

Об использовании многокомпонентных витаминно-минеральных комплексов для профилактики железодефицитной анемии у беременных

О. А. Громова, д.м.н., проф., научный рук. института фармакоинформатики^{1,2}

И. Ю. Торшин, к. ф.-м. н., с.н.с.¹

Н. К. Тетруашвили, д.м.н., проф.³

Т. Р. Гришина, д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии²

И. В. Гоголева, к.м.н., доцент кафедры фармакологии²

В. Н. Серов, д.м.н., проф., акад. РАН, заслуженный деятель науки России³

¹Институт фармакоинформатики «Федеральный исследовательский центр „Информатика и управление“» Российской академии наук, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

³ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

On use of multicomponent vitamin-mineral complexes for prevention of iron deficiency anemia in pregnant women

O. A. Gromova, I. Yu. Torshin, N. K. Tetruashvili, T. R. Grishina, I. V. Gogoleva, V. N. Serov

Federal Research Centre 'The Informatics and Management', Moscow; Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo; Scientific and Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. V. I. Kulakov, Moscow; Russia

Резюме

Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований показал, что осуществление биологических функций железа в организме человека невозможно без гема и синергидных железу кофакторов (ионы меди, цинка, кальция, марганца, кобальта и магния, витаминов B₂, PP, A, C, B₆, B₁₂, фолатов и тетрагидробиоптерина). Рассмотрены эффекты воздействия различных микронутриентов на патофизиологию железодефицитной анемии (ЖДА) и доказательная база по профилактическому приему многокомпонентных витаминно-минеральных комплексов (ВМК). Прием многокомпонентных железосодержащих ВМК в течение всей беременности является важным фактором профилактики ЖДА. ВМК для беременных должны содержать адекватную форму и дозировку органических форм железа (в частности, фумарата железа).

Ключевые слова: **анемия беременных, фумарат железа, интеллектуальный анализ данных, витаминно-минеральные комплексы.**

Summary

A systematic analysis of fundamental and clinical studies has shown that it is impossible for iron to perform its biological functions in the human body without heme and synergistic cofactors (copper, zinc, calcium, manganese, cobalt and magnesium ions, vitamins B₂, PP, A, C, B₆, B₁₂, folates and tetrahydrobiopterin). The effects of various micronutrients on the pathophysiology of iron-deficiency anemia (IDA) and the evidence base for the preventive intake of multicomponent vitamin-mineral complexes (VMC) are considered. The intake of multicomponent iron-containing VMCs throughout pregnancy is an important factor in preventing IDA. VMCs for pregnant should contain an adequate form and dosage of the organic forms of iron (in particular, iron fumarate).

Key words: **anemia in pregnancy, iron fumarate, vitamin-mineral complexes, data mining.**

Введение

Беременность, роды и лактация — крайне ответственные периоды в жизни женщины, требующие особой подготовки, в т. ч. нутрициальной. Дефициты эссенциальных микронутриентов (12 витаминов, 15 микроэлементов, и др.) в период прекоцепции и всего срока беременности негативно сказываются и на здоровье беременной, и на здоровье плода [1].

Тем не менее далеко не все беременные достаточно ответственно относятся к нутрициальной подготовке беременности. Многие акушеры, без

сомнения, слышали лозунги вроде «витамины нужны, но не все», «витамины надо назначать выборочно» и т. п. Все это, конечно, указывает на недостаточно высокий уровень социальной и профессиональной ответственности соответствующих индивидуумов.

Доказательная база, подтверждающая необходимость дотаций беременным именно многокомпонентных витаминно-минеральных комплексов (ВМК), весьма обширна. В качестве примера рассмотрим всего лишь один вопрос — профилактику врожденных пороков развития (ВПР). Во-первых,

имеется обширная доказательная база о негативных эффектах дефицитов каждого из 12 витаминов на течение беременности и риск ВПР [2]. Во-вторых, имеется не менее обширная доказательная база того, что ни один из эссенциальных микронутриентов не «работает» в изоляции, и для проявления его активности важна обеспеченность определенными микронутриентами, синергидными данному.

Например, метаболизм фолатов неотрывно связан с витаминами B₆ (пиридоксин) и B₁₂ (цианкобаламин), а также с цинком, магнием [3] и омега-3 ПНЖК [4]. Риск «фолат-

резистентных» ВПР снижается при дотациях других витаминов, в частности, миоинозитола [5–7]. Фармакодинамическими синергиями йода в поддержании функции щитовидной железы и профилактике йодного кретинизма являются витамины А, В₂, РР, В₁₂, фолаты и микроэлементы цинк, селен, железо и медь [8]. Поэтому ВПР гораздо более эффективно профилактируются именно многокомпонентными ВМК, чем монопрепаратами фолиевой кислоты [9]. Таким образом, на риск пороков развития влияют далеко не только фолиевая кислота и йод.

В данной работе мы рассматриваем микронутриентные основы профилактики железодефицитной анемии (ЖДА) во время беременности. ЖДА по-прежнему представляет серьезную проблему в процессе ведения беременных. Например, крупномасштабное эпидемиологическое исследование беременных (n = 70895) показало, что ЖДА средней тяжести (гемоглобин ниже 100 г/л), существовавшая до формирования беременности, была ассоциирована с преждевременными родами (ОР: 1,53; 95 % ДИ: 1,05–2,23; P = 0,027), низким весом при рождении (ОР: 1,81; 95 % ДИ: 1,24–2,64; P = 0,002) и задержкой развития плода (ЗРП, ОР: 1,71; 95 % ДИ: 1,35–2,17, P < 0,001) по сравнению с группой женщин без анемии на момент установления беременности (гемоглобин в диапазоне 120–149 г/л). Легкая анемия (уровни гемоглобина 100–119 г/л) также была ассоциирована с низким весом при рождении (ОР: 1,21; 95 % ДИ: 1,06–1,39; P = 0,005) и ЗРП (ОР: 1,15; 95 % ДИ: 1,06–1,25; P = 0,001) (Корея) [10]. Таким образом, профилактика ЖДА является насущной проблемой в акушерско-гинекологической практике.

Известно, что большинство случаев ЖДА обусловлены именно дефицитом железа (ДЖ). Последний, однако, часто сочетается с дефицитами фолатов, витаминов В₆, В₁₂ [11] и других микронутриентов. Компенсация сочетанного микронутриентного дефицита во время беременности посредством многокомпонентных ВМК, содержащих железо и фолиевую кислоту,

Таблица 1
Ключевые слова, достоверно ассоциированные с использованием микронутриентной обеспеченностью беременных и риском ЖДА

Ключевое слово (англ.)	Ключевое слово (рус.)	v1	v2	Динф	α
Iron, Fe, Fe2+, Fe3+	Железо	36,97%	0,000%	7095	1
Anemia	Анемия	12,58%	0,000%	2415	2
Ferritin	Ферритин	3,95%	0,000%	759	6
Folic	Фолиевая	2,79%	0,397%	464,6	11
Magnesium, Mg	Магний	2,59%	0,574%	367,9	14
Folate	Фолат	2,46%	0,620%	319,3	15
Daily	Ежедневно	2,00%	0,338%	318,6	16
Supplement	Дотации	1,05%	0,165%	171,2	30
Weekly	Еженедельно	1,02%	0,165%	164,8	33
Intake	Потребление	1,55%	0,473%	159,9	35
Zinc, Zn	Цинк	1,12%	0,262%	154,1	37
Prophylaxis	Профилактика	0,65%	0,084%	109,3	52
Vitamin	Витамин	3,15%	1,258%	101,2	57
Dose	Доза	0,63%	0,118%	96,9	59
Adequate	Адекватная (доза)	0,52%	0,114%	74,59	80
Bioavailability	Биодоступность	0,27%	0,030%	47,14	136
Inflammation	Воспаление	0,29%	0,068%	40,37	156
Side effects	Побочные эффекты	0,20%	0,000%	39	160
Improve, Better	Улучшение	0,59%	0,215%	36,64	167
Riboflavin	Рибофлавин	0,19%	0,017%	33,36	181
Copper	Медь	0,25%	0,072%	28,37	214
Fumarate	Фумарат	0,10%	0,000%	20	275
Neurodevelopment	Развитие ЦНС плода	0,10%	0,013%	17,85	315
Liver	Печень	0,18%	0,059%	16,8	341
Predictors	Предикторы	0,22%	0,076%	16,72	342
Periconceptional	Прекоцепция	0,08%	0,008%	13,61	399
Ascorbate	Аскорбат	0,05%	0,000%	10	516
FGF23	FGF23	0,05%	0,008%	8,4	583
IL-6	Интерлейкин-6	0,06%	0,017%	6,27	772
Niacin	Ниацин	0,03%	0,000%	6	828
Omega-3, PUFA	Омега-3 ПНЖК	0,03%	0,004%	5,26	898
Multivitamin	Поливитамин	0,11%	0,046%	2,98	1159

Примечание. Список слов был получен в результате компьютеризованного анализа массива 19148 публикаций. v_1, v_2 — частоты встречаемости ключевого слова в выборке по исследуемой теме (выборка K_1) и в контрольной выборке абстрактов (выборка K_2), $D_{инф}$ — оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок K_1 и K_2 ; α — ранг информативности ключевого слова при упорядочении всех ключевых слов по значениям $D_{инф}$. Порядок ключевых слов — по убыванию значений оценки информативности $D_{инф}$.

снижает риск пороков развития, распространённость низкого веса при рождении и ЗРП [12].

В настоящей работе мы представляем результаты систематического анализа взаимосвязей железа с синергидными ему микронутриентами в контексте применения многокомпонентных ВМК для профилактики ЖДА у беременных. Для выделения релевантных публикаций в большом массиве текстовых данных (более 19 тысяч публикаций только на ресурсе PubMed, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) были использованы современные математические методы распознавания, разрабаты-

ваемые в научной школе академика Ю. И. Журавлева (подробное описание этих методов представлено в работе [13] и в монографии [14]).

Результаты

По запросу *anemia AND (pregnant OR pregnancy)* в PubMed было найдено 19148 абстрактов статей в реферируемых журналах, по запросу *iron AND anemia AND (pregnant OR pregnancy)* — 3854 публикации. В результате анализа информативности терминов был получен список наиболее информативных ключевых слов, описывающих взаимосвязи

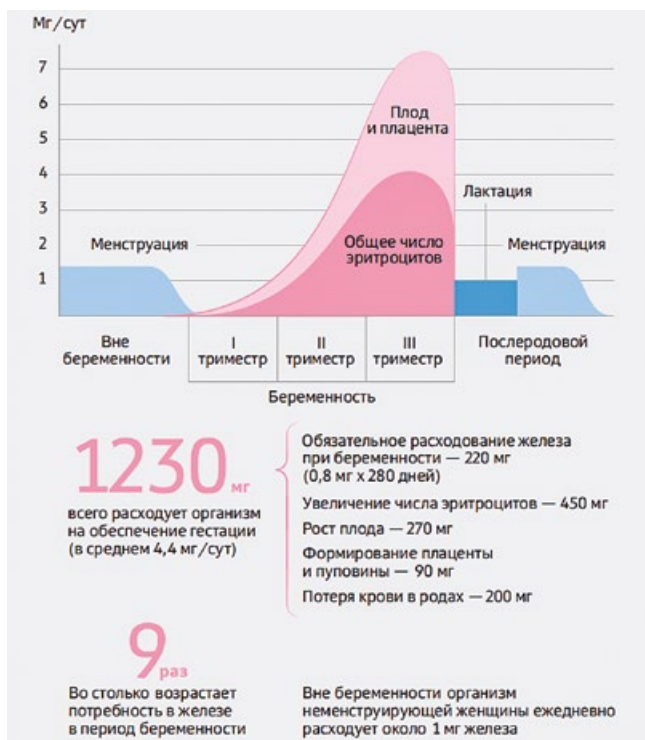


Рисунок 1. Расходование железа во время и вне беременности. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. /Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмуродова — 3-е изд. перераб. и доп. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2018—800 с.



Рисунок 2. Взаимодействие железорегулирующего гормона гепсидина и транспортного белка железа ферропортина контролирует гомеостаз железа в организме беременной. Стимулируя деградацию ферропортина, гепсидин уменьшает количество железа в плазме, связанного с трансферрином (ТФ). Поэтому снижение уровней гепсидина в плазме крови беременной увеличивает биодоступность железа для переноса через плаценту к плоду.

между ЖДА и микронутриентами у беременных (табл. 1). На основании полученных информативных ключевых слов были составлены уточненные поисковые запросы, и сформирован список из 52 репрезентативных исследований, цитируемых в настоящей статье.

Представленный в табл. 1 список наиболее информативных ключевых слов позволил эффективно рубрицировать весь массив исследований по взаимосвязям между обеспеченностью беременных различными микронутриентами и риском ЖДА, выделить следующие направления исследований:

- молекулярная патофизиология ЖДА (*воспаление, FGF23, интерлейкин-6, омега-3 ПНЖК*);
- взаимосвязь различных микронутриентов и ЖДА, синергисты железа (*фолаты, магний, цинк, витамин, рибофлавин, медь, аскорбат, ниацин*);
- клинические предикторы ЖДА (*анемия, предикторы, железо, ферритин*);
- эффекты приема органических солей железа у беременных (*биодоступность, фумарат, развитие ЦНС плода, печень, прекоцепция*);

- доказательная база по приему беременными многокомпонентных ВМК (*профилактика, улучшение, ежедневно, дотации, еженедельно, потребление, доза, адекватный, побочные эффекты, поливитамин*).

Далее последовательно рассмотрены молекулярная патофизиология ЖДА и синергисты железа, наблюдаемые в клинической практике эффекты воздействия различных микронутриентов на патофизиологию ЖДА, доказательная база по профилактическому приему многокомпонентных ВМК с целью долговременной профилактики ЖДА и, наконец, практически важные особенности состава и режима применения многокомпонентных ВМК у беременных.

О молекулярной патофизиологии ЖДА

Во время беременности физиологическая потребность организма в железе существенно увеличивается в девять раз, т.к. железо необходимо для поддержки фетоплацентарного развития и адаптации материнского организма к беременности (рис. 1).

Для удовлетворения возрастающей потребности в железе во втором

и третьем trimestрах беременности всасывание железа из поступающей пищи и мобилизация железа из депо увеличиваются. Это происходит за счет снижения уровней железорегулирующего гормона гепсидина [15], который усиливает перенос железа через плаценту к плоду (рис. 2) и, как следствие, снижает уровни железа в плазме крови беременной.

В работе [16] представлены результаты биоинформационного анализа всех молекулярных синергистов железа. В ходе исследования была проанализирована информация по 23 500 белкам протеома человека, для которых установлены биологические роли. Из 23 500 белков функции 1 760 белков вовлечены в гомеостаз железа. Показано, что осуществление биологических функций железа в организме человека невозможно без таких синергидных железу кофакторов, как гем, ионы меди, цинка, кальция, марганца, кобальта и магния, кофакторов ФАД и ФМН (образуются из витамина B₂) и НАД (образуется из витамина РР), тетрагидробиоптерина (на основе молибдена), хинона, а также витаминов А, С, B₆, B₁₂ и фолатов. Результаты анализа предоставили фундаментальное обоснование для эффективного патогенетического лечения ЖДА [16].

Таким образом, протеомный анализ показал, что, *несмотря на свое название, ЖДА обусловлена далеко не только дефицитом железа в питании*. Кластерный анализ кофакторов-синергистов железа показал наличие двух кластеров: кластера «окислительно-восстановительных» кофакторов (НАД, ФАД, ФМН, железо-серные кластеры 2Fe-2S и 4Fe-4S, хинон и молибдоптерин) и кластер «центральных» синергистов иона железа — т.е. микронутриентов, которые наиболее часто сочетаются с ионом железа или с гемом в соответствующих белках — ионы меди, цинка, марганца и аскорбиновая кислота (рис. 3). Поэтому дефициты этих кофакторов соответствуют функциональному дефициту железа.

Другой пример: молекулярные механизмы физиологического синергизма между железом и цинком [17]. Наиболее фундаментальным представляется физиологическое взаимодействие на уровне дыхательной системы (обмен O_2 / CO_2) и регуляции pH крови. Большая часть цинка крови содержится в эритроцитах в составе цинковых металлоферментов — карбоновых ангидраз (прежде всего карбоангидразы I), которые взаимопревращают угольную кислоту и углекислый газ, $H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 \uparrow + H_2O$. Угольная кислота является как депо углекислоты, выделяющейся при клеточном дыхании, так и основным компонентом карбонатного буфера, поддерживающего pH крови в физиологическом диапазоне (pH = 7,25–7,35) [18].

Таким образом, с физиологической точки зрения, *железо и цинк участвуют в двух комплементарных процессах дыхания: транспорте кислорода и элиминации углекислоты*. При недостатке любого из микроэлементов нарушается баланс O_2 / CO_2 . Так как цинк также способствует поддержке кислотности крови на должном уровне, его недостаток будет способствовать сдвигу pH крови в сторону ацидоза. Эти и другие примеры подчеркивают важность самых различных микронутриентов для осуществления биологических ролей железа и, следовательно, для профилактики и терапии ЖДА.



Рисунок 3. Результаты систематического анализа взаимодействий между кофакторами, входящими совместно с ионами железа и (или) гемом в белки протеома человека, вовлеченные в гомеостаз железа. Расстояние между обозначениями кофакторов на диаграмме соответствует степени взаимодействия между кофакторами, оцениваемой на основе числа соответствующих белков. Меньшее расстояние соответствует большей степени взаимодействия.

Наблюдаемые в клинической практике эффекты воздействия различных микронутриентов на патофизиологию ЖДА

Упомянутые выше молекулярные механизмы синергизма между железом и другими микронутриентами подтверждаются в ходе проведения клинических исследований. Вполне очевидно, что прием препаратов железа будет способствовать устранению ЖДА. Мета-анализ 41 контролируе-

мого клинического исследования (n = 43274) подтвердил, что ежедневный пероральный прием препаратов железа и фолиевой кислоты во время беременности снижает риск ЖДА у матери на 70% (ОР: 0,30; 95% ДИ: 0,19–0,46; рис. 4), а дефицита железа — на 57% (ОР: 0,43; 95% ДИ: 0,27–0,66) [19].

Подчеркнем, что для профилактики ЖДА у беременных предпочтителен именно ежедневный прием препаратов железа. Мета-анализ 21 клинического

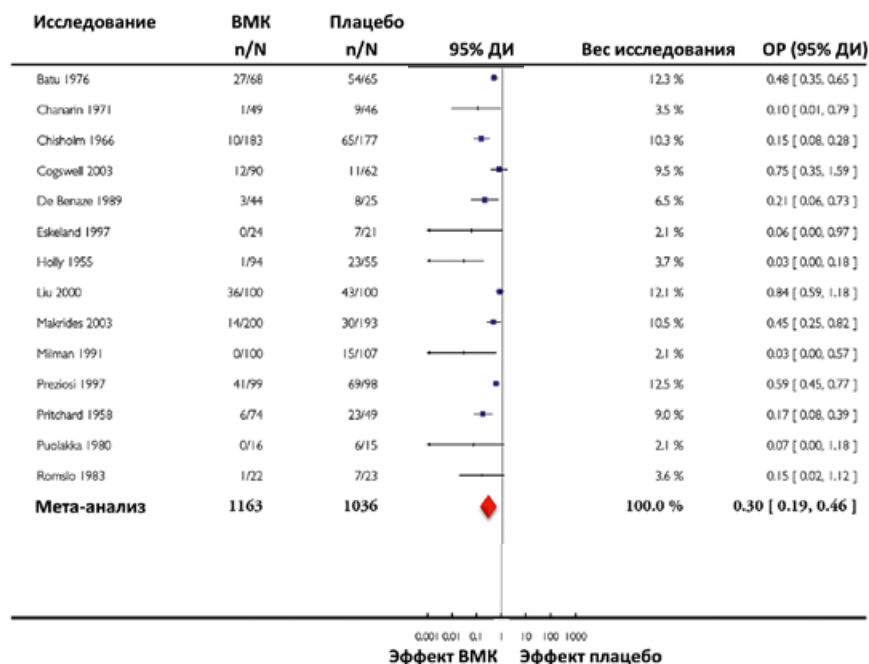


Рисунок 4. Мета-анализ 41 контролируемого клинического исследования перорального приема железа в составе ВМК во время беременности (n = 43274) указывает на снижение риска анемии у беременной (гемоглобин менее 110 г/л на 37-й неделе беременности) [21].

исследования ($n = 5490$) подтвердил, что прерывистый режим приема препаратов железа (1–3 раза в неделю) по сравнению с ежедневным приемом

повышал риск развития легкой анемии перед родами, хотя и был ассоциирован с меньшим риском побочных эффектов (ОР: 0,56; 95% ДИ: 0,37–0,84) [20].

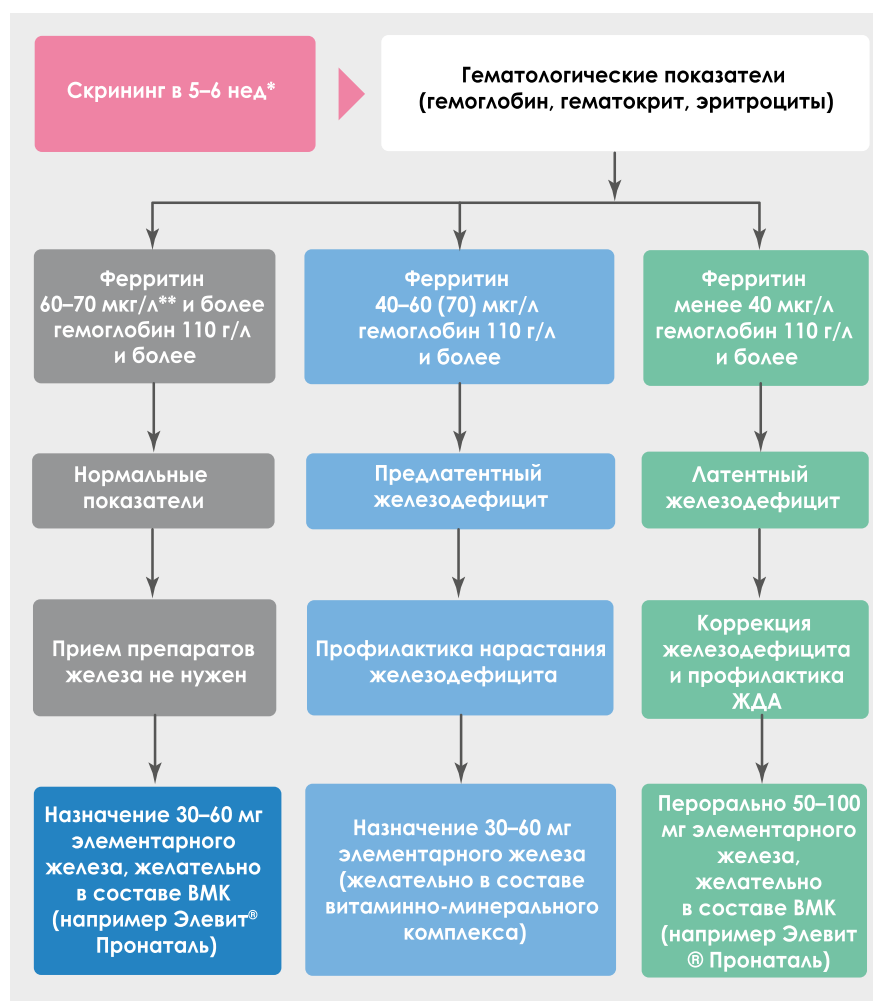


Рисунок 5. Диагностика и коррекция железодефицитных состояний у беременных.

Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. /Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмуродова — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2018—800 с.

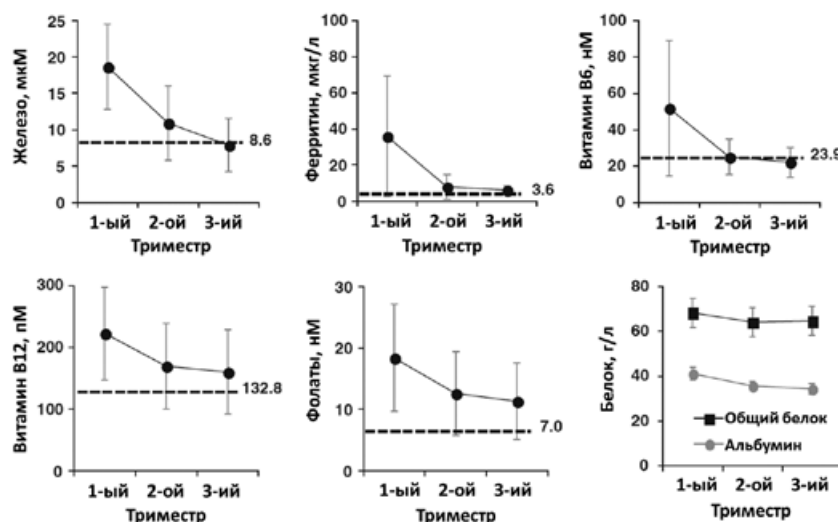


Рисунок 6. Динамика концентраций различных микронутриентов в сыворотке крови у здоровых беременных ($n = 79$). Витамин B₆ измеряли как сумму пиридоксаль-5-фосфата и пиридоксала. Пунктирные линии представляют собой нижние границы норм (по справочнику SRL Inc., Япония).

Для диагностики железодефицитных состояний у беременных нужен скрининг в 5–6 нед беременности или в более поздние сроки (при первичном визите) — гематокрит, концентрация гемоглобина, эритроцитов, сывороточного железа, коэффициент насыщения трансферрина железом (рис. 5). Несмотря на очевидность эффективности препаратов железа и фолатов для лечения ЖДА, данная комбинация нутриентов эффективна далеко не у всех беременных. Например, у 30% пациенток может отмечаться фолатрезистентная анемия, которая лечится с использованием дотаций миоинозитола [6]. Напомним, что встречается даже «железорезистентная анемия», обусловленная дефицитом других микронутриентов, например, дефицитом витамина B₆ [21]. Поскольку уровни железа, фолатов, витаминов B₆ и B₁₂ существенно падают к началу третьего триместра (рис. 6), этот факт обуславливает необходимость компенсации каждого из этих микронутриентов [21].

Мета-анализ 21 клинического исследования показал, что дотации витамина A способствуют повышению уровня гемоглобина и снижают риск развития ЖДА на 26% [22] ($p = 0,021$), рис. 7. Положительное влияние ретиноидов на гомеостаз железа опосредовано, по всей видимости, связыванием ретиноидов гемзависимыми белками: из этих 19 ретиноидсвязывающих белков 16 белков также связывают железо в составе гема. Эти 16 белков необходимы для ответа на гипоксию, поддержания метаболизма порфиринов (в т. ч. синтеза гема), ранозаживления, эмбрионального развития (в частности, для формирования конечностей эмбриона) [16].

Витамин D является одним из ключевых микронутриентов, способствующих снижению хронического воспаления [23]. Недостаточность витамина D и ДЖ взаимосвязаны, причем не только через регуляцию процессов воспаления посредством витамина D. В эксперименте было показано, что ДЖ вызывает нарушения кальций-фосфорного метаболизма, повышая уровень Са-регуляторного белкового гормона FGF23 (фактор роста фибробластов 23) и понижая

уровень 1,25-(ОН)₂-D в крови. ДЖ вызывает тканевую гипоксию, которая стимулирует экспрессию гена FGF23 и синтеза белка FGF23. Более высокие уровни белка FGF23 ингибируют активность фермента 1-альфа-гидроксилазы, который синтезирует биологически активную форму витамина D (1,25-(ОН)₂-D) что, в свою очередь, и приводит к снижению всасывания кальция и к нарушениям структуры костной ткани [24].

Взаимосвязь между ЖДА и дефицитом витамина D у беременных подтверждена в многочисленных клинических исследованиях. В частности, анализ когорты беременных (n = 1873, третий триместр) показал, что дефицит витамина D у беременных достоверно ассоциирован с повышенным риском развития гестационного диабета, анемии и преэклампсии. Почти у половины женщин было подтверждено наличие дефицита витамина D (48,4%), у 13,9% подтверждено наличие гестационного диабета, у 11,5% — анемии, у 8,6% — дефицита железа и у 6,9% — преэклампсии. Тяжелый дефицит витамина D (25ОНD менее 10 нг/мл) был значительно выше у беременных с гестационным диабетом (16,5%, контроль — 11%), ЖДА (17,1%, контроль — 11%), дефицитом железа (18,5%, контроль — 11,2%) и преэклампсией (19,8%, контроль — 11,4%) [25].

Доказательная база по профилактическому приему многокомпонентных ВМК, содержащих железо, фолиевую кислоту и другие микронутриенты

Совместный прием железа, фолиевой кислоты, ретинола и рибофлавина более эффективно уменьшал распространенность ЖДА средней тяжести у беременных (гемоглобин ниже 105 г/л, n = 366), чем прием комбинации «железо + фолиевая кислота». Прием комбинации из четырех микронутриентов способствовал повышению уровней гемоглобина в среднем на 5,4 ± 1,1 г/л больше, чем в группе получавших комбинацию «железо + фолиевая кислота» (P < 0,001). При совместном приеме этих четырех микронутриентов побочные эффекты со стороны ЖКТ встречались значительно реже (P < 0,05) [26].

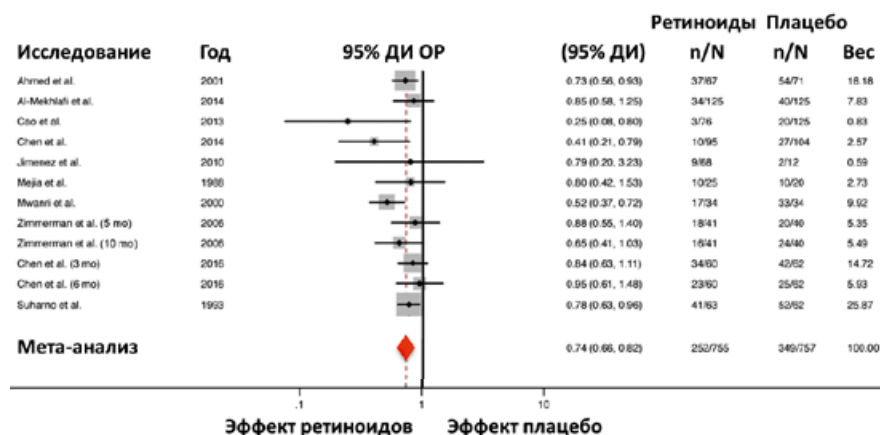


Рисунок 7. Мета-анализ эффектов дотаций витамина А на риск железодефицитной анемии [26].

Наличие ЖДА в третьем триместре ассоциировано с нарушениями умственного развития ребенка (в соответствии с оценками развития младенцев по шкале Бейли). Двухлетнее наблюдение за группой из 850 детей продемонстрировало, что ЖДА у беременной была ассоциирована с достоверно более низкими баллами по шкале Бейли (в среднем на 5 баллов ниже) у детей в возрасте 12, 18 и 24 месяцев. Прием беременными ВМК, содержащих железо (30 мг в сутки), фолиевую кислоту и другие микронутриенты, предотвращал снижение индекса психического развития у детей [27].

Мета-анализ 15 клинических исследований показал, что дотации многокомпонентных железосодержащих

ВМК в течение всей беременности ассоциированы с уменьшением риска анемии в третьем триместре (Hb < 110 г/л; ОР: 0,63; 95% ДИ: 0,45–0,88; P = 0,007), преждевременных родов (ОР: 0,31; 95% ДИ: 0,15–0,61; P = 0,001) и риска рождения ребенка с низким весом (ОР: 0,58; 95% ДИ: 0,36–0,91; P = 0,019) [28].

Мета-анализ 17 клинических исследований (n = 137791) подтвердил, что прием многокомпонентных железосодержащих ВМК снижал риск низкого веса при рождении (ОР: 0,88; 95% ДИ: 0,85–0,91; рис. 8), задержки развития плода (малый вес для гестационного возраста; ОР: 0,92; 95% ДИ: 0,86–0,98) и мертворождения (ОР: 0,91; 95% ДИ: 0,85–0,98). Результаты данного кохрейновского мета-анализа

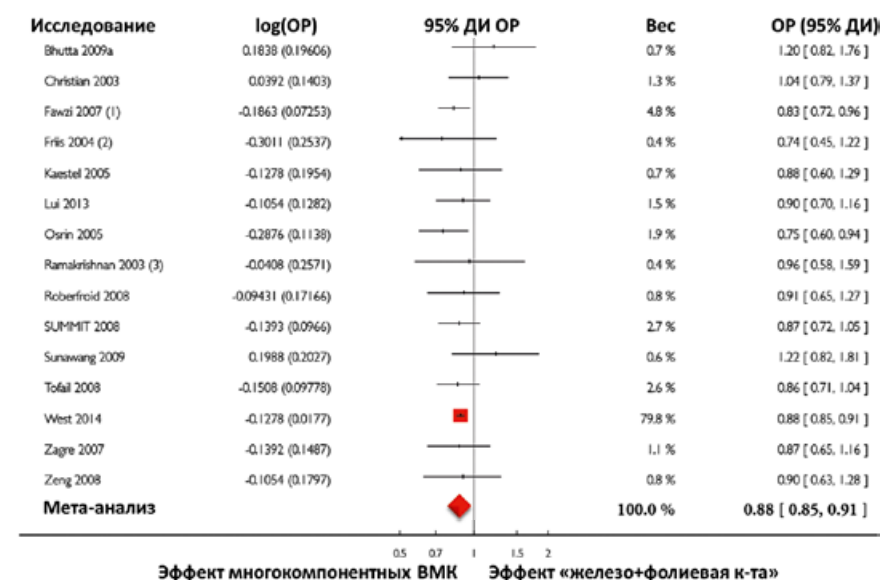


Рисунок 8. Мета-анализ 17 клинических исследований (n = 137791) по приему многокомпонентных железосодержащих ВМК во время беременности и риска низкого веса при рождении [38].

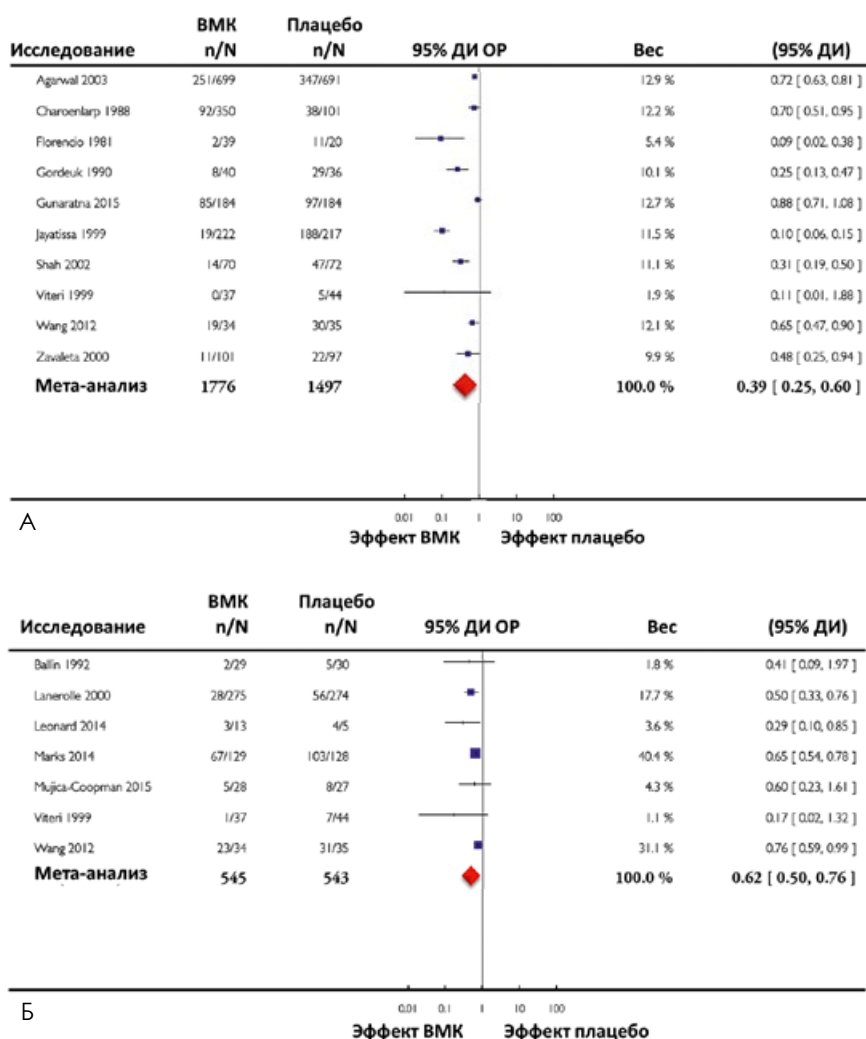


Рисунок 9. Мета-анализ 67 клинических исследований эффектов приема многокомпонентных железосодержащих ВМК во время беременности (n = 8506). А) Риск анемии. Б) Риск дефицита железа (ферритин менее 15 мкг/л).



Рисунок 10.

служат доказательной основой для замены подхода типа «железо + фолиевая кислота» на более совершенный. Авторы рекомендуют использовать именно многокомпонентные ВМК, содержащие и железо, и фолиевую кислоту, а также другие эссенциальные микронутриенты [29, 30].

Мета-анализ 67 клинических исследований (n = 85 06) подтвердил, что осуществляемые во время беременности ежедневные дотации железа в составе многокомпонентных железосодержащих ВМК снижают риск развития ЖДА (ОР: 0,39; 95 % ДИ: 0,25–0,60) и дефицита железа (ОР: 0,62; 95 % ДИ: 0,50–0,76; рис. 9), повышают уровень гемоглобина (в среднем на 5,3; 95 % ДИ: 4,14–6,45) и уменьшают симптоматическую усталость у женщин репродуктивного возраста [31].

Профилактика дефицита железа и анемии у беременных посредством приема fumarата железа в составе витаминно-минерального комплекса.

Рассматривая целесообразность выбора того или иного многокомпонентного ВМК для приема во время беременности, следует принимать во внимание по меньшей мере три проблемы: 1) недостаточную продолжительность применения ВМК во время беременности, 2) гипертрофированное внимание по отношению к каким-то отдельным микронутриентам и 3) использование устаревших фармацевтических субстанций железа в составе ВМК.

Вопрос о продолжительности применения ВМК во время беременности стоит остро, т.к. зачастую ВМК назначаются на короткие сроки — 3–6 месяцев. В то же время при оценке микронутриентной обеспеченности женщины в период зачатия, беременности и лактации эти три этапа следует рассматривать как континуум. Часто эти три этапа рассматриваются по отдельности. Например, в период лактации женщина, получавшая ВМК в течение всей беременности, прекращает прием витаминов [32]. Протоколы и рекомендации различных стран постулируют необходимость дотаций микронутриентов в течение всей беременности и во время лактации «до последней капли молока» [33].

Таблица 2

Предикторы железодефицитной анемии у женщин репродуктивного возраста
(по данным клинических исследований)

Исследование	Предикторы	ОР (95% ДИ)
Пакистан, < 49 лет (n = 7491), ЖДА у 18% [43]	Нет дотаций фолатов и железа	1,31 (1,05–1,64)
	Число беременностей > 3	1,30 (1,04–1,60)
	Интервал между родами < 24 мес.	1,27 (1,06–1,71)
	Недоедание	1,42 (1,23–1,63)
Эфиопия (n = 264) [44]	Число беременностей > 3	2,46 (1,14–5,29)
	Низкий балл разнообразия диеты	3,23 (1,19–8,71)
	Короткий менструальный цикл	2,37 (1,10–5,10)
	Послеродовые кровотечения	6,63 (2,96–14,9)
Турция (n = 1221), роды в период 37–42-й недели, ЖДА (гемоглобин < 11 г/дл) у 42% [45]	Число беременностей > 3	1,82 (1,24–2,96)
	На учете только со II триместра	1,63 (1,24–2,81)
	На учете только с III триместра	2,45 (1,41–4,06)
	Прием препаратов железа < 3 мес.	2,62 (1,51–4,17)
	Прием препаратов железа < 6 мес.	1,68 (1,13–2,91)
	Презеклампсия	1,55 (1,03–2,1)
	Осложнения родов	1,6 (1,13–2,22)
	Низкие уровни CD4-лимфоцитов после родов	1,73 (0,96–3,17)
Танзания, гемоглобин < 11 г/дл, MCV < 80 фл, через 18 мес. после родов (n = 2364) [46]	Нет дотаций фолатов и железа	1,82 (1,1–2,67)
	Число беременностей > 3	2,20 (1,54–3,86)
Турция (n = 823), ЖДА (Hb < 11,0 г/дл) у 27%, ДЖ (насыщение трансферрина < 10%) у 50%, дефицит В ₁₂ у 35%, дефицит фолатов у 72% [47]	III триместр	2,3 (1,42–4,56)
	Поедание глины	1,8 (1,31–2,73)

Наглядной иллюстрацией важности длительного приема ВМК во время беременности являются результаты клинко-эпидемиологических исследований предикторов ЖДА [34–38]. Например, в исследовании когорты женщин (n = 1221, Турция, роды на 37–42-й неделе) наличие ЖДА (гемоглобин ниже 11 г/дл) было установлено у 42 % участниц. Статистически достоверными предикторами ЖДА являлись число беременностей более трех (ОР: 1,82; 95 % ДИ: 1,24–2,96; P = 0,002); поздняя постановка на учет — во втором триместре (ОР: 1,63; 95 % ДИ: 1,24–2,81; P = 0,006) и тем более в третьем триместре (ОР: 2,45; 95 % ДИ: 1,41–4,06; p < 0,001); продолжительность приема препаратов железа менее трех месяцев (ОР: 2,62; 95 % ДИ: 1,51–4,17) и даже менее шести месяцев (ОР: 1,68; 95 % ДИ: 1,13–2,91); презеклампсия (ОР: 1,55; 95 % ДИ: 1,03–2,1; P = 0,041) [36]. Результаты этого и других исследований суммированы в табл. 2.

Очевидно, что наиболее типичными предикторами ЖДА у женщин репродуктивного возраста являются: 1) наличие более трех беременностей в анамнезе и 2) отсутствие адекватных дотаций железо- и фолатсодержащих ВМК (в т. ч. из-за слишком короткого периода приема этих ВМК — 3–6 месяцев). Как было отмечено ранее, обеспеченность железом прогredientно падает к третьему триместру, что обуславливает необходимость соответствующих микронутриентных дотаций в течение всей беременности (наиболее ярко этот результат был продемонстрирован в цитированном выше исследовании [36]).

Гипертрофированное внимание по отношению к каким-то отдельным микронутриентам не всегда имеет высокий уровень доказательности, кроме соображений «это модно — это не модно», «это популярно — это непопулярно» и т. п. На самом деле, у подавляющего большинства женщин репродуктивного возраста, в т. ч. беременных, выявляются множественные дефициты микронутриентов. В крупномасштабном российском исследовании

когорты женщин репродуктивного возраста (20–45 лет, n = 2141) было установлено, что достаточная обеспеченность всеми эссенциальными микронутриентами (12 витаминов, 15 микроэлементов) отмечена менее чем у 10 % обследованных. Множественные дефициты витаминов и микроэлементов были достоверно ассоциированы с нарушениями липидного профиля крови, повышенным риском гипергомоцистемии, нарушениями барьерной функции кожи, эндометриозом, нарушениями иммунитета и ожирением у женщин репродуктивного возраста [39].

В крупномасштабном российском исследовании когорты беременных (n = 1251) было показано, что железосодержащий многокомпонентный ВМК (Элевит Пронаталь) был более эффективным средством, чем более «простые» ВМК, содержащие всего несколько микронутриентов. Прием Элевита Пронаталь был ассоциирован с достоверно

более низкой встречаемостью неблагоприятных исходов беременности: осложнений беременности (P = 0,0001), тошноты (P = 0,0001), анемии беременных (P = 0,0202), сыпи на коже и зуда (P = 0,0420), запоров (P = 0,0230) и патологий плода (P = 0,0001). Именно Элевит, содержащий железо в виде высокоусвояемого железа фумарата, способствовал *эффективной профилактике ЖДА беременных* (1,1 %, контрольная группа — 6,7 %, P = 0,0202), что соответствует шестикратному снижению риска ЖДА (ОР: 0,15; 95 % ДИ: 0,03–0,82). В результате проведенного анализа данных была получена верифицированная балльная шкала для прогнозирования нормального течения беременности. Факторами, вносящими позитивный вклад, являлись только возрастная группа 18–24 лет и прием мультивитаминных препаратов для беременных (а именно Элевит Пронаталь). Наличие гипертонии, ожирения,

гиперкоагуляции, прием психотерапевтических средств, эстрогенсодержащих контрацептивов и др. являлись негативными факторами [40]. Безопасность и эффективность «Элевита Пронаталь» у беременных *доказана* в ходе клинического исследования, целью которого была оценка действенности средства для профилактики железодефицитной анемии и преэклампсии. В наблюдение были включены 60 беременных без анемии (со скрытым железодефицитом). Через 1 мес приема препарата авторы работы отметили достоверное увеличение уровня сывороточного железа, что свидетельствует о коррекции *предшествовавшего железодефицита* (латентного и прелатентного), (рис. 10).

Таким образом, *прием многокомпонентных железосодержащих ВМК в течение всей беременности является важным протективным фактором, в т. ч. в смысле профилактики ЖДА.*

В-третьих, следует принимать во внимание важные **фармацевтические особенности используемых ВМК**. Тот или иной ВМК может быть рекомендован для приема во время беременности и в то же время содержать неактивные, практически «балластные» формы микронутриентов (например, окислы железа и т. п.). Многочисленные фармакологические исследования показывают, что предпочтение следует отдавать органическим солям железа и других металлов, а также высокоусвояемым формам витаминов [14].

В случае железосодержащих субстанций *одной из наиболее эффективных и безопасных органических форм железа является fumarat железа*. Например, при исследовании группы здоровых беременных ($n = 301$) было показано, что продолжительный прием относительно небольших доз fumarata железа во время беременности позволяет снизить риск ДЖ (ферритин менее 12 мкг/л во время беременности и менее 15 мкг/л после родов) и ЖДА (ферритин менее 12 мкг/л и гемоглобин менее 110 г/л). Участницы получали fumarat железа в дозах 20 мг в сутки в расчете

на элементное железо ($n = 74$), 40 мг в сутки ($n = 76$), 60 мг в сутки ($n = 77$) и 80 мг в сутки ($n = 75$), начиная с 18-й недели беременности до 8-й недели после родов. Измерялись маркеры статуса железа (ферритин, растворимый рецептор трансферрина (sTfR), гемоглобин). Депо железа рассчитывали как отношение уровней рецептора sTfR и ферритина в сыворотке крови [50].

На 32-й неделе беременности анемия диагностировалась у 2,7% участниц в группах принимавших 20 или 40 мг в сутки fumarata железа и не была установлена ни у одной из пациенток, принимавших fumarat железа в дозах 60 или 80 мг в сутки. После родов ДЖ был обнаружен у 4,7% участниц в группе принимавших 20 мг в сутки, у 2,9% — в группе принимавших 40 мг в сутки и ни у одной из участниц, принимавших fumarat железа в дозах 60 или 80 мг в сутки. *Депо железа на начало эксперимента составило в среднем 10,4 мг/кг во всех группах. Содержание железа в депо снижалось достоверно медленнее у беременных, принимавших 40–80 мг в сутки железа ($P < 0,05$) [41].*

Помимо иллюстрации эффективности и безопасности fumarata железа, рассматриваемое исследование еще важно и тем, что позволило получить оценки доз для индивидуальной профилактики ДЖ и ЖДА. Например, для профилактики ДЖ беременным с ферритином менее 30 мкг/л рекомендуется прием 80–100 мг железа в сутки (в форме железа fumarata), а женщинам с уровнями ферритина в диапазоне 31–70 мкг/л — 40 мг железа в сутки. *Для профилактики ЖДА беременным с уровнями ферритина менее 70 мкг/л рекомендуется прием 40 мг железа в сутки в форме железа fumarata, а женщинам с уровнями ферритина более 70 мкг/л достаточен прием 20 мг в сутки [41].*

Дотации fumarata железа (40–60 мг в сутки в расчете на элементное железо) достаточны для профилактики ЖДА у большинства беременных. В рандомизированном исследовании, включившем здоровых женщин на 18-й неделе

беременности ($n = 427$), участницы получали железо в виде fumarata железа в дозах 20 мг ($n = 105$), 40 мг ($n = 108$), 60 мг ($n = 106$) и 80 мг ($n = 108$) в сутки. Распространенность ЖДА (ферритин менее 13 мкг/л, гемоглобин менее 110 г/л) на 39-й неделе беременности была значительно выше в группе принимавших fumarat железа в дозе 20 мг в сутки (10%), чем в случае более высоких дозировок (40 мг в сутки — 4,5%, 60 мг в сутки — 1,5%, 80 мг в сутки — 0%; $p = 0,02$). На 32-й неделе беременности среднее значение гемоглобина в группе принимавших 20 мг в сутки fumarata железа было ниже, чем в группе 80 мг в сутки ($p = 0,06$), и не было достоверных различий в статусе железа (ферритин, sTfR и гемоглобин) между группами 40, 60 и 80 мг в сутки [42].

Дотации 20–80 мг в сутки железа в виде fumarata железа не проявляют клинически значимого побочного действия на ЖКТ у беременных. В рандомизированном двойном слепом исследовании группа здоровых беременных ($n = 404$) была рандомизирована на четыре подгруппы: принимавших fumarat железа в дозах 20 мг ($n = 99$), 40 мг ($n = 100$), 60 мг ($n = 102$) или 80 мг ($n = 103$) в сутки ежедневно с 18-й недели беременности до родов. Преимущественно препарат принимался перед сном. На 32-й и 39-й неделях беременности частоты желудочно-кишечных симптомов (тошнота, рвота, боли в эпигастриальной области, отрыжка, изжога, метеоризм, борборигмы, колики, запор, необходимость использования слабительных средств, тонкие фекалии, диарея, черные фекалии) не отличались между группами и, следовательно, не были связаны с дозой железа [43]. Цитируя дословно выводы исследователей, дотации fumarata железа беременным, особенно в составе многокомпонентных ВМК, не должны прекращаться из-за чрезмерной заботы о несуществующих побочных эффектах [43].

Проведен мета-анализ 11 клинических исследований по применению fumarata железа для профилактики и терапии ЖДА у беременных, суммарно включивший 473 пациентов



НОВИНКА

ЭЛЕВИТ®



Элевит® планирование и первый триместр заботится о правильном формировании органов и систем ребенка



Единственный¹ комплекс для беременных, содержащий 400 мкг фолатов² в форме «чистого» метафолина со 100%* усвоением.



Уникальная¹ полная формула³, в которую согласно самым современным рекомендациям, включены йод, железо и витамин D.

1. По результатам исследования, проведенного ЗАО ДСМ групп, по состоянию на август 2017.

2. 400 мкг метафолина — это количество в пересчете на фолиевую кислоту, т. к. согласно инструкции его 451 мкг.

3. Под полной формулой подразумевается наличие в составе 12 витаминов и основных минералов, необходимых матери и ребенку.

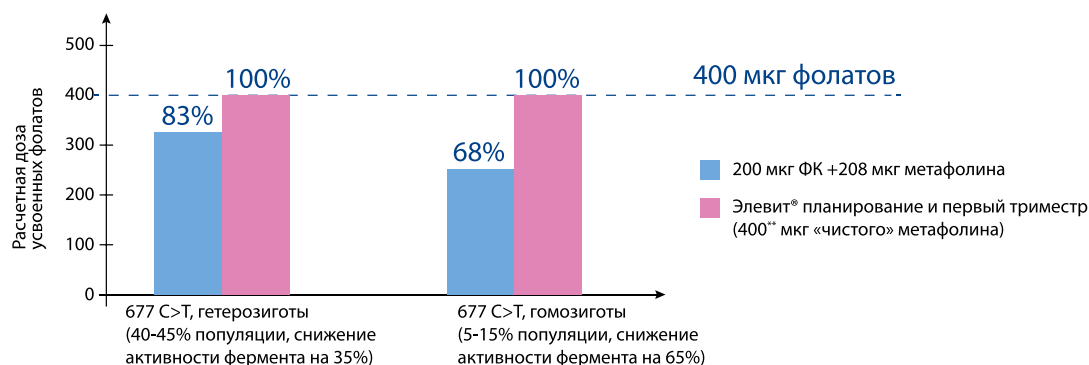
* В отличие от фолиевой кислоты, не требует предварительной активации, поэтому не зависит от полиморфизмов гена MTHFR.

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Элевит® планирование и первый триместр обеспечивает 100%* усвоение фолатов, независимо от генетического полиморфизма, т. к. содержит 400 мкг** «чистого» метафолина



Сравнение уровня усвоения фолатов в зависимости от состава комплексов и полиморфизма гена MTHFR¹



Элевит® планирование и первый триместр имеет полную формулу⁴ с 400 мкг** «чистого» метафолина, йодом, железом и витамином D

	Элевит планирование и первый триместр	Фемибион 1
ФОЛАТЫ И ДРУГИЕ ВАЖНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ ДЛЯ ПРЕГНАВИДАРНОГО ПЕРИОДА И ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА		
Метафолин	400**	200
Фолиевая кислота	нет	200
Йод	150 мкг	150 мкг
Железо	14 мкг	нет
Витамин D	5 мкг	нет
ДРУГИЕ ИНГРЕДИЕНТЫ		
	Витамины A, B1, B2, B3, B5, B6, B12, C, E, биотин, кальций, магний, медь, цинк, марганец, селен	Витамины B1, B2, B3, B5, B6, B12, C, E, биотин

Метафолин:

«Улучшенная» форма фолиевой кислоты со 100%* усвоением.

Железо:

Предупреждает железодефицит, рекомендовано ВОЗ и РОАГ^{2,3}.

Витамин D:

Участствует в формировании скелета, поддерживает развитие иммунитета матери и ребенка, рекомендован РОАГ³.

1. Донников А.Е. Мультивитаминные препараты для прегравидарной подготовки: оптимальное содержание фолиевой кислоты. // Медицинский алфавит. 2016. № 17, том № 2 Современная гинекология. с. 13-19. 2. WHO. Guideline: Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls. Geneva: World Health Organization; 2016. 3. Серов В.Н. «Информационное письмо для акушеров гинекологов» РМЖ, 2017 № 15. 4. Под полной формулой подразумевается наличие в составе 12 витаминов и основных минералов, необходимых матери и ребенку.

* В отличие от фолиевой кислоты, не требует предварительной активации, поэтому не зависит от полиморфизмов гена MTHFR.

** 400 мкг метафолина — это количество в пересчете на фолиевую кислоту, т. к. согласно инструкции его 451 мкг.

Реклама

АО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2.

Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

L.RU.MKT.CC.03.2018.2178

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

в группе «случай» (прием fumarата железа) и 470 в группе «контроль». Средний возраст пациенток составил 30 ± 5 лет; пациентки принимали препараты на основе fumarата железа в среднем по 58 ± 21 мг в сутки элементарного железа в течение 41 ± 25 суток. Мета-анализ позволил установить достоверные ассоциации между приемом fumarата железа и снижением встречаемости у пациенток проявлений ЖДА (ОР: 0,29; 95 % ДИ: 0,21–0,42; $P = 6,9 \times 10^{-11}$), микроцитоза (ОР: 0,32; 95 % ДИ: 0,20–0,50; $P = 1,2 \times 10^{-5}$), уровней ферритина менее 20 мкг/л (ОР: 0,37; 95 % ДИ: 0,24–0,56; $P = 7,1 \times 10^{-5}$) и уровней железа сыворотки менее 20 мкмоль/л (ОР: 0,29; 95 % ДИ: 0,19–0,45; $P = 5,3 \times 10^{-5}$) [44]. Таким образом, *многокомпонентные железосодержащие ВМК для профилактики ЖДА должны содержать адекватную форму и дозировку органических форм железа* (в частности, fumarата железа).

Заключение

Профессиональный выбор ВМК для нутрициальной поддержки беременности подразумевает *использование ВМК с максимально полным набором эссенциальных микронутриентов*, отличающихся высокой биоусвояемостью. Отсутствие даже одного эссенциального микронутриента (например, железа) в составе ВМК для беременных неизбежно порождает множество проблем. Например, при отсутствии среди компонентов ВМК железа возрастает риск ЖДА; при отсутствии цинка снижается иммунитет и возрастает риск малых пороков развития. Отсутствие адекватных дозаций железа, синергидных ему микронутриентов и слишком короткие курсы приема железосодержащих ВМК (менее шести месяцев) являются важными факторами риска ЖДА у беременных. Значимость этих двух факторов сравнима со значимостью таких важных факторов риска анемии у беременных, как: 1) короткий интервал между родами, 2) несколько беременностей в анамнезе, 3) наличие послеродовых кровотечений, 4) поздняя постановка на учет (со второго триместра) и др.

Представленные в работе результаты систематического анализа фундаментальных и клинических исследований показали, что осуществление биологических функций железа в организме человека невозможно без 14 синергидных железу микронутриентов: ионов меди, цинка, кальция, марганца, магния; витаминов B_2 , PP, A, C, D_3 , B_6 , B_{12} ; тетрагидробиоптерина и фолатов. Поэтому для профилактики ЖДА необходим прием многокомпонентных ВМК, содержащих адекватные формы железа в адекватных дозировках в течение всей беременности. Например, препарат Элевит Пронаталь содержит большинство (11 из 14) синергидных железу микронутриентов: витамин A (3600 ME), витамин D_3 (500 ME), витамин C (100 мг), фолиевую кислоту (0,8 мг), витамин B_2 (1,8 мг), витамин PP (19 мг), витамин B_6 (2,6 мг), витамин B_{12} (4 мкг), цинк (7,5 мг), медь (1 мг), марганец (1 мг). Кроме того, Элевит Пронаталь содержит железо (60 мг) в виде нетоксичного fumarата железа, а также витамин E (15 мг), витамин B_1 (1,6 мг), витамин B_5 (10 мг), биотин (200 мкг), косвенно способствующие усвоению железа (прежде всего за счет поддержания энергетического метаболизма клеток). ***Препарат Элевит Пронаталь имеет существенную доказательную базу [9, 45, 46] и значимо (в шесть раз) снижает риск ЖДА у беременных при непрерывном приеме в течение шести и более месяцев [41] по сравнению с комплексами не содержащими в составе железа (например, Фемибийон, Йодилайф).***

Цитируемые в настоящей статье результаты крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований и мета-анализов указывают на существование весьма обширной доказательной базы по эффектам многокомпонентных железосодержащих ВМК. Необходимость применения микронутриентов во время беременности закреплена в нормативных документах Минздрава РФ «Стандарт медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности, приказ Минздрава РФ № 662 от 14.09.06» (в котором

прописаны рекомендуемые наборы продуктов для питания беременных женщин, кормящих матерей и детей до трех лет), приказ № 395н «Об утверждении норм лечебного питания» от 21.06.2013, в ГОСТ 58040–2017 «Комплексы витаминно-минеральные. Общие технические условия (приказ № 2094-ст от 26 декабря 2017 года), в методических рекомендациях «О применении специализированных продуктов и витаминно-минеральных комплексов в лечебном питании» и др. [47] В этих и в других нормативных актах подчеркивается, что *композиционный состав ВМК для беременных должен обеспечивать и эффективность, и безопасность применения этих ВМК*. Применение ВМК должно восполнять микронутриентные дефициты, наиболее часто наблюдаемые у женщин репродуктивного возраста и также способствовать коррекции выявленных метаболических нарушений, снижению риска патологии беременности. Приказы № 662, 395н зарегистрированы в Минюсте РФ и являются нормативными правовыми актами, исполнение которых обязательно всеми медицинскими учреждениями РФ.

Список литературы

1. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой: о мiskonцепциях и других чудовищах / Москва: Издательство МЦНМО, 2013. — 693. [2] с.: ил.; 23 см. — Библиогр. в конце гл. — 340 экз. — ISBN 978–5–4439–0088–9.
2. Громова О. А., Торшин И. Ю., Тетраушвили Н. К., Лисицына Е. Ю. Систематический анализ взаимосвязи дефицита витаминов и врожденных пороков развития. *Consilium Medicum*. 2012. Т. 14. № 6. С. 34–40.
3. Громова О. А., Торшин И. Ю., Рудаков К. В. Клиническая и молекулярная фармакология фолиевой кислоты. Фолаты для беременных — все точки над i. Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2010, Т. 3. № 1. С. 38.
4. 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.
5. Громова О. А., Тетраушвили Н. К., Торшин И. Ю., Лиманова О. А. Фундаментальные исследования, доказательная медицина и перспективы использования

- активных форм фолатов в акушерстве и гинекологии. Фарматека. 2013. № 3 (256). С. 14–24.
6. Лиманова О. А., Громова О. А., Торшин И. Ю., Громов А. Н., Гришина Т. Р. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. 2013. № 28. С. 32–41.
 7. Громова О. А., Серов В. Н., Торшин И. Ю., Керимкулова Н. В., Лиманова О. А. Роль витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой в профилактике врожденных пороков сердца и дефектов нервной трубки. Эффективная фармакотерапия. 2015. № 36. С. 4–15.
 8. Громова О. А., Торшин И. Ю., Кошелева Н. Г. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йод-дефицитных заболеваний у беременных. РМЖ. 2011. Т. 19. № 1. С. 51–58.
 9. Цейцель Э. Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислота? Гинекология. 2012; 5: 38–46.
 10. Громова О. А., Торшин И. Ю., Хаджидис А. К. Нежелательные эффекты сульфата железа в акушерской, педиатрической и терапевтической практике. Земский врач. 2010, № 2. С. 39–44.
 11. Yi SW, Han YJ, Ohrr H. Anemia before pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight and small-for-gestational-age birth in Korean women. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67 (4): 337–42 doi.
 12. Milman N. Anemia — still a major health problem in many parts of the world! *Ann Hematol.* 2011; 90 (4): 369–77 doi.
 13. Imdad A, Bhutta ZA. Intervention strategies to address multiple micronutrient deficiencies in pregnancy and early childhood. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2012; 70: 61–73 doi.
 14. Торшин И. Ю., Гусев Е. И., Громова О. А., Калачева А. Г., Рудаков К. В. Мировой опыт изучения эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 11. С. 79–86.
 15. Торшин И. Ю., Громова О. А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. 2012. 748 с. ISBN 978–5–4439–0051–3.
 16. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106 (Suppl): 1567S–1574S doi.
 17. Ignarro LJ. Nitric oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication. *Hypertension.* 1990; 16 (5): 477–483.
 18. Торшин И. Ю., Громова О. А., Гришина Т. Р., Рудаков К. В. Иерархия взаимодействий цинка и железа: физиологические, молекулярные и клинические аспекты. Трудный пациент. 2010, Т. 8. № 3. С. 45–53.
 19. Torshin I. Yu (Ed. Gromova OA). Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series, ISBN 1–60692–217–0.
 20. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (7): CD004736 doi.
 21. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, Flores-Urrutia MC, Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (10): CD009997 doi.
 22. Saaka M, Oosthuizen J, Beatty S. Effect of joint iron and zinc supplementation on malarial infection and anaemia. *East Afr J Public Health.* 2009; 6 (1): 55–62.
 23. Громова О. А., Торшин И. Ю., Сониная Н. П., Керимкулова Н. В. Сколько нужно назначать омега-3 пнжк беременной? о профилактической, лечебной и избыточной дозе. о дозировании омега-3 пнжк при соматической и акушерской патологии. вопросы эффективности и безопасности. Земский врач. 2013. № 3 (20). С. 39–46.
 24. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамин D. Смена парадигмы; под ред. Е. И. Гусева, И. Н. Захаровой. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 568 с.: ил.; 25 см. — Библиогр. в конце гл. — 3000. — ISBN 978–5–9704–4058–2.
 25. Clindenbeard EL, Farrow EG, Summers LJ, Cass TA, Roberts JL, Bayt CA, Lahm T, Albrecht M, Allen MR, Peacock M, White KE. Neonatal iron deficiency causes abnormal phosphate metabolism by elevating FGF23 in normal and ADHR mice. *J Bone Miner Res.* 2014; 29 (2): 361–9 doi.
 26. Bener A, Al-Hamaq AO, Saleh NM. Association between vitamin D insufficiency and adverse pregnancy outcome: global comparisons. *Int J Womens Health.* 2013; 5: 523–31 doi.
 27. Ma AG, Schouten EG, Zhang FZ, Kok FJ, Yang F, Jiang DC, Sun YY, Han XX. Retinol and riboflavin supplementation decreases the prevalence of anemia in Chinese pregnant women taking iron and folic acid supplements. *J Nutr.* 2008; 138 (10): 1946–507.
 28. Chang S, Zeng L, Brouwer ID, Kok FJ, Yan H. Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China. *Pediatrics.* 2013; 131 (3): e755–63 doi.
 29. Kang Y, Dang S, Zeng L, Wang D, Li Q, Wang J, Ouzhu L, Yan H. Multi-micronutrient supplementation during pregnancy for prevention of maternal anaemia and adverse birth outcomes in a high-altitude area: a prospective cohort study in rural Tibet of China. *Br J Nutr.* 2017; 118 (6): 431–440 doi.
 30. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 4: CD004905 doi.
 31. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (11): CD004905 doi.
 32. Low MS, Speedy J, Styles CE, De-Regil LM, Pasricha SR. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4: CD009747 doi.
 33. Allen LH. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81 (5): 1206S–1212S.
 34. Громова О. А., Торшин И. Ю., Авдеева Н. В. Агрессивное акушерство: с витаминами или без? Об опыте разных стран. Земский врач. № 1, 2011, с. 31–38.
 35. Habib MA, Raynes-Greenow C, Soofi SB, Ali N, Nausheen S, Ahmed I, Bhutta ZA, Black KI. Prevalence and determinants of iron deficiency anemia among non-pregnant women of reproductive age in Pakistan. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018; 27 (1): 195–203.
 36. Ebuy Y, Alemayehu M, Mitiku M, Goba GK. Determinants of severe anemia among laboring mothers in Mekelle city public hospitals, Tigray region, Ethiopia. *PLoS One.* 2017; 12 (11): e0186724 doi.
 37. Taner CE, Ekin A, Solmaz U, Gezer C, Cetin B, Kelesoglu M, Erpala MB, Ozeren M. Prevalence and risk factors of anemia among pregnant women attending a high-volume tertiary care center for delivery. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2015; 16 (4): 231–6.
 38. Petraro P, Duggan C, Urassa W, Msamanga G, Makubi A, Spiegelman D, Fawzi WW. Determinants of anemia in postpartum HIV-negative women in Dar es Salaam, Tanzania. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67 (7): 708–17 doi.
 39. Karaoglu L, Pehlivan E, Egri M, Deprem C, Gunes G, Genc MF, Temel I. The prevalence of nutritional anemia in pregnancy in an east Anatolian province, Turkey. *BMC Public Health.* 2010; 10: 329 doi.
 40. Лиманова О. А., Торшин И. Ю., Сардарян И. С., Калачева А. Г., Habbaspashev A., Karpuchin D., Kudrin A., Юдина Н. В., Еронова Е. Ю., Белинская А. Ю., Гришина Т. Р., Громов А. Н., Федотова Л. Э., Рудаков К. В., Громова О. А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13. № 2. С. 5–15.
 41. О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. К. Тетруашвили, В. Н. Серов, В. М. Коденцова, С. И. Малявская, Е. В. Мозговая, Т. Р. Гришина, А. Н. Громов, А. Г. Калачева, Н. В. Керимкулова, О. А. Лиманова, О. Н. Грачева. Интеллектуальный анализ данных по течению и исходу беременности: роли различных витаминно-минеральных комплексов. Медицинский алфавит № 6 / 2018, том № 1. Современная гинекология. С. 10.
 42. Milman N, Byg KE, Bergholt T, Eriksen L, Hvas AM. Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy — should the iron dose be adjusted according to serum ferritin? *Ann Hematol.* 2006; 85 (9): 567–73 doi.
 43. Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg KE, Graudal N, Pedersen P, Hertz J. Iron prophylaxis during pregnancy — how much iron is needed? A randomized dose-response study of 20–80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; 84 (3): 238–47 doi.
 44. Milman N, Byg KE, Bergholt T, Eriksen L. Side effects of oral iron prophylaxis in pregnancy — myth or reality? *Acta Haematol.* 2006; 115 (1–2): 53–7 doi.
 45. Торшин И. Ю., Громова О. А., Лиманова О. А., Гришина Т. Р., Башмакова Н. В., Керимкулова Н. В., Серова О. Ф., Крапачина Т. П., Косенко И. М. Метаанализ клинических исследований по применению fumarate железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. Гинекология. 2015. Т. 17. № 5. С. 24–31.
 46. Czeizel AE. The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? *Int J Med Sci* 2004; 1: 50–61. Доступно по адресу: <http://www.medsci.org/v01p0050.htm>.
 47. Громова О. А., Торшин И. Ю., Авдеева Н. В. О доказательной медицине применения витаминно-минеральных комплексов во время беременности: читаем с подстрочником. Медицинский алфавит. 2017. Т. 3. № 23 (320). С. 21–28.



«Репродуктивный потенциал России:
версии и контраверсии»

8–11 сентября 2018 года

11

–Й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР

СОЧИ – СЕНТЯБРЬ

*Считаем
дни до Сочи!*



Тел.: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru.
Сайт: praesens.ru; группа ВКонтакте: vk.com/praesens;
группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens;
профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens



StatusPraesens
Profimedia