являются взаимобуславливаемыми процессами: при адекватном снабжении клеток магнием отрицательные эффекты катехоламинов удаётся снизить, в результате чего повышается резистентность к стрессу [17]. Процесс беременности следует рассматривать как стресс вследствие большой (но крайне необходимой) нагрузки на материнский организм. Подобная постановка вопроса позволяет взглянуть на проблему магниевых дефицита у беременных с оригинальной и, в то же время, с весьма продуктивной точки зрения. Соответственно постепенно меняется и отношение высококвалифицированных профессиональных гинекологов к применению препаратов магния в период беременности и родов.

При обсуждении вопроса о роли магния для поддержки беременности наиболее важными являются пять следующих вопросов: 1) дефицит маг-

ния в организме и его клинические проявления; 2) преэклампсия и эклампсия; 3) преждевременные роды, невынашивание беременности; 4) глюкозотолерантность, гестационный диабет, метаболический синдром после родов с избыточной прибавкой массы тела во время беременности; 5) используемые препараты магния, в т. ч. сульфат магния и пероральные формы.

Клиника дефицита магния при беременности

Применение препаратов магния – важное назначение при нормокальциевой тетании. Встречается и гипокальциевая-гипомагниевая тетания. Противорецидивное лечение спазмофилии заключается в продолжительном введении препаратов магния [10, 11]. Следует иметь в виду, что дефицит магния может проявляться в виде обменных нарушений. В то время как непосредственные (быстрые) проявления ограничены, в основном, тетанией, долговременные нарушения приводят не только к нарушению энергетического обмена, но также к гиперчувствительности, к стрессу и дисплазиям соединительной ткани.

Непосредственные проявления дефицита. Чаще всего, быстро развившийся недостаток магния в организме приводит к состоянию повышенной нервной возбудимости клетки. Это особенно заметно на мышечных клетках, у которых деполяризация является основной функцией. При дефиците магния они испытывают нарушение деполяризации, что проявляется в избыточности процессов сокращения по отношению к процессам расслабления. Клинически – это мышечные подергивания и судороги, чаще в икроножных мышцах, что является нередкой проблемой при беременности. Аритмия у беременных также часто ассоциирована с дефицитом магния.

Долговременные, преимущественно обменные, нарушения. В первую очередь они формируются под воздействием гипомагниемии в различных органах, биологических жидкостях и тканях. Происходит патологическая компартиментализация элементов. Например, кальцификация плаценты (так называемый феномен старения плаценты), кальцификация суставов, связочного аппарата; старение кости, кальцификация атеросклеротических бляшек аорты и других сосудов. Темпы кальцификации ускоряются при дефиците пиридоксина, витамина В₁₂ и фолатов. Нередко встречается камнеобразование в желчных путях, в почках и мочевом пузыре, а также накопление токсичных элементов: Ni, Pb, Cd, Be, Al. К отдалённым последствиям дефицита магния относится развитие во время беременности артериальной гипертензии, в частности, у женщин с гиперальдостеронизмом. При дефиците магния во время беременности возрастает риск формирования инсулинорезистентности и диабета.

Известно, что дефицит магния во время беременности может вызывать нежелательные материнские и эмбриональные (тератогенные) последствия. У детей магниевый обмен протекает особенно интенсивно. У новорождённых отмечается снижение уровня магния сыворотки крови, что наряду с гипокальциемией может вызывать у ребёнка судороги. Гипомагниемия может наблюдаться у детей, получавших высокие дозы витамина D или при избытке в крови кальция.

Существуют две клинические формы хронических гестационных магниевых дефицитов у женщин: 1) преждевременные схватки, когда хронический материнский Mg-дефицит является причиной повышенной utробной возбудимости; 2) синдром внезапной смерти у младенцев [Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)], вызываемый дефицитом магния и его истощением в организме [34].

При дефиците магния любой этиологии профилактический приём препаратов магния, является, по своей сути, этиопатогенетическим, атоксическим и токолитическим лечением, вспомогательным, но нужным фактором при склонности к преждевременным схваткам. Этот дефицит может вызвать неблагоприятные последствия: замедление внутриутробного роста; повышение риска развития сахарного диабета, метаболического синдрома во взрослой жизни [69].

Нежелательные проявления совместного дефицита пиридоксина и магния проявляются уже в первом триместре беременности, а назначение беременным препаратов магния, начиная с 4–5-й недели беременности, приводит к достоверному снижению уровня спонтанных выкидышей [10, 11, 14]. Гипомагниемия приводит к гипотрофии плода из-за недостаточной передачи магния от матери к плоду через плаценту, а также из-за нарушения объёма циркулирующей плазмы и необходимости синтеза белка. Кроме белковой недостаточности, дефицит магния у плода приводит к нарушению энергообмена клеток и к усилению трансмембранного обмена.

Повышенная потребность в магнии при беременности возникает не только по причине роста плода, но и в силу определённых изменений в организме женщины. Это увеличение массы матки от 100 до 1000 г, увеличение общей массы крови из-за роста количества эритроцитов на 20–30 %, увеличение молочных желез, высокий уровень эстрогенов, повышение уровня альдостерона. Снижение содержания в сыворотке крови ионов магния ниже 1,81 мг даже рассматривается как критерий начала родовой деятельности [11]. Начиная с 37-й недели беременности уровень прогестерона заметно снижается, что позволяет гипомагниемии, вызванной эндогенным альдостероном, стимулировать тонус мускулатуры матки. Доказательная медицина представляет данные высокого уровня достоверности по мета-анализу 5 плацебо-контролируемых исследований по применению органических солей магния 2-го поколения (лактата магния и цитрата магния в дозе 150 мг, 2 раза в день) у беременных. При объективном и независимом анализе доказана полная безопасность и высокая эффективность для купирования судорог икроножных мышц (по 5 ммоль утром и 10 ммоль вечером) [75].

Тканями, наиболее зависящими от магния, являются ткани, имеющие максимальную плотность митохондрий – плацента, матка, мозг, миокард и, несколько меньше – мышечная ткань. В мозге магний имеет более высокую концентрацию в сером веществе фронтальной коры [5]. Оптимальный уровень магниемии является необходимым для нормального функционирования эпифиза и супрахиазматических ядер, играющих роль биологических часов. При этом предполагается наличие центральных механизмов регуляции магниевого гомеостаза. Вызванная различными факторами (работа по ночам, депривация сна, частые авиаперелеты и пересечение часовых поясов, ночной образ жизни) дисфункция «биологических часов» приводит к снижению уровня магния, что создаёт базу для различных хронопатологических заболеваний: фибромиалгия, синдром хронической усталости, диссомнии, бронхиальная астма. Женщины с глубоким дефицитом магния чаще имеют роды в дневные часы, тогда как при нормомагниемии большинство родов укладывается в диапазон 21–8 часов.

В обзоре M.S. Seelig и соавт. (1994) анализируются опубликованные факты о *повышенной потребности организма в магнии при активации симпатической нервной системы*, при активации липолиза и при избыточном расходе АТФ.

Стресс, независимо от этиологии, вызывает снижение внутриклеточной концентрации Mg^{2+} и повышение его уровня в крови, что подтверждено различными исследованиями [17]. Регуляция магниевого гомеостаза на клеточном и организменном уровне осуществляется с помощью белков подсемейства TRP (transient receptor potential) – TRPM6 и TRPM7. Оба этих белка являются бифункциональными, являясь, с одной стороны, ионным каналом для двухвалентных катионов, с другой стороны, обладая киназной активностью. TRPM6 ответствен за магниевый гомеостаз на организменном, а TRPM7 – на клеточном уровне. TRPM6 экспрессируется преимущественно в почках, кишечнике, лёгких, TRPM7 – во всех органах и тканях. Снижение содержания магния в пище приводит к усилению экспрессии гена TRPM6 в почках, что вызывает усиление реабсорбции магния в восходящем колоне петли Генле [66]. Эпидемиологические исследования показали, что материнская депрессия или возбуждение, другие проявления гестационного стресса ассоциируются с эмоциональными проблемами у новорождённых [64]. Стрессу способствуют физические (высокая температура, простуда, случайная или хирургическая травма, ожог) и эмоциональные (боль, возбуждение, волнение, депрессия), факторы, которые повышают потребность организма в магнии [66].

Дефицит магния может усиливаться даже при внешне благоприятных рационах питания, например, при избыточном потреблении жира и кальция.

Соединительная ткань. Магний оказывает значительное влияние на состояние соединительной ткани [16]. В процессе интенсивного роста у плодов, детей, подростков, а также у беременных, недостаток магния нарушает процесс формирования соединительной ткани. Это проявляется в образовании пороков развития митрального клапана сердца, суставов, разнообразных стигм развития соединительной ткани, гипермобильности кожи и т. д. Например, в период быстрого роста (подростковый рывок) у подростков формируются растяжки: у девочек – в области бедер, груди и живота, у мальчиков – в области нижней трети спины, на боках. Вследствии при беременности, длительный дефицит магния может провоцировать развитие растяжек в области груди и живота у женщины в период быстрого роста груди, увеличения матки. Женщины с дефицитом магния в родах дают более высокую частоту разрывов промежности [10].

Терапию следует начинать с введения препаратов магния в течение 1–2 недель, после чего следует постепенно вводить кальциевые препараты. При назначении важно соблюдать пропорцию Ca : Mg равную 2 : 1 (например 800 мг солей кальция и 400 мг солей магния). В тех случаях, когда причина дефицита магния установлена, ситуацию удаётся нормализовать. Например, иногда большой достаточно прекратить приём диуретиков. При применении пиридоксина ежедневно в дозе до 25–30 мг нет противопоказаний к его применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) [15]. Н.Г. Кошелёва (2003) предлагает выделять акушерские причины гипомagneмии: гестоз, угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, гипотрофия плода, гиповитаминоз D, ранний возраст первородящих, частые и многократные роды, стресс, антифосфолипидный синдром, массивная или продолжительная диуретическая терапия [11].

Преэклампсия, эклампсия и терапия сульфатом магния

Наиболее драматичным быстроразвивающимся последствием дефицита магния у беременных яв-

ляется *эклампсия*. Она проявляется в виде симптомов поражения центральной нервной системы по типу гипертензивной энцефалопатии. Во время эклампсии уровень магния может падать в несколько раз. Максимально уровень магния при эклампсии может снизиться в 9 раз. В соответствии с определением, данным в Большой медицинской энциклопедии (1978), *эклампсия – это состояние, соответствующее пику гипомagneмии*. В настоящее время, например, в США 18 % случаев смерти беременных связаны с гипертензивными расстройствами и эклампсией. В этой стране женщинам с преэклампсией регулярно предписывался сульфат магния на протяжении почти 3-х десятилетий. Сульфат магния небезопасен для пациентки и плода, может давать осложнения, поэтому остро стоит вопрос об альтернативе этому препарату [21]. Поскольку сульфат магния продолжает широко использоваться в различных странах мира как токолитик (иногда на протяжении длительного времени), его эффективность стала предметом многочисленных исследований. Так, в ходе одного сравнительного исследования одна из групп (78 чел.) получала препарат более 48 ч, контроль (77 чел.) – нет. В группе, получавших сульфат магния, материнская заболеваемость была выше, чем в контроле, а у новорождённых все показатели были одинаковыми [59]. В одной из больниц Нигерии сравнивали эффективность терапии с использованием сульфата магния и кесарево сечение. Изучались периоды 1995–1997 гг. и 2002–2004 гг. (после либерализации кесарева сечения). Результаты проведённого анализа показали, что после расширения показаний к кесареву сечению (от 10 % до 49,7 %) в группе рожениц с кесаревым сечением перинатальная смертность уменьшилась с 54,8 до 24,3 % [49]. С другой стороны, у 7 новорождённых от женщин, перенесших преэклампсию и получавших сульфат магния, профиль липопротеина стал более «атерогенным», что может послужить фактором риска для последующего прогрессирования атеросклероза [74]. Сульфат магния, назначенный матерям, изменяет функциональное состояние нейтрофилов в пуповинной крови у недоношенных. Сульфат магния рассматривают как фактор риска, способствующий возникновению изменений в нейтрофилах и снижению их антимикробной способности [56].

Высокая дозировка токолитика сульфата магния ($MgSO_4$), введённого беременным женщинам в течение преждевременных схваток, может быть токсичной, а и иногда и смертельной для их новорождённых (Cochrane Database of Systematic Reviews), вызывая острое повреждение мозга. Предполагается, что это вызвано ионизацией вводимого магния и возникающим в связи с этим кровоизлиянием в желудочки мозга. Кровоизлияние связано с лентиккулярной васкулопатией и необычным минерализующим повреждением таламуса и базального ганглия [57]. Таким образом, отношение среди акушеров к сульфату магния неоднозначно, особенно при преждевременных схватках и преждевременных родах.

Магния сульфат в/в или в/м назначают беременным для лечения эклампсии. Препарат беспрепятственно проходит через плаценту и при введении в/в струйно или в/в быстро капельно резко повышает концентрации магния в сыворотке крови и у женщины, и у плода. Действие избытка магния на новорождённого имеет ряд отрицательных эффектов, включая развитие гипотонии, гипорефлексии и угнетение дыхания. Препараты магния сульфата категорически запрещены к назначению в сроке за 2 часа до родов, за исключением эклампсии. В случае, если угнетения дыхания у ново-

рождённого связано с гипермагниемией, вводит-ся раствор кальция хлорида в вену пуповины.

Критерии для проведения терапии раствором сульфата магния отличаются в разных странах. Безопасный предел магния в крови для плода, по Российским данным, составляет 2,5–3,75 ммоль/л, в Японии – 1,8–3 ммоль/л. При уровне 3,5–5 ммоль/л возникает угроза для здоровья плода, а при 5–6,5 ммоль/л наступает дыхательный паралич и смерть плода внутриутробно. У плода при гипермагниемии более 3 ммоль/л могут развиваться необратимые, различные по площади поражения головного мозга, в виде микрогеморрагий, преимущественно внутрижелудочковой локализации, мозаичные лейкомаляции.

Дополнительно при проведении введения сернокислой магнезии у беременных следует оценивать следующие обстоятельства: выделение мочи – должно быть не менее 30 мл/ч, частота дыхания – не менее 15–16 в мин, частота пульса – не реже 60 в мин, наличие коленных рефлексов (их угнетение наступает раньше угнетения дыхания).

Невынашивание беременности

Самопроизвольное прерывание беременности в сроки от зачатия до 37 недель, самопроизвольный аборт (самопроизвольное прерывание беременности в сроки до 28 недель), преждевременные схватки, а также преждевременные роды (самопроизвольное прерывание беременности в сроки от 28 до 37 недель) часто происходят на фоне глубокого дефицита магния. Недоношенность беременности, часто развивающаяся на фоне дефицита магния, весьма часто сопровождается нежелательными последствиями для ребенка. Известно, что гипермагниемия токсична для эмбриона и нарушает минерализацию костей [73], а продолжительное лечение матерей повторными введениями сульфата магния при преждевременных схватках вызывает у недоношенных младенцев (10 младенцев) гипермагниемию до $4,5 \pm 0,2$ мг/дл (!), гипокальциемию до $6,0 \pm 0,3$ мг/дл, повышение активности щелочной фосфатазы до 574 ± 96 U/l, диффузную остеопению длинных костей, переломы ребер. Несмотря на то, что показатели обычно нормализуются к 9 месяцам, эти побочные эффекты заставляют врачей взвесить риски гипермагниемии и её последствия [50]. Неслучайно, что практикующие акушеры D.A. Grimes, K. Nanda (2006) в своем обзоре делают упор на том факте, что внутривенное введение сульфата магния (как токолитика) для предотвращения преждевременной родовой деятельности остаётся «североамериканской аномалией». Такой «метод компенсации дефицита магния» основан на слабой научной базе и более на рекомендациях т. н. «авторитетов». В настоящее время считается, что сульфат магния не является токолитиком и даёт много осложнений. Высказываются даже категорические мнения, что его употребление недопустимо при преждевременной родовой деятельности [39].

В обстоятельном обзоре E.C. Tap с соавт. (2006) дана клиническая оценка следующим токолитикам, применяемым при преждевременных схватках: β -блокаторы, ингибиторы простагландин синтетазы, метиндол, блокаторы каналов кальция, нифедипин, блокаторы рецепторов окситоцина и сульфат магния [70]. Побочные эффекты у матерей в виде отёка лёгких, аритмии, гипокалиемии были обусловлены, скорее всего, β -блокаторами; результаты применения антагонистов кальция свидетельствуют об их преимуществе перед β -блокаторами. Результаты применения сульфата магния, метиндола и др. препаратов крайне неоднозначны [70]. Были определены сроки пребывания

в больнице рожениц (основная группа – 24 чел.; контрольная – 30), которым по поводу преждевременных схваток проводился токолизис внутривенным введением сульфата магния, сопровождаемого приёмом нифедипина внутрь. Все женщины получали бетаметазон и профилактически антибиотики. Антропометрические данные младенцев и сроки пребывания в больнице в целом по группам не различались. Таким образом, токолитическая терапия не сократила сроки пребывания младенца и матери в больнице [46].

Анализ публикаций по основным базам данных для оценки эффективности орального применения токолитиков с целью предупреждения развития преждевременных схваток включает 11 рандомизированных испытаний. β -блокаторы сравнивались с тербуталином, сульфатом магния, плацебо. Результаты проведённых исследований свидетельствовали о том, что не было существенного различия между β -блокатором и плацебо, между другими токолитиками и плацебо по показателям заболеваемости и смертности. Авторы исследования полагают, что профилактический приём β -блокатора для предотвращения преждевременных схваток неэффективен [32].

E. Azria и соавт. (2004) проанализировали данные по применению растворов $MgSO_4$ за период 1966–2003 гг. Сульфат магния всегда использовался для профилактики преждевременных родов и профилактики эклампсии (нейропротективный эффект), причём рандомизированные исследования и систематические обзоры демонстрировали эффективность сульфата магния в предотвращении эклампсии у беременных с предэклампсией и эклампсией. По анализу данных складывается впечатление, что сульфат магния малоэффективен для предотвращения преждевременного рождения, то есть тогда когда он используется именно как токолитик. Кроме того, есть доказательства, что высокие курсовые дозы сульфата магния связаны с увеличенной детской смертности. Хотя эффективность терапии сульфатом магния для женщин с эклампсией и предэклампсией может подтверждаться вплоть до настоящего времени, сульфат магния не должен использоваться с целью предотвращения преждевременных схваток [19].

В обзоре J.M. Bourre (2006) анализируется роль Mg в числе элементов (Li, Zn, Cu, I, Mn), наиболее значимых для развития мозга; простой пищевой дефицит магния во время беременности в последствии может приводить к отставанию в физическом и психическом развитии, учёбе и сложностях поведения у ребёнка [22].

Метаболический синдром, глюкозотолерантность

Обсуждается вопрос о взаимосвязи развития избыточной прибавки в массе тела во время беременности, метаболического синдрома в послеродовой период и гестационного диабета с дефицитом магния [37]. Известно, что нормальное потребление пищевого магния обратно пропорционально риску развития артериальной гипертензии и гестационного диабета у беременных. Анализ 608 случаев метаболического синдрома у женщин показал, что выраженность тех или иных проявлений этого синдрома, в т. ч. уровень инсулина, обратно пропорциональна уровню потребления магния с пищей. У молодых женщин с достаточным потреблением магния риск развития метаболического синдрома понижен [42]. В связи с вестернизацией образа жизни, например, у японцев резко уменьшилось потребление магния (снизилась квота зерновых, ячменя, морских водорослей, овощей, орехов) и параллельно увеличилось число больных с метаболи-

ческим синдромом, гипомагниемией, ожирением, гипертонией, гипергликемией, гиперлипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Поэтому в Японии всё более актуальным становится вопрос о профилактическом приёме препаратов магния [51]. Уровень магния в сыворотке крови у женщин с диабетом отрицательно коррелирует с содержанием липидов в крови и жировой массой пациентки [62]. Диабет у беременных сопровождается клеточным и внеклеточным истощением магния. Эпидемиологическими исследованиями убедительно подтверждено наличие гипомагниемии у беременных с диабетом [20]. Ассоциации с диабетом вполне понятны, так как магний – кофактор ряда ключевых ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы. Кроме того, магний необходим для функционирования инсулин-рецепторов в различных тканях. Магний требуется для адекватного использования глюкозы и передачи сигналов инсулину [68]. Полагается, что одним из механизмов данной патологии является тот факт, что недостаточное количество магния не в состоянии активировать тирозинкиназу, которая является рецептором инсулина [44].

Экспериментальный дефицит магния через несколько дней вызывает клинически выраженный воспалительный ответ, характеризующийся лейкоцитозом, активацией макрофагов, выделением воспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления и чрезмерным производством свободных радикалов. Воспаление вносит вклад в проатерогенные изменения в метаболизме липопротеинов, в эндотелиальную функцию и тромбообразование. Таким образом, дефицит магния ухудшает процессы метаболизма, создавая условия для формирования клинически выраженного метаболического синдрома [54]. В результате проведённых исследований было подтверждено известное положение о том, что гипомагниемия характерна для метаболического синдрома с ожирением [40]. Обследовано 290 больных диабетом второго типа. Гипомагниемия была у 143 больных (49,3 %). Исследованием установлено, что уровень ионизированного магния был значительно снижен у больных с избыточной массой тела, высоким артериальным давлением, с протеинурией, с микроальбуминурией, а также с высоким уровнем плазменных триглицеридов [27].

Дефицит магния у беременных женщин часто обусловлен неадекватным или низким потреблением магния. Дефицит магния в течение беременности может вызвать не только материнские и эмбриональные проблемы, но также и последствия, которые сохраняются в потомстве на протяжении всей жизни. К ним относятся, например, внутриматочное замедление роста, связанное с резистентностью к инсулину. В одном исследовании 255 больных с метаболическим синдромом, помимо гипомагниемии, было установлено наличие гипофосфатемии. Повышенная потеря магния с мочой у этих женщин была сопряжена с гиперинсулинемией [48].

Препараты магния

Поскольку, как показывают данные доказательной медицины, внутривенное применение сульфата магния в значительных дозировках или на протяжении определённого срока может быть весьма небезопасно как для матери, так и для ребёнка, актуальным остаётся вопрос перорального использования магния во время беременности в виде его разнообразных препаратов. *Нутрициальную коррекцию органическими препаратами магния рассматривают как самостоятельный вид метаболической терапии и не смешивают с введением высоких доз сульфата магния с токолитиче-*

ской целью. J.L. Caddell (2001) подчёркивает важность материнского диетического магния для роста, развития и выживания потомства. Недостаток магния имеет значение при развитии внезапного младенческого смертельного синдрома (SIDS). Этнические группы с низкими величинами SIDS (ниже 1 случая на 1000 живых рождений) имеют, как правило, богатые диетические источники магния. В то же время в группах с числом случаев SIDS более 5 на 1000, пищевые продукты содержат крайне низкие концентрации магния. Экспериментальные и клинические наблюдения показывают, что гестационный дефицит магния приводит к субоптимальному росту у потомства – дети не выходят на нормальный оптимум роста [24].

При коррекции глубокого магниевых дефицита трудно обойтись только диетой. Разработаны препараты, обеспечивающие нутрициальную поддержку у беременных и детей при дефиците магния. Так, наиболее часто используемым и изученным в акушерстве и гинекологии считается препарат Магне В₆ – комбинация органической соли магния второго поколения (лактат или пидолат) и витамина В₆ (пиридоксина). У девочек в пре- и пубертатном возрасте (8–14 лет) ежедневный приём магния в дозе 300 мг на протяжении 12 месяцев способствовал лучшей, по сравнению с контролем, минерализации костей. В последующем это коррелирует с формированием магниевых депо в костной ткани, что в дальнейшем улучшает магниевый статус в репродуктивно активном возрасте и при беременности [25].

К первому поколению препаратов магния принято относить неорганические композиции: магния оксид, сульфат, хлорид и т. д.; ко второму – органические соединения: магния лактат, пидолат, оротат, глицинат, аспарагинат, цитрат, аскорбинат [5, 14]. Биодоступность органических солей магния почти на порядок выше, чем неорганических. Так, биодоступность лактата, цитрата и оротата в несколько раз (в 5–6 раз) превышает таковую у сульфата магния. Пидолат, цитрат, глюконат, аспартат магния обладают и более высокой экскреторной способностью (с мочой), чем неорганические соли [28]. Неорганические соли магния хуже переносятся и чаще дают диспептические осложнения (диарея, рвота, рези в животе) [38].

В эксперименте на крысах определены возрастные различия всасывания отдельных микроэлементов. С этой целью предварительно 40 крыс различных возрастов (9, 22, 44, и 88 недель) кормились полуочищенной диетой на протяжении 30 дней. Затем они по группам получили устойчивые изотопы: Ca44, Mg25, Zn67 и Cu65. Результаты исследования свидетельствовали о том, что кишечное поглощение Ca44 и Zn67 значительно уменьшилось с возрастом, тогда как поглощение магния уменьшилось только умеренно. Количество магния в крови и в эритроцитах с возрастом не изменилось, однако накопление магния в костях заметно уменьшилось [29].

Коррекция дефицита магния и принципы дозирования. Текущая физиологическая суточная потребность в магнии для взрослых составляет около 400 мг/сут, максимально – до 800 мг/сут. При идеальном состоянии желудочно-кишечного тракта, зубиозе флоры кишечника, и отсутствием полиморфизмов генома, связанных с тяжёлыми нарушениями обмена магния, суточную потребность в магнии можно обеспечить сбалансированным питанием. Необходимое количество рассчитывается исходя из следующего показателя: 5 мг/кг/сут. Некоторым людям необходимо большее количество магния из-за значительных потерь. Детям требуется от 5 до 10 мг/кг/сут; беременным женщинам

(или кормящим матерям) – 10–15 мг/кг/сут; женщинам с установленным дефицитом магния также требуется 10–15 мг/кг/сут.

Для подбора диеты следует учитывать количественное содержание магния в продуктах питания и его биодоступность. Так, свежие овощи, фрукты, зелень (петрушка, укроп, зелёный лук и т. д.), орехи нового урожая обладают максимальной концентрацией и активностью магния. При заготовке продуктов для хранения (сушка, вяление, консервирование и т. д.) концентрация магния снижается незначительно, но его биодоступность резко падает. Эпидемиологически доказано, что дефицит магния летом встречается реже, а у пациента с магнием-дефицитной конституцией он менее глубокий летом, нежели зимой [14]. В одном и том же виде продукта концентрация магния может значительно колебаться. Так, в пшеничных отрубях, выращенных на Российских почвах, средние значения концентрации магния ниже (448 мг/100 г), чем концентрация магния в пшеничных отрубях, выращенных в Европе (590 мг/100 г). Определённое значение при составлении диетической коррекции имеет лечение минеральной водой с ионами и солями магния: Баталинская (Mg – 1,52 г/л), воды Донат, Словения (Mg – 1,26 г/л), воды Лысогорской скважины, Пятигорск (Mg – 0,65 г/л), воды курорта Кука (скважина № 27, Mg – 0,23 г/л), а также Крымский нарзан и Кисловодские нарзаны. Все остальные воды имеют, как правило, очень низкое содержание магния.

Внутримышечное введение некоторых препаратов магния, столь широко распространённое в России, не применяется в развитых странах по этическим соображениям из-за выраженной болезненности в месте введения и реальной угрозе абсцедирования [4]. Парентеральная магнезиотерапия показана лишь в тяжёлых случаях магниевого дефицита, для лечения тяжёлых осложнений (гестоза) или urgentных состояний (угрозы прерывания беременности). С другой стороны, следует подчеркнуть, что пероральные препараты магния должны рассматриваться, прежде всего, как эффективная, если она проводится в адекватной дозе, витаминно- и минералотерапия, а не лечебное средство первой линии при гестозе и невынашивании беременности.

Обычная парентеральная доза составляет 100 мг/час внутривенно капельно или с помощью автоматических шприцев в течение 4–6 часов в сутки. В острой ситуации, например, при эклампсии, допустимо медленное внутривенное введение 25 % магния сульфата в дозе 10–20 мл. Быстрое введение магния чревато гипермагнезиемией. Парентеральная магнезиотерапия при острой необходимости должна проводиться лишь в стационарных условиях. Лекарственные формы для парентерального введения и уровень элементарного магния в растворах для внутривенного введения существенно отличаются друг от друга по количеству магния и по лиганду [35]. Сохраняет свое значение и физиотерапевтический метод введения магния – аэрозоль с 2 % магния сульфатом (лечение спазма бронхов), ионофорез по Щербакуну на воротниковую зону с 2 % магния сульфатом (расслабляющий и гипотензивный эффект).

Препараты магния для приёма внутрь. Препаратами выбора для лечения хронического дефицита магния и долговременной профилактики осложнений беременности являются лекарственные формы для приёма внутрь. При этом органические соли магния не только значительно лучше усваиваются, но и легче переносятся больными, реже дают побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта. Лечение будет эффективнее, если вводить

одновременно и магний, и магнезиофиксатор: витамин группы В (В₆ или В₁); глицин, оротовую кислоту и, особенно, инсулин – строго по необходимости. Витамин В₆ в физиологических дозах 1–1,5 мг/сут улучшает метаболизм магния, а магний входит в состав тиаминзависимых ферментов.

Магнезиофиксатор пиридоксин (витамин В₆) очень удачен для усиления эффекта органической соли. Пиридоксин улучшает биодоступность магния: магний образует комплексы с витамином, которые всасываются лучше, чем сам магний. Витамин В₆ способствует проникновению магния в клетки и его сохранению внутри клеток. Кроме того, дефициты витамина В₆ и магния часто сочетаются друг с другом, дефицит витамина В₆ сопровождается клиническими симптомами, которые часто наблюдаются при недостаточности магния. Наконец, витамин В₆ с успехом использовался для лечения некоторых состояний, при которых продемонстрирована эффективность магния. Немаловажным является и то, что в отличие, например, от оротовой кислоты, витамин В₆ транспортирует не один атом магния, а образует биокоординационную связь сразу с 4 атомами магния, что улучшает его биодоступность. В комплексе с магнием пиридоксин значительно лучше проникает через липидный слой мембраны любых клеток.

Существует несколько хорошо всасывающихся в кишечнике галеновых форм, выпущенных в виде препаратов: магния цитрат, магния глюконат, магния оротат, магния тиосульфат, магния лактат (в составе препарата Магне В₆ в таблетках) и магния пидолат (в составе препарата Магне В₆ в форме раствора для питья). Содержание элементарного магния в лекарственных формах неодинаково. Например, магния глюконат, таб. 0,5 г содержит 27 мг; магния цитрат, таб. шипучие 0,15 г – 24,3 мг; магния оротат, таб. 0,5 г – 32,8 мг; магния тиосульфат, таб. 0,5 г – 49,7 мг; магния лактат (в составе препарата Магне В₆ в табл., таб. 470 мг) – 48 мг. Максимальное содержание элементарного магния в ампульной форме Магне В₆ – 100 мг [18, 60].

Максимальный лечебный эффект коррекции дефицита магния достигается при использовании потенцированных органических форм магния внутрь: Магне В₆ (таблетированная и питьевая формы), Магнерот, магния цитрат, магния глицинат и др. Так, наибольшее число доказательных исследований в области применения магниевых препаратов в нефрологии (профилактика оксалатурии и формирования оксалатных камней) принадлежит Магне В₆ (магния лактат с пиридоксином), комбинации магния оксида в комплексе с пиридоксином, магнию цитрату в комплексе с пиридоксином [6, 8]. Важно отметить, что практически во все витаминно-минеральные комплексы для беременных магний включен в низкодоступных и плохо усваивающихся соединениях неорганического магния. Предложенные в последнее время натуральные препараты для коррекции кальция и магния, полученные из костей животных и доломитной муки, скорлупы устриц, раковин, оставляют желать лучшего в плане очистки от вредных примесей, в частности от свинца. У беременных не допустимо использовать биологически активные добавки к пище не имеющие специальной рекомендации для беременных.

Разработаны схемы назначения органических солей магния (Магне В₆ в таблетках и Магне В₆ – в ампулах для питья) при различных патологиях беременности – привычном невынашивании, гестозе и у беременных с гипотензией. В отделении профилактики и терапии невынашивания беременности Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова РАМН (Москва) пероральные препараты магния (Маг-

не В₆) много лет успешно применяются в качестве базовой терапии практически у всех пациенток независимо от патогенетических механизмов невынашивания беременности. Используемая схема 4 таблетки в день с 5–6 недели на протяжении длительного времени (возможно, до конца беременности) достоверно снижает уровень осложнений и госпитализаций по сравнению с контрольной группой [14]. При хорошей переносимости перерывов можно не делать. У беременных с гипотензией в средней суточной дозе (4 таблетки в сутки) гипотензия не возникает.

В опубликованном недавно исследовании, проведенном на базе кафедры акушерства и гинекологии ММА им. Сеченова, исследовалось влияние комбинированной терапии с препаратом Магне В₆ на частоту привычных невынашиваний. Через месяц терапии, проводившейся по схеме 6 таблеток в день, в основной группе частота самопроизвольных выкидышей и ранних репродуктивных потерь снизилась в 1,8 раз [76].

Что касается гестоза, то для его профилактики назначают по 4 таблетки в день в течение 10–12, 20–22 и 30–32 недель [10]. Поскольку препарат надо запивать достаточным количеством воды, иногда высказываются опасения по поводу пероральной терапии у этой категории пациенток. Мы считаем, что ограничение водной нагрузки во всем мире признано неэффективным и используется лишь в отдельных странах. Наоборот, современное лечение гестоза рекомендуется начинать с восполнения объема циркулирующей плазмы. Однако если врач продолжает ограничивать жидкость у беременных, то можно назначать питьевой раствор (Магне В₆), или запивать таблетки 2/3 стаканами воды.

Иногда высказывается точка зрения, что при гестозе для лечения нарушения микроциркуляции эффективны лишь антиагреганты и антикоагулянты, а пероральные препараты (например, Магне В₆) обладает лишь опосредованным антиагрегантным и сосудистым действием. Кроме того, по этим препаратам нет крупных рандомизированных клинических исследований, подтверждающих необходимость и эффективность их назначения для лечения гестоза. Представляется, что сравнение пероральных препаратов с антикоагулянтами и антиагрегантами некорректно. Эти препараты относятся к различным группам лекарственных средств, ведь никто не сравнивает витаминные комплексы с гепаринами. Основная задача при пероральном приеме препаратов магния – профилактика дефицита магния, создание депо магния, ликвидация мышечного спазма как в стенках сосудов, так и гладкомышечной мускулатуре, в частности миомеретрии. Есть российские работы об эффективности назначения препаратов магния с ранних сроков беременности именно для профилактики гестоза, плацентарной недостаточности, задержки развития плода [10, 11]. При развившейся клинической картине тяжелого гестоза и при гестозе средней тяжести ни антикоагулянты, ни антиагреганты, эту проблему не решат. В этом случае речь идет именно о назначении в целях профилактики вышеперечисленных препаратов.

В связи с тем, что усваивается не более 50 % поступившего в организм магния, возникает вопрос об эффективности пероральной терапии. Действительно, если женщина принимает 4–6 таблеток Магне В₆ в день, то суммарно она получает не более 150 мг элементарного вещества (6 таб. × 48 мг = 300 мг, из которых усваивается не более 150 мг). Если потребность в магнии у беременных – 500–700 мг в сутки то для восполнения дефицита потребовалось бы до 5 раз большая суточная дозировка или до 30 таблеток. Вместе с тем, это противоречие явля-

ется мнимым. Нет необходимости принимать столь большое количество препарата, так как в большинстве случаев дефицит магния у беременных не носит ярко выраженного характера и 100–150 мг дополнительного магния вполне компенсирует потребность в нём. Остальное организм получит из пищи. Эффективность подобного подхода, как отмечалось выше, вполне себя оправдал и описан в работах ведущих отечественных акушеров-гинекологов.

Что касается витамина В₆, то согласно Американским нормам [77], пиридоксин безопасен в дозах до 100 мг. В организме отсутствует депо витамина В₆, поэтому необходимо его постоянное поступление. Европейские нормы более строги (25 мг в сутки) и основываются на результатах одного исследования, имевшего явные недостатки с точки зрения методологии. Следует отметить, что указанные предельные дозы были определены для пищевых продуктов, которые используются без контроля врача и в течение неограниченного времени, в отличие от лекарственных препаратов, таких как Магне В₆. Обычно назначаемые в России 4 таблетки препарата Магне В₆ означают поступление 20 мг пиридоксина в сутки; такая практика показала полную безопасность при длительном применении.

Гипермагниемия у беременных. За исключением гипотиреоза, почечной и надпочечниковой недостаточности, а также обезвоживания, гипермагниемия у беременных, как правило, является ятрогенно-спровоцированным состоянием, обуславливающим необходимость исключения приема магний-содержащих антацидов для снижения повышенной кислотности желудка, а также исключение в/в введения сульфата магния.

Противопоказания к магниальной терапии у беременных: кетоацидоз, диабетическая нефропатия, пролиферирующая нефропатия при сахарном диабете, почечная и надпочечниковая недостаточность. При этом почечная недостаточность у беременной (при невозможности организации мониторинга концентрации магния в крови в режиме одно измерение в 2 часа) – абсолютное противопоказание, в т. ч. и для применения магний-содержащих препаратов 2-го поколения в режиме *per os*. Противопоказано назначение внутривенно растворов сульфата магния при олигурии (при клиренсе креатинина ниже 20 мл/мин), брадикардии, наследственных миопатиях у беременной, при тромбофилии, тромбocyтопении. Приём максимальных лечебных доз магния предполагает диагностированный магниевый дефицит и исключение больных с олигурией, хронической почечной недостаточностью, тромбофилией и тромбоцитопенией.

Заключение

Как показывают данные доказательной медицины и физиологические исследования, терапия препаратами магния играет существенную роль при беременности, в родах, для послеродовой реабилитации, а также для профилактики гестационного диабета и ожирения. Широко используемое лечение сульфатом магния связано с высоким риском развития побочных эффектов при использовании высоких доз магния, быстром введении в вену, не говоря о малой эффективности при профилактике преждевременных родов. Терапия сульфатом магния ограничена весьма узким перечнем нозологий: она сохраняет свои позиции в лечении эклампсии и судорог у беременных. Более того, нет преимуществ магния хлорида перед магнием сульфатом в плане переносимости и токсичности. Накопленный опыт показывает, что хронический дефицит магния, нередко приводящий к серьезным осложнениям беременности, должен быть забла-

современно, не дожидаясь развития urgentных ситуаций, с самых ранних сроков беременности компенсирован приёмом специальных препаратов органического магния, наибольшую доказательную базу из которых имеют лактат и цитрат магния. Терапия современными пероральными препаратами магния (такими как Магне В6) приобретает особое значение во время беременности и в предродовом периоде вследствие высокой биоусвояемости магния в этих препаратах, их высокой эффективности и низкой реактогенности.

Литература

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. (1994). Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина. 496 с.
2. Виноградов А.П. (1935). Химический элементный состав организмов и периодическая система Д.Н. Менделеева. Тр. Биохим. Лаб. АН СССР. Вып. 3. С. 3–30.
3. Воронцов И.М. (1999). Педиатрические аспекты пищевого обеспечения женщин при подготовке к беременности и при её врачебном мониторинге. Педиатрия. 5. С. 87–92.
4. Громова О.А. (2006). Витамины и микроэлементы в прекоцепции, при беременности и у кормящих матерей. Клиническая фармакология. Обучающие программы ЮНЕСКО, Пособие для врачей под ред. В.М. Сидельниковой, Москва, 124 с.
5. Громова О.А. (2006). Магний и пиридоксин: основы знаний ПротоТип, 234 с.
6. Громова О.А., Андреев А.В., Скальный А.В., Быков А.Т. (2000). Влияние препарата Магне В6 на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания в зависимости от содержания магния в организме. Журн. Клиническая фармакология и терапия. № 5, с. 31–34.
7. Громова О.А., Андреев А.В., Бурцев Е.М., Скоромец А.А. (2000). Применение кавинтона при лечении ранних форм цереброваскулярной патологии у молодых. Эффективность при различных патогенетических вариантах. Геденон Рихтер в СНГ. № 4. с. 29–34.
8. Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. «Алев-В». 2001. 272 с.
9. Громова О.А., Серов В.Н., Уварова Е.В., Торшин И.Ю. Обзор исследований данных библиотеки Кокрейновского общества доказательной медицины по применению магниевых препаратов у беременных, Акушерство и гинекология, 2008 (подано в печать).
10. Кошелева Н.Г. Роль гипомagneмии в акушерской патологии и методы ее коррекции. // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. 1999. № 1. с. 42–46.
11. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. Невынашивание беременности: Этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение, СПб, 2003, 70 с.
12. Орлова С.В. Хелатные комплексы в нутрициологии и диетологии, Москва, Издание 3-е, переработанное и дополненное, 2007, с. 72.
13. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. М.: АЛЕВ-В. 2003. 670 с.
14. Сидельникова В.М. Применение препарата Магне В6 в клинике невынашивания беременности // Акушерство и гинекология, 2002, № 6, с. 47–48.
15. Спасов А.А. Магний в медицинской практике / А.А. Спасов. Волгоград, 2000. 272 с.
16. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2008, 1488 с.
17. Торшин И.Ю., Громова О.А. Молекулярные механизмы магния в развитии дисплазии соединительной ткани, Российский медицинский журнал, 2008, № 4, с. 203–209.
18. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. Магний в медицине. Кишинев. 101 с.
19. Azria E, Tsatsaris V, Goffinet F, Kayem G, Mignon A, Cabrol D. Magnesium sulfate in obstetrics: current data. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2004 Oct; 33(6 Pt 1): 510–7.
20. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. Arch Biochem Biophys. 2007 Feb 1; 458(1): 40–7. Epub 2006 Jun 12.
21. Belfort MA, Clark SL, Sibai B. Cerebral hemodynamics in preeclampsia: cerebral perfusion and the rationale for an alternative to magnesium sulfate. Obstet Gynecol Surv. 2006 Oct; 61(10): 655–65.
22. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. J Nutr Health Aging. 2006 Sep-Oct; 10(5): 377–85.
23. Bruno V. (1995). Antidegenerative effects of Mg²⁺-valproate in cultured cerebellar neurons. Funct. Neurol., 10 (3). P. 121–130.
24. Caddell J.L. The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on

the sudden infant death syndrome (SIDS). Magnes Res. 2001 Dec; 14(4): 291–303.

25. Carpenter TO, DeLucia MC, Zhang JH, Bejnerowicz G, Tartamella L, Dziura J, Petersen KF, Befroy D, Cohen D. A randomized controlled study of effects of dietary magnesium oxide supplementation on bone mineral content in healthy girls. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Dec; 91(12): 4866–72. Epub 2006 Oct 3.
26. Comparative study of the antiarrhythmic activity of magnesium aspartate L-, D- and DL-aspartate stereoisomers. Kardiologia. 2006; 46(7): 62–5. [No authors listed].
27. Corica F, Corsonello A, Ientile R, Cucinotta D, Di Benedetto A, Perticone F, Dominguez LJ, Barbagallo M. Serum ionized magnesium levels in relation to metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. J Am Coll Nutr. 2006 Jun; 25(3): 210–5.
28. Coudray C, Rambeau M, Feillecct-Coudray C, Gueux E, Tressol JC, Mazur. Rayssiguier Y. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. Magnes Res. 2005 Dec; 18(4): 215–23.
29. Coudray C, Feillet-Coudray C, Rambeau M, Tressol JC, Gueux E, Mazur A, Rayssiguier Y. The effect of aging on intestinal absorption and status of calcium, magnesium, zinc, and copper in rats: a stable isotope study. J Trace Elem Med Biol. 2006; 20(2): 73–81. Epub 2005 Dec 20.
30. De Blasio MJ, Dodic M, Jefferies AJ, Moritz KM, Wintour EM, Owens JA. Maternal exposure to dexamethasone or cortisol in early pregnancy differentially alters insulin secretion and glucose homeostasis in adult male sheep offspring. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007 Mar 13.
31. De Block C. (1999). The thymus: a barometer of malnutrition. Br. J. Nutr. May; Vol. 81, P. 345–347.
32. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25; (1).
33. Dolinska B., Ryska F. Influence of salt form and concentration on the absorption of magnesium in rat small intestine. Boll Chim Farm. 2004 May; 143(4): 163–5.
34. Durlach J, Pages N, Bac P, Bara M, Guet-Bara A. Magnesium deficit and sudden infant death syndrome (SIDS): SIDS due to magnesium deficiency and SIDS due to various forms of magnesium depletion: possible importance of the chronopathological form. Magnes Res. 2002 Dec; 15(3–4): 269–78.
35. Durlach J, Guet-Bara A, Pages N, Bac P, Bara M. Magnesium chloride or magnesium sulfate: a genuine question. 1: Magnes Res. 2005 Sep; 18(3): 187–92.
36. Durlach J, Pages N, Bac P, Bara M, Guet-Bara A. New data on the importance of gestational Mg deficiency. Magnes Res. 2004 Jun; 17(2): 116–25.
37. Feldeisen SE, Tucker KL. Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. Appl Physiol Nutr Metab. 2007 Feb; 32(1): 46–60.
38. Firoz M, Graber M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. Magnes Res. 2001 Dec; 14(4): 257–62.
39. Grimes DA, Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. Obstet Gynecol. 2006 Oct; 108(4): 986–9.
40. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. Diabetes Metab Res Rev. 2006 Nov-Dec; 22(6): 471–6.
41. Gulczynska E, Gadzinowski J, Wilczynski J, Zylinska L. Prenatal MgSO₄ treatment modifies the erythrocyte band 3 in preterm neonates. Pharmacol Res. 2006 Apr; 53(4): 347–52. Epub 2006 Feb 14.
42. He K, Liu K, Daviglius ML, Morris SJ, Loria CM, Van Horn L, Jacobs DR Jr, Savage RJ. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. Circulation. 2006 Apr 4; 113(13): 1675–82. Epub 2006 Mar 27.
43. Henriksen EJ. Exercise training and the antioxidant alpha-lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. Free Radic Biol Med. 2006 Jan 1; 40(1): 3–12.
44. Higashiura K, Shimamoto K. Magnesium and insulin resistance. [Article in Japanese]. Clin Calcium. 2005 Feb; 15(2): 251–254.
45. Higdon J. Evidence-Based Approach to Vitamins and Minerals. New York: Stuttgart, 2005
46. How HY, Zafarani L, Stella CL, Recht K, Maxwell RA, Sibai BM, Spinato JA. Tocolysis in women with preterm labor between 32 0/7 and 34 6/7 weeks of gestation: a randomized controlled pilot study. Am J Obstet Gynecol. 2006 Apr; 194(4): 976–81.
47. Ji Y, Diao J, Han Y, Huang Y, Bai H, Chen Q, Fan L, Ferro A. Pyridoxine prevents dysfunction of endothelial cell nitric oxide production in response to low-density lipoprotein. Atherosclerosis. 2006 Sep; 188(1): 84–94. Epub 2005 Nov 21.
48. Kalaitzidis R, Tsimihodimos V, Bairaktari E, Siamopoulos KC, Elisaf M. Disturbances of phosphate metabolism: another feature of metabolic syndrome. Am J Kidney Dis. 2005 May; 45(5): 851–8.
49. Kamilya G, Bharracharyya SK, Mukherji J. Changing trends in the management of eclampsia from a teaching hospital. J Indian Med Assoc. 2005 Mar; 103(3): 132, 134–5.
50. Kaplan W, Haymond MW, McKay S, Karaviti LP. Osteopenic effects of MgSO₄ in multiple pregnancies. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006 Oct; 19(10): 1225–30.

51. *Kumeda Y, Inaba M.* Metabolic syndrome and magnesium. [Article in Japanese]. *Clin Calcium.* 2005 Nov; 15(11): 97–104.
52. *Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Leveque C, Hellot MF, Benichou J;* PREMAG trial group. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. *BJOG.* 2007 Mar; 114(3): 310–8. Epub 2006 Dec 4.
53. *Matxain JM, Ristila M, Strid A, Eriksson LA.* Theoretical Study of the Reaction of Vitamin B(6) with (1)O(2). *Chemistry.* 2007 Mar 9; [Epub ahead of print].
54. *Mazur A, Maier JA, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssiguier Y.* Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys.* 2007 Feb 1; 458(1): 48–56. Epub 2006 Apr 19.
55. *McCarty MF.* High-dose pyridoxine as an 'anti-stress' strategy. *Med Hypotheses.* 2000 May; 54(5): 803–7.
56. *Mehta R, Petrova A.* Intrapartum magnesium sulfate exposure attenuates neutrophil function in preterm neonates. *Biol Neonate.* 2006; 89(2): 99–103. Epub 2005 Sep 26.
57. *Mittendorf R, Dammann O, Lee KS.* Brain lesions in newborns exposed to high-dose magnesium sulfate during preterm labor. *J Perinatol.* 2006 Jan 1; 26(1): 57–63.
58. *Mocci F, Canalis P, Tomasi PA, Casu F, Pettinato S.* The effect of noise on serum and urinary magnesium and catecholamines in humans. *Occup Med (Lond).* 2001 Feb; 51(1): 56–61.
59. *Nassar AH, Sakhel K, Maarouf H, Naassan GR, Usta IM.* Adverse maternal and neonatal outcome of prolonged course of magnesium sulfate tocolysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006; 85(9): 1099–103.
60. *Nogovitsina OR, Levitina EV.* Effect of MAGNE-B₆ on the clinical and biochemical manifestations of the syndrome of attention deficit and hyperactivity in children. [Article in Russian]. *Eksp Klin Farmakol.* 2006 Jan–Feb; 69(1): 74–7.
61. *Ogunyemi D.* Risk factors for acute pulmonary edema in preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Feb 26.
62. *Randell EW, Mathews M, Gadag V, Zhang H, Sun G.* Relationship between serum magnesium values, lipids and anthropometric risk factors. *Atherosclerosis.* 2006 Dec 7; [Epub ahead of print].
63. *Rempis R.* Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16 000 individuals. *Magnes Res.* 2001 Dec; 14(4): 283–90.
64. *Rice F, Jones I, Thapar A.* The impact of gestational stress and prenatal growth on emotional problems in offspring: a review. *Acta Psychiatr Scand.* 2007 Mar; 115(3): 171–83.
65. *Russell R.* Stress signaling in the heart by AMP-activated protein kinase. *Curr Hypertens Rep.* 2006 Dec; 8(6): 446–50.
66. *Seelig MS.* Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions; preventive and therapeutic implications (a review). *J Am Coll Nutr.* 1994 Oct; 13(5): 429–46.
67. *Sontia B, Touyz RM.* Role of magnesium in hypertension. *Arch Biochem Biophys.* 2007 Feb 1; 458(1): 33–9. Epub 2006 May 24.
68. *Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y.* Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnes Res.* 2004 Jun; 17(2): 126–36.
69. *Takaya J, Yamato F, Kaneko K.* Possible relationship between low birth weight and magnesium status: from the standpoint of «fetal origin» hypothesis. *Magnes Res.* 2006 Mar; 19(1): 63–9.
70. *Tan TC, Devendra K, Tan LK, Tan HK.* Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. *Singapore Med J.* 2006 May; 47(5): 361–6.
71. *The Maggie Trial:* a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG.* 2007 Mar; 114(3): 289–299. Epub 2006 Dec 12.
72. *The Maggie Trial:* a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG.* 2007 Mar; 114(3): 300–309. Epub 2006 Dec 12.
73. *Wedig KE, Kogan J, Schorry EK, Whitsett JA.* Skeletal demineralization and fractures caused by fetal magnesium toxicity. *J Perinatol.* 2006 Jun; 26(6): 371–4.
74. *Yavuz T, Yavuz O, Ozdemir I, Afsar Y.* Cord blood lipoprotein profile after magnesium sulphate treatment in pre-eclamptic patients. *Acta Paediatr.* 2006 Oct; 95(10): 1224–7.
75. *Young GL, Jewell D.* Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002 (1).
76. *Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Мартиросян Н.Т.* Принципы комплексной терапии угрожающего прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. том 7. № 2.
77. *Institute of medicine (US). Standing Committee on the Scientific Evaluation of dietary reference intakes. Food and nutrition board. Dietary reference intakes for folate, other B vitamins and choline. Washington DC: National Academy press. 1999. pp 150–195*

Витаминная поддержка во время беременности

д.м.н. В.Л. Тютюнник, д.м.н. Н.Е. Кан, к.м.н. О.И. Михайлова, к.м.н. М.П. Шувалова
 ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва

Для цитирования. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И., Шувалова М.П. Витаминная поддержка во время беременности // PMЖ. 2016. № 5. С. 294–296.

Проблема сохранения и укрепления здоровья является важной медико-социальной проблемой, при этом питание – один из главных факторов, определяющих состояние здоровья человека, продолжительность и качество жизни. Правильное питание создает условия для нормального физического и умственного развития, поддерживает высокую работоспособность, обеспечивает оптимальные условия для функционирования жизненно важных систем организма, сохранения репродуктивного здоровья [1].

В настоящее время в большинстве отечественных публикаций, посвященных проблемам питания, основное внимание уделяется дефициту микронутриентов в рационе, поскольку имеется высокий риск развития различных патологических состояний, связанный с недостаточным потреблением витаминов и эссенциальных микроэлементов. Среди пищевых факторов, имеющих особое значение для поддержания здоровья, работоспособности и активного долголетия человека, важнейшая роль принадлежит витаминам и минеральным веществам. Они относятся к незаменимым компонентам пищи и поэтому абсолютно необходимы для правильного протекания обмена веществ, роста и развития, защиты от вредных воздействий окружающей среды, снижения риска различных заболеваний [2–4].

По данным эпидемиологических исследований, около 2 млрд людей в мире страдают дефицитом витамина А, йода и железа. Также проблемой общественного здравоохранения является дефицит у населения таких микроэлементов, как цинк и фолиевая кислота (ФК). Дефицит витамина С выявляется у 60–80% обследованных людей, витаминов В₁, В₂, В₆, ФК – у 40–80%, железа – у 20–40%, кальция – у 40–60%, йода – до 70%, а более 40% населения имеет недостаток каротина. В наибольшей степени подвержены риску развития микронутриентной недостаточности беременные и кормящие женщины [5–7].

Перинатальный период является определяющим и формирующим состояние здоровья ребенка во все последующие периоды его жизни. Развитие плода и новорожденного во многом зависит от питания матери во время беременности. Несбалансированное питание матери негативно сказывается на течении беременности и состоянии плода: увеличивается риск рождения недоношенных и маловесных детей, а недостаток йода и ФК на ранних сроках беременности приводит к развитию врожденных пороков и гестационным осложнениям [2, 4, 8].

Исследования последних лет свидетельствуют о широком распространении дефицита витаминов и микроэлементов среди беременных и кормящих женщин во всем мире. У большинства обследованных женщин, независимо от возраста, места проживания и расовой принадлежности, наблюдается сочетанный дефицит 3-х и более витаминов, т. е. полигиповитаминозные состояния, основными методами профилактики которых являются полноценное питание и использование специа-

лизированных поливитаминных и минеральных комплексов [3, 9]. В Российской Федерации в зависимости от региона проживания дефицит витаминов и минералов у беременных колеблется от 40 до 77% [10–12].

При беременности и кормлении грудью потребность в витаминах и минеральных веществах возрастает в 2–4 раза. Увеличивается эта потребность также вследствие неблагоприятных экологических воздействий, повышается необходимость в витаминах и минералах при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени, длительно протекающих болезнях, антибактериальной терапии и т. д. [4, 8, 10]. Следует также отметить, что для благоприятного течения послеродового периода, а в последующем – и для роста здорового ребенка необходимо рациональное и сбалансированное питание кормящих женщин. Но, как правило, за счет правильного питания потребность во всех витаминах и микроэлементах не восполнить, в связи с этим рекомендуется принимать витаминно-минеральные комплексы (ВМК). В европейских странах более половины всего населения регулярно принимают ВМК, в то время как в России данный показатель значительно ниже [3, 13].

Питание матери во время беременности играет ключевую роль в регуляции развития системы «мать – плацента – плод» и тем самым влияет на здоровье ребенка. Плацента является органом, через который осуществляется обмен газов, питательных веществ и метаболитов между матерью и плодом. Плацента имеет решающее значение для питания и оксигенации плода [14]. В свою очередь поступление питательных веществ к плоду зависит от размера плаценты, ее морфологии и кровоснабжения. В течение нормальной беременности в плаценте происходит множество физиологических изменений, которые регулируются ангиогенными факторами, гормонами и различными генами для обеспечения максимальной эффективности постоянно растущего спроса на питательные вещества. Изменения в материнском организме в результате недостаточного питания могут отрицательно повлиять на эти процессы. Строение и потенциальная способность плаценты участвовать в обмене веществ определяют пренатальную траекторию роста плода и влияют на массу тела при рождении. Материнское питание влияет не только на плацентарный гомеостаз, но и на правильное развитие плода [8, 15].

Нарушение питания женщины во время беременности может привести к синдрому задержки внутриутробного развития плода и рождению маловесных детей, что в свою очередь связано с повышением перинатальной заболеваемости и смертности. Имеются данные, что новорожденные с низким весом при рождении имеют повышенный риск развития метаболического синдрома во взрослом состоянии [4, 12]. Отрицательные последствия недостаточного питания матери, как правило, заключаются в снижении поступления питательных веществ к плоду.

Правильность питания плода – результат нескольких этапов. К ним относят кратность материнского приема пищи, наличие питательных веществ в продуктах и способность плаценты эффективно транспортировать субстраты для плода. В целом материнское питание влияет на транспорт в плаценте, изменяя скорость доставки питательных веществ через нее. Плацентарный транспорт аминокислот имеет ключевое значение для развития плода и зависит от активности и расположения переносчиков аминокислот. У людей снижение концентрации циркулирующих незаменимых аминокислот (например, лейцина и лизина) приводит к нарушению роста плода [3–5]. Адекватный плацентарный транспорт жирных кислот, являющихся компонентом клеточной мембраны и источником энергии, к плоду имеет решающее значение для его нормального эмбрионального развития и роста. Материнская диета влияет на рост плода непосредственно – путем определения количества питательных веществ, косвенно влияющих на эндокринную систему плода, и эпигенетически – путем модуляции активности генов. Нарушение питания в критические периоды беременности может оказывать влияние на постнатальную жизнь потомства [6, 12, 15].

Дефицит незаменимых пищевых веществ, в т. ч. витаминов, во время беременности отражается на здоровье женщины и будущего ребенка. Дефицит витаминов в преемплантационный период и во время беременности, когда потребность женского организма в этих незаменимых пищевых веществах особенно велика, наносит ущерб здоровью матери и ребенка, повышает риск перинатальной патологии [4, 8, 10].

Учитывая вышесказанное, следует отметить, что нутритивная поддержка периода гестации – одна из главных задач акушерства, т. к. адекватная обеспеченность необходимыми пищевыми веществами во время беременности является залогом рождения здорового ребенка и, кроме того, позволяет предупредить врожденные пороки развития (ВПР) плода [4, 8, 10, 16].

По данным ВОЗ, почти все тяжелые врожденные дефекты встречаются в странах с низким и средним уровнем ресурсов, из-за недостаточного питания матерей и воздействия тератогенных агентов. Другими известными факторами риска, связанными с ВПР, являются дефицит микроэлементов, материнские заболевания, такие как диабет, ожирение, а также применение некоторых лекарственных препаратов во время беременности [17, 18].

В последнее время широко распространены исследования, посвященные изучению роли ФК в патогенезе осложненной гестации. В наибольшей степени подвержены риску развития нутриентной недостаточности беременные и кормящие женщины. Недостаточность фолатов связана с такими неблагоприятными исходами гестации, как пороки развития плода (сердечно-сосудистой, нервной системы, конечностей, органов зрения), невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, задержка его развития, преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты и преждевременные роды.

Основной аномалией при недостатке витамина В₉ в период беременности является недоразвитие нервной трубки у плода, что может привести к таким порокам развития, как гидроцефалия и анэнцефалия; мозговые грыжи; расщелина позвоночника (*spina bifida*); задержка психического и физического развития; антенатальная гибель плода. Дефицит витамина В₉ влияет и на состояние беременной, провоцирует и утяжеляет ранний токсикоз, женщина становится раздражитель-

ной, быстро утомляется, у нее снижается аппетит. Кроме того, возможно возникновение диспепсических явлений, головной боли и судорог. В тяжелых случаях при недостатке ФК развивается мегалобластная анемия. Поэтому врачи рекомендуют начинать прием витамина В₉ еще до зачатия – так, нередко женщина узнает о своей беременности на сроке 5 нед. и позже, когда организмы матери и плода особенно остро реагируют на нехватку ФК [10, 11, 19, 20].

По данным различных исследований, большинство взрослых людей потребляют меньше фолатов, чем это установлено нормами. Беременным и кормящим женщинам рекомендуется фолатов 400–800 мкг/сут, а всем остальным – 400 мкг/сут. Во время беременности значение ФК резко возрастает, ее участие в пуриновом обмене имеет определяющее значение для нормального эмбриогенеза. Достаточный уровень ФК необходим прежде всего для полноценного формирования нервной системы плода [20]. При беременности часто формируется отрицательный баланс ФК, обусловленный ее интенсивной утилизацией на нужды плода. Кроме того, ФК используется для обеспечения роста матки, плаценты, а также непрерывно усиливающегося эритропоэза в гемопозитических органах женщины. Поэтому при беременности наблюдается прогрессивное снижение уровня ФК. Известно участие ФК в гемопоэзе, в результате ее дефицита нарушается созревание как эритроцитов, так и миелоидных клеток, что приводит к анемии и лейкопении [11, 13, 16]. По результатам некоторых исследований ученые сделали вывод, что у женщин, которые потребляют ФК за 1–2 мес. до зачатия, значительно снижается вероятность возникновения дефектов нервной трубки у плода. В связи с вышеуказанным ВОЗ рекомендует полноценное питание и прием ФК в дозе как минимум 400 мкг/сут за 4–12 нед. до зачатия и до конца I триместра беременности, при этом женщинам с высоким риском развития дефектов нервной трубки у плода рекомендуется прием ФК в дозе до 4–5 мг/сут [21].

Важное значение в питании беременных и кормящих женщин имеют витамины группы В: тиамин (витамин В₁), никотинамид (витамин РР), рибофлавин (витамин В₂), пиридоксин (витамин В₆), которые участвуют в метаболизме аминокислот, углеводов, жиров, синтезе РНК и ДНК, гемоглобина, ацетилхолина, нейротрансмиттеров, обеспечивают функционирование окислительно-восстановительных реакций. Пантотеновая кислота (витамин В₅) необходима для синтеза гормонов, желчных кислот, холестерина, поддержания нормальной работы нервных клеток и обеспечения детоксикационных процессов в организме, цианокобаламин (витамин В₁₂) – для синтеза миелина, нуклеиновых кислот и эритроцитов. Во время беременности и послеродовом периоде женщины испытывают существенный дефицит вышеуказанных витаминов, который не корректируется только диетой [3, 7].

Кроме того, у беременных и кормящих отмечается дефицит важных микро- и макроэлементов. Недостаток натрия (Na) сопровождается гипонатриемией и дисфункцией ЦНС, а калия (K) – гипокалиемией, нарушениями проведения нервных импульсов, снабжения головного мозга кислородом, мышечной сократимости и др. Дефицит кальция (Ca) приводит к кальциопеническим состояниям, магния (Mg) – к нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы и гипомагниемическим судорогам, а также предрасполагает к повышенной подверженности стрессам, синдрому хронической усталости и головным болям [3, 5, 12]. Недостаточное поступление в организм меди (Cu) сопровождается не

только признаками анемии, лейкопении и костной деминерализации, но и снижением показателей иммунного статуса, а также нарушениями формирования коллагена [2, 7]. Низкий уровень потребления железа (Fe) является причиной снижения уровня иммунной резистентности, а выраженный дефицит Fe проявляется гипохромной анемией, мышечной слабостью, нарушениями вкуса и обоняния, патологическими изменениями структуры волос и ногтей, а также ухудшением сна. Имеются данные о нарушениях психомоторного и интеллектуального развития при недостатке Fe [10, 13]. При дефиците марганца (Mn) отмечаются недомогание, похудание, тошнота и/или рвота, замедление роста волос (с изменением их структуры и окраски). Также установлено, что около 80% беременных женщин в мире испытывают цинковую недостаточность. Умеренный дефицит цинка ассоциируется с осложнениями во время родов, что в свою очередь может приводить к нежелательному исходу беременности [5, 7]. В связи с вышеописанным необходимо достаточное поступление микронутриентов в организм, что возможно при приеме сбалансированного ВМК.

Сравнительные обследования показали, что у кормящих женщин, регулярно принимавших поливитаминные препараты во время беременности и продолжавших их прием после рождения ребенка, содержание витаминов А, Е, С, В₂ в плазме крови находится на оптимальном уровне и значительно выше, чем у женщин, не принимавших витамины. Наличие нужного количества витаминов и минеральных веществ в организме женщины влияет не только на их содержание в грудном молоке, но и непосредственно на его количество. У женщин, чей рацион обогащен витаминами, молока в среднем в 1,85 раза больше, чем у женщин, не принимающих дополнительно микронутриенты [4, 10, 22].

Таким образом, благоприятные исходы беременности, отсутствие осложнений, а также развитие плода и новорожденного во многом зависят от питания матери до и во время гестации. Дефицит необходимых нутриентов, возникающий при беременности и кормлении грудью, обуславливает необходимость коррекции рациона питания женщины и назначения ВМК уже на этапе подготовки к беременности [8, 13].

В настоящее время среди существующего разнообразия используемых в акушерстве ВМК наибольшее распространение получил поливитаминный препарат Элевит Пронаталь. Препарат доказал свою эффективность и безопасность применения в акушерской практике на протяжении длительного времени. Препарат содержит витамины, макро- и микроэлементы в строго сбалансированном, оптимальном для беременных количестве: 12 основных витаминов, 4 минерала и 3 микроэлемента.

Элевит Пронаталь рекомендуется к применению перед зачатием с целью восполнения дефицита витаминов и минералов в организме (в т. ч. после приема пероральных контрацептивов), что способствует подготовке к беременности, увеличивает вероятность здорового зачатия и обеспечивает оптимальное питание плода с самого начала беременности. Элевит Пронаталь компенсирует повышенные потребности беременной и плода в витаминах, способствует подготовке женщины к родам, обеспечивая оптимальное содержание микроэлементов. После родов Элевит Пронаталь также рекомендуется для применения с целью восполнения истощенных запасов микроэлементов (особенно железа) в организме и удовлетворяет повышенные потребности в витаминах и микроэлементах в период кормления грудью [23].

Преимущества поливитамина Элевит Пронаталь заключаются в том, что это единственный препарат с доказанной эффективностью в отношении профилактики возникновения врожденных дефектов. В составе препарата содержится ФК в оптимальной дозе – 800 мкг, что предупреждает развитие дефектов нервной трубки практически на 100%, снижает риск развития остальных пороков на 47%.

Цейцель Е.И. и соавт. провели сравнение результатов 2-х крупномасштабных интервенционных исследований и данных Венгерской службы наблюдения за врожденными аномалиями, что дало возможность оценить профилактическую эффективность поливитаминов, содержащих ФК (физиологическая доза – 0,8 мг/сут), и гипердоз ФК в профилактике пороков развития, в т. ч. дефектов нервной трубки. Изученный ВМК был более эффективен в профилактике дефектов нервной трубки, чем высокие дозы монопрепаратов ФК. Снижение распространенности пороков развития мочевыводящих путей, конечностей и врожденного пилоростеноза было отмечено только после использования поливитаминов. ФК также представляется эффективной в профилактике развития ректальных стеноза/атрезии. Был сделан вывод о том, что прием поливитаминов и ФК в периконцептуальном периоде статистически значимо снижает общую распространенность разнообразных пороков развития, в т. ч. дефектов нервной трубки. При этом прием ВМК снижает риск пороков на 92%, а прием только ФК в гипердозах – всего на 32% (прием в 1-й мес.) [24].

Содержание железа в препарате Элевит Пронаталь (60 мг) соответствует требованиям ВОЗ к профилактике железодефицитных состояний при беременности, что способствует нормальному развитию ребенка и предупреждает развитие анемии у матери. Магний в количестве 100 мг предупреждает преждевременное прерывание беременности, а оптимальное содержание витаминов группы В позволяет использовать препарат для профилактики или лечения рвоты беременных.

Элевит Пронаталь рекомендуется применять по 1 таблетке в день женщинам до беременности (при принятии решения о зачатии), далее на протяжении всей беременности и во время кормления грудью. Регулярный прием поливитаминного препарата способствует благоприятному протеканию беременности, хорошему состоянию и самочувствию будущей матери.

Таким образом, различные аспекты применения ВМК при беременности были учтены при создании препарата Элевит Пронаталь, что позволяет широко рекомендовать его в качестве эффективного средства восполнения витаминов и микроэлементов с целью нормального физиологического течения беременности, родов и послеродового периода, профилактики развития осложнений у матери и плода.

Литература

1. Bhutta Z.A., Salam R.A. Global nutrition epidemiology and trends // *Ann Nutr Metab.* 2012. Vol. 61 (1). P. 19–27.
2. Горбачев В.В., Горбачева В.Н. Витамины. Микро- и макроэлементы. Справочник. Минск: Книжный Дом, 2002. 445 с.
3. Громова О.А. Актуальные вопросы витаминно-минеральной коррекции у беременных и кормящих. Данные доказательной медицины. Метод. рек. для врачей. М., 2010. 114 с.
4. Мачулина Л.Н. Влияние питания беременной и кормящей женщины на здоровье ребенка // *Медицинские новости.* 2011. № 2. С. 65–67.

<http://www.rmj.ru>

Коррекция витаминного статуса у беременных

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

К.м.н. А.А. Махова, профессор М.Л. Максимов

Результаты исследований свидетельствуют о широкой распространенности дефицита микронутриентов среди беременных женщин во всех регионах нашей страны, что связано с особенностями питания, климатическими условиями, а также повышенной потребностью в микронутриентах женского организма в периоды прегравидарной подготовки, беременности и кормления грудью [1].

Во время беременности изменяется объем распределения, интенсивность метаболизма и элиминации витаминов и микроэлементов. Увеличение объема внеклеточной жидкости, циркулирующей крови, почечного кровотока и клубочковой фильтрации, а также поступления витаминов и микроэлементов в организм плода и амниотическую жидкость приводят к снижению концентрации ряда витаминов и микроэлементов в организме матери. Изменяется также активность многих печеночных ферментов, участвующих в метаболизме витаминов и микроэлементов [2].

Недостаток витаминов (гиповитаминоз) и важнейших минералов в разные периоды беременности по-разному сказывается на организме матери и ее будущего ребенка. В первом триместре беременности дефицит витаминов и микроэлементов может приводить к аномальному развитию плода и даже его гибели. Во втором и третьем триместрах нехватка витаминов не вызывает явных аномалий внутриутробного развития, но часто приводит к нарушению формирования органов и систем организма у ребенка: сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, пищеварительной.

Во время беременности изменяется не только количество необходимых организму женщины микронутриентов,

но и их соотношение. Потребность в кальции увеличивается в 1,5 раза, в железе и фолиевой кислоте – в 2 раза, в то время как в цинке, йоде, витаминах В₆ и В₁₂ – на 17–33%. Клинические исследования, проведенные в ряде европейских стран, показали, что фолиевая кислота, кальций и железо являются важнейшими микронутриентами для женщин в период беременности и лактации [2, 3].

В таблице 1 для сравнения даны нормы потребления микронутриентов у беременных и небеременных женщин.

Фолиевая кислота

Фолиевая кислота и ее соли фолаты относятся к водорастворимым витаминам группы В и могут обозначаться как витамин В₉. Фолиевая кислота является синтетической более стабильной формой, однако практически не встречается в пищевых продуктах и как компонент внутренней среды организма человека, поскольку после всасывания превращается в метаболически активные фолаты. Однако часто используется в витаминных добавках и для обогащения продуктов питания [4].

Профилактика пороков развития плода

Частота диагностики дефектов нервной трубки (ДНТ) плода в России составляет около 0,5%; ежегодно погибают до 300 новорожденных с этим диагнозом, что составляет примерно 2% в структуре общей детской смертности [2].

Рост и развитие плода характеризуются повышенной клеточной продукцией. Адекватное поступление фолатов является критическим для синтеза ДНК и РНК.

ДНТ – врожденные пороки развития, иногда фатальные, характеризующиеся анемиецефалией или расщеплением позвоночника (spina bifida). Дефекты возникают между 21-м и 27-м днями гестации. Это период, когда многие женщины еще не знают о своей беременности [5]. Результаты рандомизированных исследований показали 60–100% сокращение случаев ДНТ при дополнительном потреблении женщинами фолиевой кислоты на фоне полноценного разнообразного питания на протяжении одного 1 мес. до и в течение 1 мес. после зачатия. В США рекомендуется употребление 600 мкг фолиевой кислоты ежедневно всем женщинам репродуктивного возраста для предотвращения ДНТ, кроме этого, с 1998 г. все зерновые продукты дополнительно обогащаются фолиевой кислотой, что привело к 26% снижению данных пороков развития плода.

В Канаде, где также проводится аналогичное США обогащение продуктов питания (1,5 мг и 1,4 мг фолиевой кислоты/кг зерна соответственно), сообщается о большем снижении частоты случаев ДНТ – до 50% [6]. Известным является факт, что чем ниже уровень фолатов в эритроцитах крови, тем выше риск рождения ребенка с пороком развития нервной трубки. Достаточный с точки зрения профилактики ДНТ уровень фолатов составляет >906 нмоль/л. В вопросе пренатальной профилактики ДНТ как наиболее статистически значимого осложнения фолатного дефицита современная российская ситуация ничем не уступает таковой в стра-

Таблица 1. Рекомендуемые нормы потребления микронутриентов [Минздрав, 1991]

Микронутриент	Небеременные	Беременные
Витамин С, мг	70–80	90–100
Витамин А, мг	0,8–1	1–1,2
Витамин Е, мг	8	10
Витамин D, мкг	2,5	12,5
Витамин В ₁ (тиамин), мг	1,1–1,5	1,5–1,9
Витамин В ₂ , мг	1,3–1,8	1,6–2,1
Витамин В ₆ (пиридоксин), мг	1,8	2,1
Витамин РР (никотиновая кислота), мг	14–20	16–22
Витамин В ₉ (фолиевая кислота), мкг	200	400
Витамин В ₁₂ (цианокобаламин), мкг	3	4
Кальций, мг	800	1200
Фосфор, мг	700	700
Йод, мкг	150	200
Железо, мг	15	30
Магний, мг	320	360
Медь, мг	1,5–3	1,5–3
Цинк, мг	12	15

нах Евросоюза. Эффективность первичной профилактики показала, что у пар, принимавших фолиевую кислоту до зачатия, частота ДНТ плода по итогам многолетних наблюдений снижается в 3 раза по сравнению с популяционной распространенностью данной группы пороков.

Фолиевая кислота напрямую участвует в формировании сосудистого русла плаценты. Нарушения ангиогенеза в этой области ассоциированы с патогенезом преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности, в т. ч. с задержкой роста и антенатальной гибелью плода [5]. Адекватное потребление фолиевой кислоты способствует предотвращению возникновения других видов врожденных пороков, в т. ч. пороков сердца и недоразвития конечностей. Кроме того, низкий уровень потребления фолатов во время беременности ассоциируется с повышенной частотой преждевременных родов и низкой массой тела младенца при рождении. В последнее время считается, что повышенное содержание в крови гомоцистеина является индикатором функциональной фолатной недостаточности. Это состояние связывается с повышенным риском выкидыша и такими осложнениями беременности, как эклампсия и преждевременная отслойка плаценты [2].

Дефицит фолиевой кислоты приводит к реализации наиболее неблагоприятных звеньев патогенеза артериальной гипертензии у беременных – к тотальной ангиопатии, микротромбозам, нарастанию инсулинорезистентности.

Согласно данным, опубликованным в зарубежной литературе, фолатный дефицит и полиморфизм метилтетрагидрофолатредуктазы связаны с отслойкой или инфарктами плаценты, спонтанными абортми, привычным невынашиванием вследствие распространенных дефектов формирования и созревания элементов трофобласта и плацентарного сосудистого русла; преэклампсией.

В целом рандомизированные контролируемые исследования показали снижение от 60% до 100% случаев развития ДНТ при условии потребления женщиной фолиевой кислоты в дополнение к разнообразной диете в течение 1 мес. до и 1 мес. после зачатия. Расширенные данные свидетельствуют о том, что гомоцистеинснижающий эффект фолиевой кислоты играет важную роль в снижении риска ДНТ [6].

Таким образом, есть основания для продолжения дополнительного потребления фолиевой кислоты в течение всей беременности, в т. ч. и после закрытия нервной трубки, с целью профилактики других возможных осложнений.

Витамин В₁₂

Витамин В₁₂ играет большую роль в процессе овуляции, поэтому необходим для наступления беременности. Недостаток этого вещества может привести либо к отсутствию овуляции, либо к прекращению развития оплодотворенной яйцеклетки, что ведет к выкидышу на ранней стадии беременности. Есть данные, что терапия витамином В₁₂ во многих случаях увеличивает вероятность успешного зачатия. Женщины, которые испытывают нехватку витамина В₁₂, имеют повышенный риск бесплодия и повторяющихся выкидышей.

При бесплодии и повторяющихся выкидышах целесообразно провести тест на уровень витамина В₁₂ в организме женщины [2].

Дефицит витамина В₁₂ у грудных детей возникает при неправильном питании матери, а также в случае злоупотребления ее алкоголем. Также нехватку этого витамина ощущают дети, чьи матери придерживаются вегетарианской диеты.

Гомоцистеин может накапливаться в крови при недостатке фолиевой кислоты и/или витамина В₁₂. Снижение уровня витамина В₁₂ в крови и амниотической жидкости беременных женщин связывается с повышенным риском ДНТ. Предполагается, что адекватное потребление витамина В₁₂ в дополнение к фолиевой кислоте может сыграть значимую роль в профилактике ДНТ [7].

Биотин

Биотин – водорастворимый витамин, который, как правило, классифицируется как комплекс витаминов группы В. Исследования показали, что потребность в биотине возрастает во время беременности и что его пищевой статус во время беременности снижается [3]. В одном исследовании сообщалось, что экскреция биотина снизилась ниже нормального уровня на поздних сроках беременности у 6 из 13 женщин, что позволяет предположить существенное снижение пищевого статуса по биотину. Более половины беременных женщин имеют аномально высокие экскреции метаболитов (3-гидроксиизоэвалериановой кислоты), что отражает снижение активности биотинзависимых ферментов. Обследование 26 беременных женщин показало, что при дополнительном приеме биотина снизилась экскреция этого метаболита по сравнению с группой плацебо. Таким образом, ученые предполагают, что дефицит биотина во время беременности может быть достаточно распространенным состоянием [1].

В одном из исследований частота снижения активности пропионил-КоА карбоксилазы лимфоцитов (маркер дефицита биотина) во время беременности была более 75%. Хотя уровень истощения биотина недостаточно серьезен, чтобы вызвать диагностические признаки или клинические симптомы, такие наблюдения являются источником беспокойства, поскольку было показано, что субклинический дефицит биотина – причина врожденных дефектов у некоторых видов животных. В настоящее время, по разным оценкам, дефицит биотина развивается у не менее чем 1/3 женщин во время беременности [8]. Косвенные данные также свидетельствуют, что дефицит биотина может вызывать врожденные дефекты и у людей.

Потенциально возможный риск тератогенеза (неправильного развития эмбриона или плода) при дефиците биотина делает целесообразным обеспечение адекватного потребления биотина в течение всей беременности. Поскольку беременным женщинам рекомендуется потреблять дополнительное количество фолиевой кислоты до и во время беременности (см. фолиевая кислота) для предотвращения ДНТ, было бы удобно получать дополнительное количество биотина (не менее 30 мкг/сут) в виде поливитаминов, которые также содержат по меньшей мере 400 мкг фолиевой кислоты [9].

Витамин А

Жирорастворимый витамин А относится к группе ретиноидов. Витамин А в человеческом организме может существовать в форме спирта (ретинол), альдегида (ретиноль) и кислоты (ретиноевая кислота); кроме того, известны эфиры этих соединений и их пространственные изомеры.

Для нормального развития беременности требуется достаточное количество витамина А, однако избыток ретинола во время беременности, как известно, вызывает врожденные дефекты. Никакого увеличения риска развития врожденных дефектов, вызванных витамином А, не наблюдается при употреблении данного микроэлемента в дозах ниже 3000 мкг/сут (10 000 МЕ/сут) [3]. Продукты питания, если только они не содержат нитра-

тов, не подавляют усвоение витамина А. Но при всасывании витамина А возникает другая сложность: для успешного усвоения этого микронутриента необходимо присутствие жиров, витамина Е и белков. При недостатке любого из данных компонентов всасывание витамина А сокращается, даже если пища обогащена им [2]. Согласно нормам суточного потребления витаминов, принятым в Российской Федерации, беременная женщина должна потреблять не более 1200–1400 мкг витамина А, что соответствует 3960–4620 МЕ.

Потребление витамина А в неоправданно высоких дозировках (более 10 000 МЕ/сут) для беременных опасно, т. к. это может привести к дефектам развития органов и тканей плода [10].

Витамин Е

Витамин Е участвует в процессах тканевого дыхания и метаболизме белков, жиров и углеводов. Также витамин Е – это антиоксидант, он защищает организм от вредного воздействия свободных радикалов. Недостаток витамина Е приводит к проблемам в организме и матери, и ребенка.

Результаты проведенных экспериментальных исследований продемонстрировали, что витамин Е является незаменимым для правильного развития плода у крыс. Состояния, связанные с нарушением поглощения витамина Е, приводят к эмбриональной летальности и у мышей. Однако нет достоверных данных, подтверждающих, что возможной причиной нарушения эмбриогенеза у людей является дефицит витамина Е, α -ТТР или апо-В [11].

Увеличение в крови α -токоферола во время беременности ассоциировано с увеличением концентрации липидов. Выявлено, что при патологическом течении беременности концентрация в крови α -токоферола ниже, чем при физиологической беременности соответствующего гестационного срока [1]. Хорошо известно, что не существует четкой связи между концентрацией витамина Е в крови матери и плода. Краткосрочный прием витамина Е беременными женщинами перед родами значительно повышает статус витамина Е только у матери. Считается, что витамин Е недостаточно эффективно проходит через плаценту в кровоток ребенка. Механизмы регуляции плацентарной передачи остаются окончательно неизученными, предполагается регулирующая роль α -ТТР по переносу α -токоферола через плацентарный барьер.

Также обсуждается роль оксидативного стресса в патогенезе преэклампсии и эклампсии. Предполагается, что витамины с антиоксидантным потенциалом могут иметь положительный терапевтический эффект при назначении беременным из групп риска [3]. Однако раннее назначение антиоксидантов, таких как витамины Е и С, для женщин с высоким риском развития преэклампсии может иметь клиническое значение. На основе доплеровского исследования маточных артерий Chappell et al. выявили у 283 женщин повышенный риск развития преэклампсии. В группе приема витаминов Е (263 мг/сут) и С (1000 мг/сут) риск развития преэклампсии был в 2 раза ниже, чем в группе плацебо. Интересно, что назначение витаминов было связано с улучшением функции эндотелия и меньшей степенью выраженности плацентарной дисфункции. Эти данные, наряду с уменьшением концентрации изопростанов у женщин, которые получали витаминный антиоксидантный комплекс, демонстрируют биохимическую основу улучшения клинического состояния пациенток.

В последнее время широко обсуждается роль витамина Е и в профилактике снижения сперматогенеза у мужчин, что связано с его антиоксидантным потенциалом

и способностью стабилизации мембран сперматозоидов. Предполагается, что витамин Е в комбинации с селеном необходим для нормального процесса сперматогенеза. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения [2].

Дефицит витамина Е у недоношенных детей сопровождается гемолитической анемией и вызывает нарушения зрения. Риск возникновения этих заболеваний у доношенных детей при дефиците витамина Е также достаточно велик [11].

Большинство специалистов рекомендуют беременным женщинам дополнительный прием витамина Е. Однако специалисты из Университетского медицинского центра Роттердама (Нидерланды) считают, что прием витамина Е во время беременности может стать причиной возникновения у малыша заболеваний сердечно-сосудистой системы. Было проведено обследование 276 женщин, у детей которых при рождении были обнаружены проблемы с сердцем, и 324 женщин, чьи дети появились на свет абсолютно здоровыми. Оказалось, что женщины, чьи дети родились с дефектами сердца, потребляли во время беременности большую дозу витамина Е. Исследование показало, что дети женщин, которые в течение первых 2-х мес. беременности принимали более 14,9 мг витамина Е в сутки, в 9 раз чаще появлялись на свет с врожденными органическими и функциональными нарушениями в работе сердца [1–3].

Витамин D

Витамин D (антирахитический витамин) – жирорастворимый микроэлемент, он необходим для поддержания нормального метаболизма кальция.

При дефиците витамина D увеличенная абсорбция Ca^{2+} становится недостаточной для удовлетворения потребности организма в кальции. При этом происходит повышение секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) паращитовидными железами, что приводит к мобилизации кальция из скелета для поддержания нормального уровня Ca^{2+} в сыворотке крови, – состояние, известное как вторичный гиперпаратиреоз. В течение многих лет в медицине общепризнанно, что тяжелый дефицит витамина D может иметь серьезные последствия для здоровья костей, однако последние исследования показывают, что роль витамина D более значительна [12]. У младенцев и детей при тяжелом дефиците витамина D развивается недостаточность минерализации костной ткани, при этом в наибольшей степени страдают быстрорастущие кости. Пластины роста (эпифизарные пластины) костей продолжают увеличиваться, но в отсутствие адекватной минерализации несущие конечности (руки и ноги) искривляются. У младенцев рахит может привести к задержке закрытия родничка в черепе и деформации грудной клетки в результате нагнетательного действия диафрагмы. В тяжелых случаях низкий уровень кальция в сыворотке (гипокальциемия) может вызывать судороги. Несмотря на обогащение продуктов питания витамином D, по всему миру сообщается о многочисленных случаях рахита [3].

С другой стороны, высокие дозы применяемого во время беременности витамина D, возможно, совместно с генетическими факторами, могут обусловливать тяжелую форму идиопатической гиперкальциемии у новорожденного. Прием больших доз витамина D во время беременности также может привести к возникновению надклапанного стеноза аорты у новорожденного [2].

Витамин B₆

Поскольку витамин B₆ не синтезируется в организме человека, он должен поступать с пищей. Пиридоксальфосфат играет жизненно важную роль в функционирова-

нии около 100 ферментов, которые катализируют необходимые химические реакции в организме человека [1].

Токсикозы беременных (тошнота и рвота во время беременности)

Витамин В₆ с 1940 г. использовался для лечения тошноты во время беременности. Данный микроэлемент был включен в состав Bendectin – лекарства, которое было создано для лечения утренней тошноты, а затем отозвано с рынка в связи с недоказанными опасениями, что оно повышает риск врожденных дефектов у плода [13].

Результаты 2-х двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых изучали прием 25 мг пиридоксина каждые 8 ч в течение 3-х дней или 10 мг пиридоксина каждые 8 ч в течение 5 дней [14], показывают, что витамин В₆ может оказывать лечебное действие в отношении утренней тошноты. Каждое исследование показало небольшое, но заметное снижение случаев тошноты или рвоты у беременных женщин. Систематический обзор [Jewell D. et al.] плацебо-контролируемых исследований по изучению влияния витамина В₆ на симптомы тошноты на ранних сроках беременности выявил некоторую терапевтическую эффективность назначения данного витамина [3]. Тем не менее следует отметить, что симптомы тошноты часто проходят без лечения, что делает затруднительным проведение хорошо контролируемых исследований.

Рибофлавин

В организме человека рибофлавин является неотъемлемым компонентом коферментов: флавинадениндинуклеотида (ФАД) и флавиномононуклеотида (ФМН). Коферменты, полученные из рибофлавина, называются флавокоэнзимы, а ферменты, которые используют флавокоэнзимы, – флавопротеины [1].

Преэклампсия характеризуется наличием повышенного АД, белка в моче и отеками во время беременности. У 5% женщин преэклампсия может прогрессировать до эклампсии, что является одной из основных причин материнской смертности.

Исследование, проведенное у 154 беременных женщин с повышенным риском развития преэклампсии, обнаружило, что женщины с недостаточностью рибофлавина имели в 4,7 раза больше шансов развития преэклампсии, чем те, у кого был адекватный пищевой статус по рибофлавинову.

Причины преэклампсии/эклампсии до конца не изучены. Однако предполагается, что в основе лежит снижение внутриклеточного уровня флавокоэнзимов, которое может привести к митохондриальной дисфункции, увеличению окислительного стресса и нарушению высвобождения оксида азота, что вызывает расширение кровеносных сосудов [2].

Высокая распространенность нарушений витаминно-минерального статуса у женщин в период беременности диктует необходимость приема витаминно-минеральных комплексов. Эти препараты должны содержать витамины и минералы в дозах, соответствующих рекомендуемым нормам потребления для беременных женщин, которые в среднем на 25% выше, чем для женщин детородного возраста.

Элевит® Пронаталь – поливитаминный препарат для беременных, эффективность и безопасность которого доказана клиническими исследованиями. Например, по данным исследования, проведенного A.E. Czeizel et al., было показано, что прием витаминно-минерального комплекса Элевит® Пронаталь снижал риск пороков развития на 92%, а прием только фолиевой кислоты в мегадозах – на 32% [18].

Таким образом, прием витаминно-минерального комплекса Элевит® Пронаталь способствует рождению здорового ребенка, обеспечивая повышенные потребности матери и плода в витаминах и минералах до и во время беременности, а также при кормлении грудью.

Каждая таблетка Элевит® Пронаталь содержит:

Витамины: А – 1,2 мг, В₁ – 1,6 мг, В₂ – 1,8 мг, В₆ – 2,6 мг, В₁₂ – 4 мкг, С – 100 мг, D₃ – 12,5 мкг, Е – 15 мг, фолиевая кислота – 0,8 мг, биотин – 0,2 мг, пантотенат кальция – 10 мг, никотинамид – 19 мг.

Минералы: кальций – 125 мг, магний – 100 мг, фосфор – 125 мг, железо – 60 мг, медь – 1 мг, марганец – 1 мг, цинк – 7,5 мг.

Эффективность препарата Элевит® Пронаталь доказана двойным слепым плацебо-контролируемым клиническим исследованием, которое проводилось с 1984 по 1991 г. с участием 5500 беременных. Более чем 15-летний опыт применения в Европе и России подтверждает эффективность и хорошую переносимость витаминно-минерального комплекса Элевит® Пронаталь [4].

Также исследовалась эффективность препарата Элевит® Пронаталь для профилактики железодефицитной анемии (ЖДА) и гестоза при беременности. В исследование были включены 60 беременных, находившихся на стационарном лечении в родильном отделении НИИ АГ им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург). Лабораторное исследование клинических анализов крови показало, что у беременных на фоне приема препарата Элевит® Пронаталь не происходило снижения гемоглобина ко второму триместру беременности, при этом наблюдался достоверный рост уровня железа сыворотки крови в пределах физиологической нормы. Отсутствие снижения уровня гемоглобина в исследованной группе свидетельствует об эффективной профилактической роли комплекса Элевит® Пронаталь в отношении ЖДА. Уровень ферритина и трансферрина у данных пациенток существенно не изменился, оставаясь в пределах физиологической нормы [16], что подтверждает безопасность дозировки железа в препарате, поскольку не только низкий, но и повышенный уровень данных металлопротеидов в сыворотке является фактором высокого риска развития различной патологии, в т. ч. инфарктов, инсультов и других сосудистых заболеваний [17].

Элевит® Пронаталь рекомендуется принимать женщинам до беременности (при принятии решения о зачатии), далее на протяжении всей беременности и во время кормления грудью по 1 таблетке в сутки после еды, запивая небольшим количеством воды.

Специальный состав Элевит® Пронаталь разработан для восполнения потребности женщин в витаминах и микроэлементах, необходимых для нормального течения беременности. Количественный состав комплекса Элевит® Пронаталь соответствует дозам, которые рекомендованы для рациона питания беременных и кормящих женщин.

Литература

1. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных // Гинекология. 2002. Т. 4, № 1.
2. Ших Е.В. Рациональная витаминотерапия беременных // РМЖ. 2006. Т. 14, № 1 (253).
3. Ших Е.В., Ильенко Л.И. Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-ми-