АКУШЕРУ-ГИНЕКОЛОГУ – ВРАЧУ И ЧЕЛОВЕКУ

StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

Репринт

Микронутриентная поддержка с доказанной пользой для планирующих ребёнка и беременных. Мнение зарубежных и российских экспертов

И.Д. Ипастова, С.А. Маклецова

Журнал StatusPraesens #5 [34] / 2016

© Wavebreak Media / Фотобанк Лори

всем — но не всё!

Микронутриентная поддержка с доказанной пользой для планирующих ребёнка и беременных. Мнение зарубежных и российских экспертов

По материалам выступлений: Жана Карло **Ди Ренцо**, докт. мед. наук, декана факультета акушерства Перуджийского университета, почётного генерального секретаря FIGO (Перуджа, Италия); Ольги Анатольевны **Пустотиной** докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Зульфии Сагдуллаевны **Ходжаевой**, докт. мед. наук, главного научного сотрудника 1-го акушерского отделения патологии беременности НЦАГиП им. В.И. Кулакова (Москва)

Авторы-обозреватели: Ирина Дмитриевна Ипастова, StatusPraesens; канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова, StatusPraesens (Москва)

Вокруг темы микронутриентной поддержки женщины в прегравидарный период или во время беременности не прекращаются жаркие дискуссии, не позволяя клиницистам выработать единые подходы. Назначать или не назначать витамины и минералы? А если да, то какие — по отдельности или в форме поливитаминов? В какой дозе? С какого времени? Как долго?

Минувшей осенью Москву посетил проф. Жан Карло Ди Ренцо (Gian Carlo Di Renzo), почётный генеральный секретарь FIGO, личность выдающаяся и почти легендарная. С участием итальянского эксперта, работавшего в тандеме с двумя российскими клиницистами проф. Ольгой Анатольевной Пустотиной и докт. мед. наук Зульфиёй Сагдуллаевной Ходжаевой, 29 сентября 2016 года в рамках форума «Мать и дитя» состоялся круглый стол «Роль микронутриентов в прегравидарной подготовке: стандарты и реалии акушерской практики». Редакция SP суммировала в статье ключевые положения этой знаменательной встречи.

Итак, главными выводами круглого стола, безоговорочно поддерживаемыми как проф. Ди Ренцо, так и ведущими российским экспертами, стали такие.

1. Преконцепционная подготовка необходима.

2. Назначение микронутриентов обязательно, но крайне селективно — только тех, польза которых доказана для беременной и будущего ребёнка.

При кажущейся простоте приведённых выводов до настоящего момента как в нашей стране, так и в мире в целом

прегравидарную подготовку проводят далеко не всем женщинам, тогда как назначение микронутриентной поддержки если и происходит, обычно основано на идеологии «всем — всё».

А так ли нужно назначать всё? И эта концепция действительно непривычна для российской аудитории.

Бесспорные фолаты

Своё выступление проф. Жан Карло Ди Ренцо посвятил важнейшему микронутриенту с доказанной пользой для беременных — фолиевой кислоте. Этот витамин действительно нужен всем без исключения женщинам, готовящимся к беременности.

В начале своей лекции итальянский эксперт акцентировал внимание аудитории на том, что, несмотря на всеобщую осведомлённость врачей о пользе приёма фолиевой кислоты, на сегодняшний день не так всё просто и до сих пор есть спорные и не всем очевидные вопросы.

В числе последних проф. Ди Ренцо особо выделил один: какую дозу фолиевой кислоты считать правильной для прегравидарной подготовки и для поддержки гестации. Проф. Ди Ренцо затронул также в своём выступлении все ключевые аспекты приёма этого витамина: чётко определил оптимальное время начала микронутриентной поддержки, представил новый взгляд на её положительные эффекты, рассказал о феномене, когда в условиях дефицита витамина B_{12} организм, несмотря на нормальное содержание фолатов в крови, всё равно испытывает в них дефицит, а также о конкретных клинических рекомендациях. Однако начал свой рассказ профессор с простого и самого важного...

Фолаты и фолиевая кислота: есть ли разница?

Учитывая частую путаницу терминов «фолиевая кислота» и «фолаты» либо даже их использование в качестве синонимов, проф. Ди Ренцо пояснил, что в первом случае речь идёт о синтетическом веществе, которое не существует в такой форме в природе, а во втором — о соединении именно природного происхождения.

При этом фолиевая кислота и фолаты различаются между собой как по химической структуре, так и по метаболической активности. Фолаты — активные соединения витамина группы В, а вот фолиевая кислота — синтетическое неактивное вещество. Попав в организм, фолиевая кислота вступает в фолатный, а затем — в метиониновый цикл, в ходе которых происходит её превращение в активную форму — 5-МТГФ. Именно он и служит донором метильной группы, необходимой для метилирования ДНК.

В целом фолиевая кислота, превращаясь в фолаты непосредственно в организме человека, выполняет чрезвычайно важные функции.

- Производные (или части) фолиевой кислоты нужны для синтеза пуриновых оснований — аденина и гуанина, т.е. они выступают строительными блоками, из которых и состоит ДНК человека.
- Фолаты необходимы для процесса метилирования ДНК (т.е. поддержания в активном/неактивном состоянии генов человека), поскольку выступают непосредственными «донорами» метильной группы.
- Фолаты непосредственно участвуют в биохимическом превращении метионина в гомоцистеин и обратно, благодаря чему гомоцистеин не накапливается в крови. Избыточные концентрации последнего выступают значимым фактором риска заболеваний сердца и сосудов, а при беременности нарушают фетоплацентарное кровообращение, что напрямую ассоциировано с увеличением риска невынашивания.

При этом важно, что доказана высокая распространённость в популяции полиморфизма генов, регулирующих активность ферментов фолатного цикла, например 5-метилтетрагидрофолатредуктазы (5-МТГФР). Мутации генов, кодирующих этот белок, ухудшают, а иногда и вовсе делают невозможным

Жан Карло Ди Ренцо (Gian Carlo Di Renzo, Италия) — эксперт в вопросах акушерства и гинекологии, чрезвычайно деятельный и увлекающийся человек, которого хорошо знают в России именно благодаря этим удивительным качествам. Он — **доктор медицины и философии** (MD, PhD), почётный генеральный секретарь и почётный профессор Международной федерации акушерства и гинекологии (International federation of gynecology and obstetrics, FIGO), почётный профессор Королевской коллегии акушеров и гинекологов (Royal college of obstetricians and gynaecologists, RCOG), Американской коллегии акушеров и гинекологов (American college of obstetricians and gynecologists, ACOG), президент **Международного общества шоколада и какао в медицине** (International society of chocolate, cocoa in medicine, ISCHOM*), генеральный секретарь Новой европейской хирургической академии (New European surgical academy, NESA).

Жан Карло Ди Ренцо — декан факультета акушерства **Перуджийского университета** (Perugia university), директор Международной и Европейской школы перинатальной и репродуктивной медицины (Permanent international and European school in perinatal, neonatal and reproductive medicine, PREIS School) во Флоренции. Кроме того, он выступает основателем и главным редактором издания «Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine», автором более 12ФФ печатных работ, из которых около 8Ф — книги. Жан Карло Ди Ренцо побывал докладчиком почти на 13ФФ конференциях, конгрессах и встречах, выступил организатором или председателем более ЧФФ симпозиумов.

Словом, личность не просто многогранная — выдающаяся! И очень симпатичная.

* Ди Ренцо Ж.К., Одинцова В.В. Обзор доказательств профилактических и терапевтических свойств фитокомплекса Theobroma cacao // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016. №3 [32]. С. 66–70.

образование фермента, без которого блокируются многие биохимические реакции фолатного цикла. А это уже чревато очень неприятными последствиями.

- Дефицитом 5-МТГФ и, как следствие, недостатком предшественников пуриновых оснований ДНК, что обусловливает нарушение биосинтеза ДНК плода.
- Изменением в метилировании ДНК и, как следствие, формированием дефектов нервной трубки плода (ДНТ, см. далее).
- Повышением концентрации гомоцистеина, по мере чего растёт риск тромботических осложнений (например, инфарктов и инсультов плаценты).

Принимать ДО зачатия

Одна из самых главных сложностей, пока не преодолённых ни в одной стране мира, — слишком позднее начало приёма препаратов фолиевой кислоты беременными для профилактики ДНТ плода, так как эта аномалия формируется на 3–4-й неделе гестации. Только 5–20% женщин принимают фолиевую кислоту до зачатия, тогда как подавляющее большинство беременных встают на учёт и получают соответствующие рекомендации в тот период, когда критические сроки формирования нервной трубки миновали, — в 8–10 нед.

Решение этой проблемы проф. Ди Ренцо видит в активной работе по нескольким направлениям:

- разработка практического руководства по питанию;
- фортификация продуктов фолиевой кислотой;
- прегравидарная подготовка с назначением этого витамина;
- включение фолиевой кислоты в состав гормональных контрацептивов.

Проф. Ди Ренцо обратил внимание клиницистов, что эффективность фолиевой кислоты в профилактике ДНТ твёрдо доказана в обновлённом Кокрейновском систематическом обзоре 2015 года «Эффективность и безопасность обогащения рациона беременных фолиевой кислотой во время преконцепционной подготовки для предотвращения аномалий развития»[1].

По итогам этой масштабной работы, объединившей пять рандомизированных клинических исследований, было установлено, что ежедневный приём фолиевой кислоты до зачатия и на ранних сроках беременности по сравнению с отсутствием мер, приёмом плацебо или других витаминов снижает риск рождения ребёнка с ДНТ на 69% (ОР=0,31; 95% ДИ 0,17–0,58)[1].

Чтобы полноценно использовать потенциал фолиевой кислоты в профилактике ДНТ, проф. Ренцо, в том числе на основании рекомендаций FIGO, предлагает назначать её до зачатия по меньшей мере на срок около 6–8 нед, поскольку именно столько времени в среднем уходит на то, чтобы концентрация фолатов в эритроцитах достигла оптимальных значений[2].

[Для полноценного использования потенциала фолиевой кислоты в профилактике ДНТ необходимо назначать её до зачатия на срок около 6–8 нед — столько времени уходит на то, чтобы концентрация фолатов в эритроцитах достигла оптимальных значений.]

Кстати, важно отметить, что оптимальное содержание фолатов в эритроцитах составляет 906 нмоль/л и более. Этот показатель был определён в ходе эпидемиологического исследования[3], в котором было установлено, что риск ДНТ возрастает в зависимости от концентрации фолатов в эритроцитах:

- менее 340 нмоль/л — в 8 раз;
- 341–453 нмоль/л — в 4 раза;
- 454–680 нмоль/л — в 3 раза;
- 681–906 нмоль/л — в 2 раза.

Важно, чтобы пациентка принимала фолиевую кислоту уже в период контрацепции, так как до половины женщин репродуктивного возраста беременеют в течение 3 мес после прекращения использования контрацептивных препаратов — насыщение фолатами эритроцитов необходимо начинать заранее.

Дефицит фолатов: не только ДНТ

В своём выступлении проф. Ди Ренцо очень подробно остановился и на других неблагоприятных исходах гестации, помимо ДНТ, которые, как оказалось, тоже могут быть связаны с дефицитом фолатов:

- снижение массы тела плода и преждевременные роды;
- отслойка нормально расположенной плаценты;
- невынашивание беременности.

Такое масштабное влияние фолатного дефицита было установлено в ходе популяционного исследования Hordaland homocysteine study (Норвегия, 2000), в котором оценивали зависимость между уровнем гомоцистеина, который служит чувствительным маркером нарушенного фолатного статуса, и исходами беременности[4]. У 5883 женщин репродуктивного возраста определили уровень гомоцистеина в плазме крови и соотнесли его с исходами наступивших беременностей.

По итогам проведённой авторами работы были сделаны более чем любопытные выводы[4].

- Риск преждевременных родов до 32 нед и низкой массы тела ребёнка у женщин с высоким уровнем гомоцистеина (более 11 мкмоль/л) выше в 2 раза по сравнению с теми, у кого содержание этого вещества в крови ниже.
- Риск отслойки плаценты при концентрации гомоцистеина выше 15 мкмоль/л возрастает более чем в 3 раза.

Кстати, несколькими годами ранее уже была установлена связь между недостатком фолиевой кислоты и риском выкидыша: при сравнении концентрации витамина B_9 (т.е. фолатов) в крови у женщин, которые перенесли самопроизвольный аборт, и у тех, у кого гестация завершилась благополучно, выяснилось, что дефицит фолиевой кислоты в первой группе испытывали 19% женщин, тогда как во второй — только 6%[5].

© Africa Studio / shutterstock.com

Ловушка для неосведомлённых

Важным условием правильного метаболизма фолатов наряду с нормальной активностью 5-МТГФР выступает адекватное содержание цианокобаламина (витамина B_{12}). Однако о последнем, к сожалению, при назначении фолиевой кислоты часто забывают. Этому же способствует тот факт, что проявления недостатка фолиевой кислоты и витамина B_{12} клинически сходны — результатом может стать чрезвычайно опасная для женщины ситуация.

При нормальном содержании фолиевой кислоты в крови возможен недостаток витамина B_{12} — феномен, получивший весьма говорящее название «ловушка фолатов». Он состоит в том, что в условиях дефицита B_{12} даже при достаточном поступлении фолатов в организм последние накапливаются в крови, но не поступают в клетки, при этом гомоцистеин не конвертируется в метионин и накапливается. Результаты анализов крови на содержание фолатов в этом случае свидетельствуют о норме, тогда как на самом деле в организме протекают патологические процессы с повышением всех вышеупомянутых акушерских рисков — ДНТ плода, выкидыша, отслойки нормально расположенной плаценты, преждевременных родов и рождения ребёнка с низкой массой тела.

Вот почему так важно обращать внимание на клинические признаки дефицита витамина B_{12}, которые в целом похожи на таковые при нехватке фолатов:

- изменения показателей красной крови;
- межфаланговую пигментацию;
- ангулярный стоматит;
- атрофический глоссит;
- неврологическую симптоматику.

Следует также принимать во внимание следующие факторы риска недостатка витамина B_{12}.

- Повышенный его расход при беременности (хотя при нормальном питании и отсутствии других факторов риска организм, как правило, способен справляться самостоятельно), лактации, гипертиреозе, диссеминированном раке.
- Недостаточное потребление животной пищи, богатой витамином B_{12} (рыба, мясо, молоко, яйца, сыры), вегетарианская диета.
- Нарушенная абсорбция: мальабсорбция, кишечные заболевания, дисбактериоз.
- Ожирение.

Пациенткам, имеющим перечисленные факторы риска, необходимо, во-первых, рекомендовать полноценное питание с обязательным употреблением продуктов животного происхождения,

© Liv friis-larsen / Shutterstock.com

[Феномен, получивший название «ловушка фолатов», подразумевает следующее: при дефиците B_{12} фолаты, даже поступающие в достаточном количестве, накапливаются в крови, но не попадают в клетки. Отсутствие фолатов в метиониновом цикле приводит к накоплению токсичного гомоцистеина.]

а во-вторых, назначать дополнительный приём цианокобаламина. Удачным решением в этом случае, кстати, может стать препарат «Фолибер», сочетающий в одной таблетке 400 мкг фолиевой кислоты и 2 мкг витамина B_{12}.

Таким образом, до и во время периода зачатия необходимо стремиться к своевременному выявлению дефицита не только фолиевой кислоты, но и витамина B_{12}. Их дефицит следует в обязательном порядке компенсировать приёмом специальных лекарственных средств, содержащих не все витамины, а только те, в которых есть реальная потребность.

Витаминов много... бывает?

Проф. Ди Ренцо в своём выступлении уделил внимание также вопросу «Всегда ли больше — лучше?», говоря о фолиевой кислоте в сравнении с поливитаминами. Как показали результаты датского популяционного ретроспективного исследования 2014 года «Приём витаминов перед зачатием и внутриутробная смерть плода» — не всегда. В ходе телефонного интервью почти 36 тыс. женщин, принимавших до зачатия микронутриенты, были опрошены о течении и исходах беременности.

[Прегравидарная подготовка и беременность — критические периоды, в которые женщина нуждается в дополнительной микронутриентной поддержке.]

Важно, что в исследование попали почти все датчанки, рожавшие между 1996 и 2002 годами, части из которых акушеры-гинекологи назначали по тем или иным причинам поливитамины, а части — только фолиевую кислоту (при этом анализ показаний, по которым врачи делали выбор, назначить поливитамины или фолаты, не входил в задачи исследования). По итогам работы было выявлено, что в группе женщин, которым врачи назначили поливитамины, был несколько повышен риск гибели плода — на 12% (ОР=1,12; 95% ДИ 1,01–1,25), тогда как у женщин, принимавших только фолиевую кислоту, этот риск увеличен не был[6]. Как отметил проф. Ди Ренцо, результаты исследования действительно тревожны и могут быть ещё одним подтверждением концепции «всем — но не всё».

Рекомендации FIGO

В завершение своего выступления проф. Ди Ренцо представил клиницистам рекомендации FIGO 2015 года по питанию в подростковый, прегравидарный и послеродовой период, руководствующий принцип которых отражён в полном заголовке гайдлайна FIGO recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: think nutrition first[8]. Думайте прежде всего о рациональном питании!

В качестве примера правильного питания проф. Ди Ренцо привёл средиземноморскую диету. Она предполагает употребление в пищу большого количества овощей и фруктов, рыбы, растительного масла, цельного зерна, макаронных изделий и риса, немного (!) мяса и картофеля. Это позволит естественным образом удовлетворить эндогенную потребность в большинстве микронутриентов, особенно в фолиевой кислоте и других витаминах группы В, а также А, Е, С, цинке, магнии.

Однако, по мнению профессора, прегравидарная подготовка и беременность — критические периоды, в которые женщина всё-таки нуждается в дополнительной микронутриентной поддержке. Вот такие рекомендации по правильной микронутриентной поддержке в прегравидарный и послеродовой периоды содержит руководство FIGO.

- Всем планирующим беременность в отсутствие отягощённого анамнеза по ДНТ следует принимать ЧФФ мкг фолиевой кислоты ежедневно по крайней мере 1 мес до зачатия и далее продолжать приём на протяжении I триместра гестации. Аналогичная рекомендация касается всех женщин репродуктивного возраста, не использующих средства контрацепции либо применяющих недостаточно эффективные противозачаточные методы.
- Женщинам с отягощённым анамнезом по ДНТ и с иными факторами риска фолиевую кислоту следует принимать в бóльшей дозе — ЧФФФ мкг — в те же сроки. Принадлежность к группе риска определяют следующие состояния:
  - сахарный диабет до беременности;
  - акушерский анамнез, отягощённый по ДНТ;
  - близкородственный брак;
  - приём противосудорожных препаратов (например, вальпроевой кислоты, карбамазепина), антагонистов фолиевой кислоты (метотрексата, сульфаниламидов);
  - отягощённый семейный анамнез по ДНТ;
  - ожирение (ИМТ более 35 кг/м^2);
  - синдром мальабсорбции.
- Каждый врач в беседе с пациентками обязан донести чрезвычайно важную информацию.
  - Фолиевая кислота доказанно полезна в профилактике ДНТ и других неблагоприятных исходов беременности: врождённых пороков сердца, орофациальных пороков, низкой массы тела при рождении, преждевременных родов, аутизма.
  - Фолиевую кислоту в дозе 400 мкг можно принимать в течение многих лет без каких-либо побочных эффектов, в том числе в странах с регламентированной законодательством фортификацией продуктов питания.
  - Последствия приёма высоких доз фолиевой кислоты недостаточно изучены, хотя результаты одного ретроспективного исследования и результаты ряда эпидемиологических исследований показали связь между высокой дозой фолиевой кислоты и повышенным риском развития аутизма у потомства, поэтому её не следует использовать в дозах выше рекомендуемых. Эта рекомендация касается женщин, не имеющих отягощённого анамнеза по ДНТ.

* Описанные результаты пока не нашли подтверждения в систематических обзорах и метаанализах[7] (прим. ред.).

Новые возможности профилактики преэклампсии

Разговор об отдельных микронутриентах с доказанной пользой для беременных продолжила проф. Ольга Анатольевна Пустотина. Её выступление было посвящено кальцию, восполнение дефицита которого во время гестации позволяет значительно снизить риск преэклампсии. Опять же не у всех, а только в группах риска.

При развившейся тяжёлой степени преэклампсии клиницист практически бессилен, поэтому все усилия необходимо прежде всего направить на предупреждение этого осложнения беременности. Именно поэтому в профилактике преэклампсии первостепенное значение имеет прегравидарная подготовка с обязательной нормализацией артериального давления.

Для этого на этапе подготовки к беременности необходимо выделить группу риска по преэклампсии, принадлежность к которой определяют по следующим факторам[9]:

- артериальная гипертензия;
- ожирение;
- преэклампсия в анамнезе;
- сахарный диабет;
- заболевания почек;
- аутоиммунные болезни;
- старший репродуктивный возраст;
- беременность в подростковом возрасте;
- отсутствие родов в анамнезе;
- состояния, приводящие к увеличению плаценты (например, беременность двойней).

Мерами по профилактике гипертензивных осложнений на этапе прегравидарной подготовки у женщин группы риска должны стать[8,10,11]:

- снижение массы тела;
- правильное питание;
- подбор антигипертензивной терапии с учётом безопасности препаратов во время беременности.

А вот постельный режим, препараты гепарина, витамины С и Е (!), напротив, не показаны.

Во время беременности свою эффективность в профилактике преэклампсии доказали два препарата[12,13]:

- ацетилсалициловая кислота: 75 мг в день с 12 нед до родов (уровень доказательности Ia, степень рекомендации А; в России I и III триместры — противопоказание для приёма препарата);
- кальций в дозировке не менее 1 г ежедневно с 20-й недели и до родов при условии недостаточного потребления этого макроэлемента (уровень доказательности Ia, степень рекомендации А).

> [Все планирующие деторождение и беременные в России должны принимать йод, поскольку его дефицит препятствует полноценному морфологическому формированию головного мозга плода.]

В частности, эффективность высоких доз кальция доказана в Кокрейновском систематическом обзоре 2014 года «Препараты кальция во время беременности для профилактики гипертензивных расстройств и связанных с этим проблем»[13]. По результатам этой работы, объединившей 13 рандомизированных клинических исследований, было чётко установлено, что приём препаратов кальция в сравнении с плацебо снижает риск[13]:

- преэклампсии — на 65% (ОР=0,45; 95% ДИ 0,31–0,65);
- гестационной артериальной гипертензии — на 45% (ОР=0,65; 95% ДИ 0,39–0,91);
- преждевременных родов — на 24% (ОР=0,76; ДИ 0,6–0,97);
- материнской смерти — на 20% (ОР=0,8; 95% ДИ 0,65–0,97).

Учитывая столь мощный профилактический эффект, эксперты ВОЗ (2013) рекомендуют в группе риска гипертензивных расстройств и в популяции с низким потреблением кальция для профилактики гестационной гипертензии и преэклампсии принимать 1,5–2 г элементного кальция в день с 20-й недели беременности и до родов[9].

Важно также отметить, что для выявления групп риска по дефициту этого элемента не следует определять его уровень в сыворотке крови — этот метод не позволяет установить истинное количество кальция в организме[14]. Эксперты FIGO (2015) рекомендуют судить о содержании этого микроэлемента по количеству ежедневно употребляемых в пищу молочных продуктов: в том случае, когда человек съедает менее трёх порций молочных продуктов в день (к примеру, тарелки творога, стакана молока и баночки йогурта), концентрация кальция в его организме скорее всего будет ниже необходимого уровня, а следовательно, он нуждается в дополнительном источнике этого элемента[8].

В заключение своего выступления проф. О.А. Пустотина сделала ещё один важный акцент: для правильного обмена кальция в организме необходимо дополнительное условие — достаточный уровень витамина D. Это вещество способствует удалению избытка кальция из плазмы крови и накоплению его в костях, тем самым препятствуя кальцификации артерий. Соответственно, дотация кальция при дефиците витамина D может обернуться повышением риска атеросклероза[15].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2012) совместно с приёмом препаратов кальция беременными, а также при подтверждённом дефиците витамина D необходим дополнительный приём этого витамина[16]. Удобным решением может служить, например, препарат «Натекаль $Д_3$», содержащий в каждой таблетке 600 мг кальция и 400 МЕ витамина D_3.

Что нужно умному ребёнку?

Тему избирательной микронутриентной поддержки продолжила докт. мед. наук Зульфия Сагдуллаевна Ходжаева, акцентировавшая внимание аудитории на опасностях чрезмерной поддержки фолатами и недопустимом пренебрежении ещё одним важнейшим микроэлементом — йодом.

© Raev Denis / Фотобанк Лори

В ряде исследований было показано, что чрезмерный приём препаратов фолиевой кислоты может привести к нежелательным эффектам.

Так, например, в исследовании 2012 года с участием 2213 детей, чьи матери до зачатия и во время беременности принимали фолиевую кислоту, было установлено, что использование высоких доз этого микронутриента (более 1000 мкг/сут) ассоциировано с отставанием психомоторного развития у ребёнка[17]. Есть данные, что злоупотребление фолиевой кислотой способствует также увеличению массы тела плода, повышает риск ожирения и сахарного диабета, усиливает склонность к бронхиальной астме, аллергиям[18,19]. Именно поэтому следует помнить, что в соответствии с мировыми стандартами для женщин, не входящих в группу риска по ДНТ плода, оптимальная доза фолиевой кислоты составляет ЧФФ мкг, и лишь в группах высокого риска её следует увеличить до 4000 мкг[20].

В своём выступлении докт. мед. наук Зульфия Сагдуллаевна Ходжаева уделила внимание ещё одному микронутриенту, который наряду с фолиевой кислотой должны принимать все планирующие деторождение и беременные в России, — йоду. Твёрдо доказано, что дефицит этого важного микроэлемента препятствует полноценному морфологическому формированию головного мозга и, как следствие, накладывает негативный отпечаток на высшие психические функции, снижает уровень IQ[21].

Поскольку около 95% российской территории принадлежит к йоддефицитным областям, в соответствии с приказом Минздрава РФ №572н всем беременным, проживающим в йоддефицитных регионах, показан профилактический приём элементарного йода в количестве ДФФ–ДЦФ мкг/сут на протяжении всей беременности и грудного вскармливания. А вот в соответствии с клиническим протоколом по прегравидарной подготовке под эгидой Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) йод нужно принимать также в течение 3 мес до зачатия. Его можно назначить, например, в виде препарата «Йодилайф», содержащего в каждой таблетке по 200 мкг йода, а также по 400 мкг фолиевой кислоты и по 2 мкг цианокобаламина.

Тема микронутриентной поддержки женщин, планирующих гестацию или уже беременных, полна вопросов и противоречий, но об одном можно сказать с уверенностью: отдельные микронутриенты действительно имеют доказанную пользу для беременной и плода.

И хотя главным условием успешной беременности и здоровья будущего поколения, по мнению проф. Ди Ренцо, всё же служит полноценное питание, нам, врачам, необходимо пользоваться тем, что действительно доказано.

Концепция «всем — но не всё!» действительно несёт в себе много здравого смысла. Остаётся только добиться использования обеих её частей, назначая витамины более избирательно, но — всем. И — вовремя. SP

Литература и источники:

1. De-Regil L.M., Peña-Rosas J.P., Fernández-Gaxiola A.C. et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 12. Art. №CD007950. [PMID: 26662928]
2. Berti C., Biesalski H.K., Gärtner R. et al. Micronutrients in pregnancy: Current knowledge and unresolved questions // Clin. Nutr. 2011. Vol. 30. №6. P. 689–701. [PMID: 21872372]
3. Daly L.E., Kirke P.N., Molloy A. et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention // JAMA. 1995. Vol. 274. №1. P. 1698–1702. [PMID: 7474275]
4. Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study // Am. J. Clin. Nutr. 2000. Vol. 71. №4. P. 962–968. [PMID: 10731504]
5. Pietrzik K., Prinz R., Reusch K. et al. Folate status and pregnancy outcome // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1992. Vol. 30. P. 371–373. [PMID: 1444051]
6. Nohr E.A., Olsen J., Bech B.H. et al. Periconceptional intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamins and folate // Int. J. Epidemiol. 2014. Vol. 43. №1. P. 174–184. [PMID: 24453235]
7. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 11. Art. №CD004905. [PMID: 26522344]
8. FIGO recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: “Think nutrition first” // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2015. Vol. 131. Suppl. 4. P. s213–s53. [PMID: 26433230]
9. Guideline: calcium supplementation in pregnant women. Geneva: WHO, 2013. 35 p.
10. Berghella V. Obstetric evidence based guidelines. New York: Informa Healthcare, 2012. 304 p.
11. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: Клинические рекомендации (протокол ведения). М., 2016. 72 с.
12. Roberge S., Giguère Y., Villa P. et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and metaanalysis // Am. J. Perinatol. 2012. Vol. 29. №7. P. 551–556. [PMID: 22495898]
13. Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah A.N. et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems // Cochr. Database Syst. Rev. 2014. Vol. 6. Art. №CD001059. [PMID: 24960615]
14. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A. The 2011 Dietary reference intakes for calcium and vitamin D: what dietetics practitioners need to know // J. Am. Diet. Assoc. 2011. Vol. 111. №4. P. 524–527. [PMID: 21443983]
15. Liu M., Li X., Sun R. et. al Vitamin D nutritional status and the risk for cardiovascular disease // Exp. Ther. Med. 2016. Vol. 11. №4. P. 1189–1193. [PMID: 27073421]
16. Guideline: vitamin D supplementation in pregnant women. Geneva: WHO, 2012. 32 p.
17. Valera-Gran D., García de la Hera M., Navarrete-Muñoz E.M. et al. Folic acid supplements during pregnancy and child psychomotor development after the first year of life // JAMA Pediatr. 2014. Vol. 168. №11. P. e142611. [PMID: 25365251]
18. Navarrete-Muñoz E.M., Valera-Gran D., García de la Hera M. et al. Use of high doses of folic acid supplements in pregnant women in Spain: An INMA cohort study // BMJ Open. 2015. Vol. 5. №11. P. e009202. [PMID: 26603248]
19. Penailillo R., Guajardo A., Llanos M. et al. Folic acid supplementation during pregnancy induces sex-specific changes in methylation and expression of placental 11β-hydroxysteroid dehydrogenase 2 in rats // PLoS One. 2015. Vol. 10. №3. P. 117–135. [PMID: 25793274]
20. Gomes S., Lopes C, Pinto E. Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO // Public Health Nutr. 2015. Vol. 19. №1. P. 1–14. [PMID: 25877429]
21. Bougma K., Aboud F.E., Harding K.B., Marquis G.S. Iodine and mental development of children 5 years old and under: A systematic review and meta-analysis // Nutrients. 2013. Vol. 5. №4. P. 1384–1416. [PMID: 23609774]

ВЫДЕРЖКА ИЗ КРАТКОГО СПРАВОЧНИКА ПО ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЕ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ*

Утверждён Протоколом №4П-16 Президиума Правления Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) от 28 июня 2016 года

Фолибер (фолиевая кислота 400 мкг + B_{12} 2 мкг)

Качество доступных доказательств по фармакологической группе — А

На препарат «Фолибер» может быть экстраполирована мировая доказательная база, относящаяся к дозировке 400 мкг фолиевой кислоты[1–4]. При ранжировании качества доказательств были учтены также экспертные мнения, в том числе подтверждённые небольшим российским исследованием[5].

Препарат «Фолибер» содержит 400 мкг фолиевой кислоты — при адекватности рациона эта дозировка обеспечивает суточную потребность беременной, согласно рекомендациям **ВОЗ**, **CDC и Минздрава РФ**[1–4]. Дополнительно «Фолибер» содержит **2 мкг цианокобаламина** (витамина B_{12}), что важно для метаболизма фолатов, поскольку несбалансированное потребление фолиевой кислоты и витамина B_{12} снижает усвоение обоих витаминов и провоцирует гипергомоцистеинемию, чрезвычайно нежелательную в период прегравидарной подготовки и беременности[6–8]. Согласно инструкции, препарат «Фолибер» показан «женщинам детородного возраста **на этапах планирования беременности** для профилактики развития ДНТ у плода».

Согласно рекомендациям CDC, приём фолиевой кислоты в рекомендуемой дозировке 400 мкг/день ежедневно за 3 мес до зачатия снижает риск развития дефектов нервной трубки до 70%[3].

Когортное исследование с участием 35 914 беременных показало, что применение поливитаминов **в прегравидарный период и в ранние сроки** на 18% повышает риск ранней внутриутробной смерти плода. У женщин, постоянно принимавших поливитаминные добавки **до беременности**, отмечено на 29% больше случаев внутриутробной гибели плода на ранних сроках беременности, чем на поздних. Небольшое снижение риска поздних потерь было зарегистрировано у пациенток, начавших приём поливитаминов **после зачатия**. У женщин, принимавших рекомендованную дозу фолиевой кислоты (400 мкг/день) в виде **монопрепарата**, повышения риска ранней внутриутробной гибели не наблюдалось[9].

В проспективном исследовании с участием 2332 беременных установлены статистические отклонения от рекомендуемых норм приёма фолатов в прегравидарный период: более 50% когорты на протяжении первых двух триместров принимали **слишком низкую** дозировку фолиевой кислоты (менее 400 мкг в сутки), а 46% — **избыточно высокую** (более 1000 мкг без соответствующих показаний)[10]. При этом избыточный приём фолиевой кислоты нежелателен из-за накопления вещества в неметаболизированном виде[1].

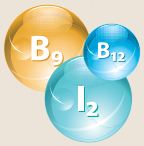
В рандомизированном исследовании[11], завершившемся в 2016 году, определили содержание неметаболизированной фолиевой кислоты в пуповинной крови и организме 126 беременных, принимавших фолиевую кислоту в дозе **400 мкг/день**, рекомендуемой ВОЗ. При точном следовании предписанной дозе неметаболизированная фолиевая кислота **не определяется** в пуповинной крови и крови беременных, что безопасно для плода и матери. В то же время такая терапия обеспечивает статистически значимое повышение суммарного содержания фолатов в пуповинной крови[11].

Литература

1. Human Vitamin and Mineral Requirements. 2nd ed. WHO FAO UN, 2004.
2. Recommendations for the use of folic acid… // MMWR Recomm. Rep. 1992. Vol. 41 (RR-14). P. 1–7. [PMID: 1522835]
3. CDC Grand Rounds: Additional Opportunities… // MMWR. 2010. Vol. 59. №31. P. 980–984. [PMID: 20703205]
4. Приказ МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. №572н.
5. Вахарловский В.Г. и др. Применение фолиевой кислоты для профилактики… // Журн. акуш. и жен. болезней. 2008. Т. LVII. №2. С. 4–10.
6. WHO. Guideline: Optimal serum and red blood… Geneva: WHO, 2015.
7. Honein M.A. et al. Impact of folic acid fortification… // JAMA. 2001. Vol. 285. №23. P. 2981–2986. [PMID: 11410096]
8. De Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation… // Food Nutr. Bull. 2008. Vol. 29. №2. P. S238–244. [PMID: 18709899]
9. Nohr E.A. et al. Periconceptional intake of vitamins… // Int. J. Epidemiol. 2014. Vol. 43. №1. P. 174–184. [PMID: 24453235]
10. Navarrete-Muñoz E.M. et al. Use of high doses of folic acid… // BMJ Open. 2015. №24. Vol. 5. №11. P. e009202.
11. Pentieva K. et al. Evidence from a randomized trial that…// J. Nutr. 2016. Vol. 146. №3. P. 494–500. [PMID: 26817717]

* Прегравидарная подготовка: клинический протокол / [авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др.]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. — 80 с.

БЕРЕМЕННОСТЬ – НЕ ВРЕМЯ ДЛЯ РИСКА



ЙОДИЛАЙФ®

НИЧЕГО ЛИШНЕГО

По 1 таблетке в день до еды

- Планирование беременности
- 1-й триместр беременности

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению таблеток ЙОДИЛАЙФ®

Рег. номер: ЛП-000184 от 25.01.2011. **Международное непатентованное название:** калия йодид + фолиевая кислота + цианокобаламин. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Взаимодействие фолиевой кислоты с цианкобаламином необходимо для нормального синтеза ДНК. Йод является основным элементом для синтеза гормонов щитовидной железы. *Компоненты препарата позволяют преодолеть метаболическую блокаду, которая наблюдается у детей с дефектами нервной трубки.*

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Профилактика дефицита йода, фолиевой кислоты и витамина B12 у женщин детородного возраста на этапе планирования беременности. Профилактика развития дефектов нервной трубки у плода в I триместре беременности.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. По 1 таблетке в день, до еды. Курс профилактического лечения составляет не менее 1 месяца до зачатия и в течение I триместра беременности. Повторные курсы по рекомендации врача. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, период лактации, детский возраст. Пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или нарушениями всасывания глюкозы или галактозы препарат противопоказан. При ежедневной дозе более 150 мг/день йодид калия противопоказан пациентам с острой формой бронхита, выраженным и латентным гипертиреозом. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Пациентам с гипокомплементемическим васкулитом, зобом или аутоиммунным тиреоидитом, заболеваниями почек, хронической гиперкалиемией, туберкулезом в активной форме, эпилепсией. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Антибиотики могут искажать результаты анализа концентрации фолиевой кислоты плазмы и эритроцитов. Йод в составе препарата может привести к искажению результатов исследования функции щитовидной железы. Не следует принимать двойную дозу препарата, если пропущен очередной прием. Применение препарата не влияет на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Не принимать в сочетании с метотрексатом, пириметамином, триамтереном, триметопримом. В сочетании с противоэпилептическими препаратами из группы гидантоина (фенитоин) может уменьшить эффект последних. Анальгетики, эстрогены и пероральные контрацептивы увеличивают потребность в фолиевой кислоте. Антациды, колестирамин, сульфонамиды (в том числе сульфасалазин) снижают абсорбцию фолиевой кислоты. Одновременное применение препарата с калийсберегающими диуретиками может привести к снижению элиминации калия почками, вследствие чего возникнет вероятность тяжелой хронической гиперкалиемии. Сопутствующий прием солей лития и калия может привести к гипотиреозу. Одновременное применение с антитиреоидными средствами может привести к усилению гипотиреоза. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ.** Препарат рекомендован к применению в период беременности. Компоненты препарата проникают в грудное молоко, не рекомендуется к применению в период грудного вскармливания. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Нечасто встречающиеся, редкие, очень редкие побочные эффекты - см. полную инструкцию по применению. Нарушения со стороны ЖКТ: диарея, тошнота, рвота, вздутие и боль в брюшной полости, метеоризм, металлический привкус во рту и повышенное слюноотделение. Нарушения со стороны эндокринной системы: зоб, гипертиреоз и гипотиреоз. Нарушения со стороны ССС: васкулит, периартрит с фатальным исходом. Нарушения иммунной системы: водянка. Нарушения со стороны кожных покровов: зуд, сыпь и эритема, крапивница, экзантема и ангионевротический отек. Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем: тромбоцитопеническая пурпура. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** При передозировке необходимо прекратить прием препарата и обратиться к врачу. Лечение симптоматическое. **Форма выпуска.** По 28 таблеток в блистере. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптек:** Отпускается по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Представительство АО "Италфармако", 119002, Москва, Глазовский пер., д.7, офис 12. Тел.: (495) 933-14-58 Факс: (495) 626-56-58

ООО "ИТФ", 115432, Россия, Москва, Проспект Андропова, д. 18, корп. 6, офис 4-01, тел.: +7 (495) 933 14 58, факс: +7 (495) 626 56 58, www.italfarmaco.ru

ITALFARMACO

РЕКЛАМА RUIODL.16.12.01