

РСЦ Института
микроэлементов
ЮНЕСКО, Москва

ГБОУ ВПО
«Ивановская
государственная
медицинская
академия»
Минздравсоц-
развития
России, кафедра
фармакологии
и клинической
фармакологии,
г. Иваново

Физиологический подход к витаминно-минеральной коррекции у беременных

Д. м. н., проф. О.А. ГРОМОВА

Витаминная недостаточность у новорожденных является следствием субнормальной обеспеченности витаминами организма матери, причинами которой являются нарушения в питании беременных женщин и кормящих матерей. У кормящих матерей, не получающих дополнительной поддержки витаминно-минеральными комплексами, содержание микронутриентов в молоке снижено, что приводит к развитию выраженного полигиповитаминоза и полигипоэлементоза у детей на грудном вскармливании. В период подготовки к беременности оптимальным является физиологический подход к коррекции дефицита витаминов, например, использование комплекса Прегнакеа или других безопасных комплексов для беременных, сбалансированных по составу и дозировкам микронутриентов.

Исследования последних десяти лет, проводимые лабораторией обмена витаминов и минеральных веществ Института питания РАМН, свидетельствуют о широкой распространенности дефицита витаминов среди беременных женщин во всех регионах нашей страны. Дефицит витаминов группы В выявляется у 20–100% обследованных, аскорбиновой кислоты – у 13–50%, каротиноидов – у 25–94% при относительно хорошем уровне обеспеченности витаминами А и Е. Наиболее часто отмечается дефицит железа, йода, кальция, цинка, хрома, фолиевой кислоты, биотина, витаминов А, D, В₁, В₆ [1, 2]. Чаще всего витаминная недостаточность у новорожденных является следствием субнормальной

обеспеченности витаминами организма матери, причинами которой являются нарушения в питании беременных женщин и кормящих матерей. У кормящих матерей, не получающих дополнительной поддержки витаминно-минеральными комплексами, содержание микронутриентов в молоке снижено, что приводит к развитию выраженного полигиповитаминоза и полигипоэлементоза у детей на грудном вскармливании. Таким образом, вследствие дефицита железа, меди и марганца у женщины в период беременности и кормления грудью у ребенка развивается дефицит тех же микронутриентов.

В настоящее время можно говорить о двух подходах к микронутриентной коррекции у беременных.

Первый подход предполагает прием какого-то определенного витамина, например, только фолиевой кислоты (монотерапевтический подход был предложен для России, стран Африки и Латинской Америки во время первой волны экономического кризиса 2007–2009 гг.). Приверженцы монотерапевтического направления обосновывают такой подход необходимостью борьбы с полипрагмазией и экономией финансирования. Риск тератогенеза действительно снижается даже при дотации одной только фолиевой кислоты в преконцепции и в I триместре. Но при дотации всех эссенциальных микронутриентов риск тератогенеза дополнительно снижается еще на 20%. Это доказано профессором Эндрю Цейцелем (Andrew E. Czeizel) в долговременном наблюдении за беременными и новорожденными в Венгрии. При назначении витаминно-минерального комплекса Элевит Пронаталь риск пороков развития снижался на 20% по сравнению с использованием только фолиевой кислоты [3, 4]. Негативные последствия монотерапевтического подхода к нутрициальной коррекции подробно рассмотрены в многочисленных статьях и монографиях [5–11]. Вторым подход – комплексное использование витаминов и микронутриентов – применяется, например, в Англии (Прегнакеа и др.), в Германии (Фемибион) и в ряде других стран. Эффективность



приема витаминов отчетливо проявляется при гипо- и авитаминозах у беременных. Например, дотация пиридоксина в дозах, покрывающих 50–100% от физиологической потребности, способна купировать тошноту в I триместре, обусловленную гиповитаминозом витамина В₆.

Рассмотрим более подробно несколько убедительных примеров коррекции витаминов при беременности.

Витамин А

Бета-каротин – это смесь натуральных каротиноидов, предшественник витамина А. Витамин А необходим уже на начальных стадиях формирования сердца, системы кровообращения и мозгового пузыря эмбриона. Недостаток витамина А в этот критический период развития эмбриона приводит к тяжелым формам врожденных пороков развития (ВПР) или ранней смерти [12]. В экспериментах на животных показано, что нарастающий дефицит витамина А приводит к дозозависимому сокращению заднего мозга эмбриона у крыс [13], нарушениям развития гортани крыс [14], к высокой перинатальной смертности, тяжелой атаксии, затруднению сосания и слепоте у телят [15]. Пограничная недостаточность витамина А приводит к врожденной патологии почек у крыс (дефицит нефронов) [16].

Наблюдения у 22 новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей и 34 здоровых новорожденных показали, что новорожденные с данным ВПР имели значительно более низкие уровни ретинола (0,60 и 0,76 ммоль/л; $p = 0,003$) и ретинол-связывающего белка (РСБ) (5,42 против 7,11 мг/л; $p = 0,02$), чем здоровые новорожденные. Отношение шансов (ОШ) для уровня ретинола менее 0,61 ммоль/л составило 11,1 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,54–48,66; $p = 0,001$); для РСБ < 4,5 мг/л – 4,0 (95% ДИ 1,00–15,99; $p = 0,05$) [17]. Исследование «случай – контроль», проводившееся в Дании в течение 4 лет, показало, что более высокие уровни витамина А, потребляемого с пищей

и поливитаминами, соответствовали снижению риска «заячьей губы» [18].

У новорожденных запасы витамина А в печени крайне малы, их формирование происходит за счет витамина А, получаемого из грудного молока.

Общепринято биологическую активность витаминов выражать в так называемых международных единицах (МЕ). 1 МЕ витамина А соответствует биологической активности 0,3 мкг ретинола или ретинола, 0,344 мкг ретинилацетата, 0,55 мкг ретинилпальмитата, 1,8 мкг бета-каротина. Кроме того, используются «ретиноловые эквиваленты» (РЭ): 1 РЭ соответствует 1 мкг ретинола, 1,15 мкг ретинилацетата, 1,82 мкг ретинилпальмитата, 6 мкг бета-каротина. Например, в Прегнакеа витамин А включен в виде бета-каротина (4,2 мг).

Тератогенные свойства сверхвысоких доз витамина А (более 8000–10000 МЕ) известны с начала 50-х гг. прошлого века. Более 40 лет назад ВОЗ определила суточную норму витамина А 3300 МЕ, учитывая, что этот витамин имеет длительный период полужизни (до 21 дня) и, следовательно, обладает кумулятивным эффектом [19]. Тератогенные свойства избытка ретиноидов доказаны в экспериментах на животных, сведения о них включены в учебник фармакологии для студентов 2–3-го курса медицинских вузов [20].

Высокая тератогенная активность ретиноидов была подтверждена и в исследованиях на людях. Например, в исследовании 22 748 беременных, проведенном в 1986–1994 гг. в США, беременные получали более 10000–15000 МЕ витамина А. Результаты исследования показали 5-кратное повышение риска тератогенеза плода у женщин, употреблявших более 10 000 МЕ/сут витамина А [21]. В другом исследовании беременным давали еще большие дозы витамина А – 25000–50000 МЕ/сут, причем авторы были удивлены (!) тем фактом, что риск врожденных дефектов увеличивается уже при дозе 25000 МЕ/сут, которую исследователи не считали высокой [22].

Витамин Е

В 1936 г. впервые было установлено, что витамин Е является диетарным фактором фертильности крыс [23], в связи с чем он был назван токоферолом (от греч. τόκος – деторождение и φέρειν – приносить). Следует подчеркнуть, что любой эссенциальный микроэлемент является фактором фертильности. Например, витамин С, открытый в свое время как антицинготный фактор [24]; витамин В₁, открытый как фактор профилактики неврологического расстройства бери-бери, также является фактором фертильности: при значительном дефиците витамина В₁ в организме беременность не развивается [25]. Дотации витамина Е значительно уменьшают риск развития таких пороков у крыс, как низкая посадка ушных раковин, малые размеры щитовидной и вилочковой желез, отсутствие парашитовидных желез, смещение аорты, дефекты межжелудочковой перегородки сердца [26]. В исследовании 206 матерей, родивших ребенка с расщелиной верхнего неба, и 203 матерей в группе контроля потребление растительных белков, клетчатки, бета-каротина, аскорбиновой кислоты, альфа-токоферола, железа и магния было значительно ниже у матерей, родивших детей с данным врожденным пороком [27]. В исследовании 55 случаев гастрошизиса (врожденный дефект брюшной стенки) и 182 человек в контрольной группе низкое потребление альфа-каротина (ОШ 4,6; 95% ДИ 2,2–9,5), бета-каротина (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,6–6,0); витамина С (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,5–7,8) и витамина Е (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,2–4,4) соответствовало повышенному риску гастрошизиса [28].

В настоящее время дозы витамина Е измеряются в международных единицах (МЕ); 1 МЕ соответствует 0,67 мг токоферола или 1 мг токоферола ацетата. Минимальная суточная потребность в витамине Е составляет для грудных детей – 3–4 МЕ (обычно полностью получают с молоком матери); для детей дошкольного возраста – 6–7 МЕ; для школьников – 7–8 МЕ; для муж-

акушерство

чин – 10 МЕ; для женщин – 8 МЕ; для беременных и кормящих женщин – 10–15 МЕ. Препарат Прегнакеа содержит физиологическую дозу витамина Е (20 мг) в виде D- α -токоферола сукцината (21 мг).

Фолиевая кислота

Период внутриутробного развития характеризуется очень высоким темпом деления клеток, что требует адекватной обеспеченности факторами роста, в том числе фолатами. У беременных дефицит фолиевой кислоты и фолатов увеличивает риск развития невынашивания, частичной или полной отслойки плаценты, спонтанного абортa, мертворождения, развития врожденных пороков и гипотрофии плода, послеродового кровотечения. Положительный эффект умеренных доз фолиевой кислоты (до 400 мкг/сут) в отношении профилактики врожденных дефектов подтверждается многочисленными клиническими исследованиями [29–32] (так, в препарат Прегнакеа включено 400 мкг фолиевой кислоты).

Взаимосвязь между дефицитом фолатов и риском пороков развития, а также вопросы дозировки фолатов – одна из наиболее изученных в современном акушерстве тем. Здесь следует упомянуть о так называемой фортификации продуктов питания. Некоторые страны (например, США) стремятся решить проблему дефицита фолатов путем добавления фолиевой кислоты к наиболее широко употребляемым продуктам, таким как хлеб и макаронны, в количестве 100–300 мкг на 100 г продукта. Это называется фортификацией продуктов посредством фолиевой кислоты. В самом деле, съев два сэндвича и порцию макарон, обычная американская женщина получит физиологически необходимую дозу фолатов (300–500 мкг/сут). Однако следует учесть, что средний американец потребляет около 4000 ккал/сут, из которых 46% приходится именно на углеводы. Таким образом, реальное употребление фолатов в этом случае может превысить рекомендованный уровень (400 мкг/сут) в 5–10 раз.

Следует еще раз предупредить об опасности искусственной фолиевой фортификации повсеместно используемых пищевых продуктов. В США фортификация проводится уже более 10 лет, при этом учитываются только позитивные результаты профилактики дефекта нервной трубки (ДНТ) (снижение частоты рождения детей с ДНТ от 4–5 случаев на 1000 новорожденных до 1:1000), а долговременные побочные эффекты такого рода экспериментов в масштабе населения целой страны полностью игнорируются.

Европейские страны (особенно Франция, Финляндия, Великобритания, Швейцария) намного осторожнее в этом вопросе. Важным аргументом для длительной отсрочки введения фортификации, например, в Великобритании стала оценка соотношения эффективности и безопасности фортификации продуктов в масштабах страны. Проведенное экспертами (A.D. Smith и соавт., 2008) прогнозирование результатов введения в Великобританию фортификации на основе уже имеющихся данных десятилетнего американского эксперимента указывает на гигантскую диспропорцию между эффективностью и безопасностью [33]. В самом деле, введение фортификации может обеспечить профилактику 80–160 случаев рождения детей с ДНТ в год. В то же время от 400 000 до 800 000 англичан получают дозу фолиевой кислоты, превышающую физиологическую норму в 2–3 раза. Таким образом, повсеместная фортификация продуктов неизбежно будет приводить к гиперпотреблению фолиевой кислоты. Гораздо более рациональным, эффективным и безопасным представляется персонализированное использование высококачественных фармацевтических препаратов фолиевой кислоты и фолатов.

Аскорбиновая кислота

Витамин С важен для роста и восстановления клеток, тканей десен, кровеносных сосудов, костей и зубов, способствует усвоению

железа, способствует сокращению времени выздоровления при респираторно-вирусных инфекциях. В то же время передозировка витамина С у беременных недопустима (в витаминно-минеральном комплексе Прегнакеа используется безопасная доза витамина С – 70 мг). В недавнем плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в штате Цинциннати, США, с участием 753 женщин, изучалась эффективность и безопасность назначения витаминов в следующих дозировках: 1000 мг витамина С и 400 МЕ витамина Е [34], которые в 4–10 раз превышают установленные нормы по этим витаминам. В исследовании принимали участие пациентки с возможной патологией почек – перенесшие гестозы, с высоким артериальным давлением, ряд пациенток пережили эпизоды эклампсии. Удивительно, но данное исследование было одобрено Национальным институтом здоровья детей (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD, USA) и этическим комитетом штата Цинциннати, США. В результате исследования было установлено, что высокие дозы витаминов, получаемые пациентками, «вопреки всем ожиданиям» (цит. авт.), приводили к увеличению риска преждевременного разрыва плодного пузыря.

Железо

Сульфат железа и другие неорганические формы железа могут приводить к увеличению риска развития пороков сердца. Сульфат железа может вызывать желудочно-кишечные расстройства, рвоту, запор или диарею, что заставляет женщин отказываться от их приема. Более того, нет никаких доказательств, что профилактическое лечение препаратами железа имеет сколько-нибудь значимый эффект [35]. Важно отметить, что в Прегнакеа и практически во всех зарегистрированных на сегодняшний день в России витаминно-минеральных комплексах для беременных железо содержится в форме fumarата железа (20 мг), что несомненно лучше.

акушерство



Йод

Потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния женщины: во время беременности и лактации она повышается. У женщин в первом триместре беременности и у новорожденных исключительно важным является определение концентрации T_4 , поскольку именно уровень T_4 , а не T_3 влияет на процессы созревания мозга [36]. Кроме достаточной дозы йода – 140 мкг – Прегнакеа содержит цинк, медь и магний – важные синергисты йода [37].

Витамин D₃

В настоящее время в медицинской среде наиболее широко обсуждается значение витамина D. По данным современных исследований, витамин D является фактором, существенно снижающим риск не только рахита и остеопороза, но и целого ряда других хронических заболеваний: ожирения, диабета, онкологических, сердечно-сосудистых, инфекционных (прежде всего туберкулеза), аутоиммунных и др. Маргинальный дефицит витамина D встречается достаточно часто у беременных (5–50%) и у новорожденных (10–56%) [38]. Обеспеченность населения России витамином D является очень низкой, особенно в северных регионах, зонах мегаполисов и экологически неблагоприятных районах. Дефицит витамина D₃ у беременных чаще всего обусловлен недостаточной инсоляцией, потреблением преимущественно углеводистой пищи, несбалансированной по минеральному и витаминному составу. Предложенное профессором Е.В. Мозговой и соавт. (2011, НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург) использование витамина D₃, магния, цинка и других структурообразующих микронутриентов на фоне УФО области промежности в практике ведения беременных с дефицитом соединительной ткани способствовало существенному снижению риска пролапса тазового дна у беременных, повышению усвояемости магния и кальция, нормализации гормонального фона [39].

Итак, в акушерстве и педиатрии в настоящее время витамин D не рассматривается как витамин, применяемый исключительно «от рахита», витамин «для костей и зубов». Показано, что пренатальный дефицит витамина D приводит к изменению морфологии мозга новорожденных, снижению плотности клеток и уровня нейротрофинов. Даже кратковременный дефицит витамина D (несколько дней) у беременных крыс оказывает негативное влияние на плод, вызывая избыточную двигательную активность и расторможенность у потомства [40].

Дефицит витамина D у матери приводит не только к неонатальной гипокальциемии и рахиту [41, 42], но и к формированию врожденной катаракты [43]. Недостаточные уровни витамина D в организме матери негативно сказываются на функционировании плаценты [44]. Кроме того, витамин D является важным компонентом поливитаминной профилактики дефектов нервной трубки [45].

Говоря о витамине D в акушерстве, следует отметить, что к 2012 г. опубликовано более 1630 научно-исследовательских статей (более 1000 в период 2005–2012 гг.), указывающих на взаимосвязь между потреблением витамина D (по опроснику диеты, дневнику питания), уровнями витамина в плазме, активностью молекулярных каскадов и риском глюкозотолерантности и сахарного диабета (СД), в том числе гестационного диабета и повышенной прибавки массы тела при беременности в сочетании с глюкозотолерантностью у беременных.

Рассмотрим наиболее интересное для акушеров-гинекологов исследование. В рамках крупномасштабного «Исследования здоровья медсестер» (Nurses' Health Study, США) было проведено сравнение группы из 608 женщин с впервые выявленным СД 2 типа и контрольной группы из 559 женщин без диабета. После корректировки с учетом других факторов риска более высокие уровни 25(ОН)D в плазме крови были ассоции-

рованы с более низким риском СД 2 типа. В подгруппе с самыми высокими уровнями 25(ОН)D (более 33 нг/мл) риск СД 2 типа снижился почти в 2 раза (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,33–0,83) по сравнению с подгруппой с самыми низкими уровнями 25(ОН)D (менее 14 нг/мл) [46]. Анализ когорты из 953 беременных женщин показал, что у 57 женщин, у которых развился гестационный диабет, уровни витамина D были значительно ниже среднего в данной когорте (24 против 30 нг/мл; $p = 0,001$). Дефицит витамина D был ассоциирован с 3-кратным риском диабета (ОШ 2,7; 95% ДИ 1–7) [47].

В исследовании 292 женщин 50–79 лет установлена корреляция между сниженными уровнями 25(ОН)D сыворотки и увеличением показателей ожирения: ИМТ ($p = 0,0002$); окружности талии ($p < 0,0001$); отношением объема талии и бедер ($p < 0,0001$); уровнем триглицеридов ($p < 0,0001$). Риск метаболического синдрома при высоком (52 нмоль/л) уровне 25(ОН)D в сыворотке крови по сравнению с самым низким уровнем (< 35 нмоль/л) снижался в 3 раза (ОШ 0,28; 95% ДИ 0,14–0,56) [48].

Следует также отметить потенциальный вклад дефицита витамина D в патофизиологию диабета у беременных. В группе 147 женщин с гестационным возрастом 35 ± 2 недели недостаточные уровни 25(ОН)D (менее 50 нмоль/л) соответствовали повышенным уровням HbA1c ($r = -0,32$; $p < 0,001$) [49]. В группе из 307 беременных были проанализированы уровни 25(ОН)D в сыворотке крови, которые оказались обратно пропорциональны уровням паратормона ($r = -0,24$), уровням глюкозы в плазме крови натощак ($r = -0,20$), инсулина натощак ($r = -0,20$) и резистентности к инсулину [50].

В период изучения витаминов, последовавший за их открытием, появилось огромное количество фактов, свидетельствующих о влиянии одних витаминов на другие. Пальма первенства в исследованиях синергистов, к примеру, витамина D принадлежит российскому ученому. В НИИ питания РАМН

акушерство

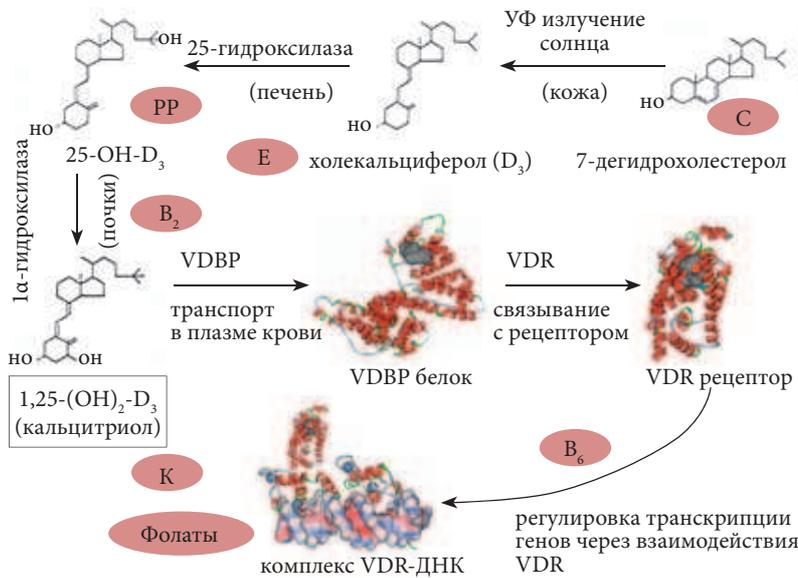


Рис. 1. Метаболизм и биологические эффекты витамина D во взаимодействии с другими витаминами

еще в 1991 г. И.Н. Сергеевым и В.Б. Спиричевым проведены исследования, которые показали, что и биосинтез витамина D, и реализация его специфических функций, и образование гормонально активных форм витамина D зависят по крайней мере от обеспеченности 7 витаминами [51] (рис. 1). Так, аскорбиновая кислота необходима для синтеза важнейшего предшественника витамина D – холестерина. Коферментные формы витамина B₂ (рибофлавина) входят в состав активного центра флавопротеиновых монооксигеназ, осуществляющих гидроксигидроксилирование витамина D при его превращении в гормонально активную форму 1,25(OH)₂D. Коферментная форма витамина B₆ – пиридоксальфосфат – играет важную роль в опосредовании модификаций структуры белков-рецепторов стероидных гормонов, в том числе рецепторов гормонально активной формы витамина D. Никотинамидные коферменты (производные никотинамида – витамина PP) являются источником восстановительных эквивалентов в упомянутых выше процессах гидроксигидроксилирования с образованием 1,25(OH)₂ витамина D. Фолиевая кислота необходима для поддержания пролифе-

ративной способности клеток, в том числе клеток костной ткани в процессах ее роста и обновления. На фоне дефицита фолиевой кислоты влияние витамина D на костную ткань снижено. Витамин К участвует в посттрансляционной модификации кальций-связывающих белков, в том числе белка, синтез которого на генетическом уровне индуцирует гормонально активная форма витамина D. В современных ВМК для беременных зарегистрированные в России дозы витамина D невелики. Но при совместном поступлении с синергистами (витамины С, К, PP, фолиевая кислота, витамины B₂, B₆ и E) даже небольшие и, заметим, совершенно безопасные дозы витамина D будут значительно более эффективно работать по своему назначению.

В последнее время появились не выдерживающие никакой критики призывы о необходимости резкого увеличения дозы витамина D у беременных. Отечественная педиатрия заплатила слишком высокую цену за так называемую ударную профилактику рахита, в соответствии с которой суммарная годовая доза витамина D, равная 400 000 (!) МЕ, вводилась новорожденному за один прием. Примером последствий приема таких «удар-

ных» доз витамина D во время беременности является задержка психического развития и стеноз аорты у новорожденных [35].

Заключение

Таким образом, в период подготовки к беременности оптимальным является физиологический подход к коррекции дефицита витаминов, например, использование таких комплексов, как Прегнакеа, Элевит, Мадонна, или других, сбалансированных по составу и дозировкам микронутриентов комплексов для беременных. Например, женщинам, которые до беременности получали эстрогенсодержащие контрацептивы (резко снижают содержание всех витаминов группы В, включая фолаты), желательнее применять такие комплексы длительными курсами. После рождения ребенка в период кормления грудью физиологическое восполнение микронутриентов еще более актуально, так как восполняет истощенные запасы микроэлементов в организме женщины и обеспечивает повышенные (даже при беременности) потребности в витаминах и микроэлементах. Как образно отметил Паисий Святогорец, «питаясь от груди, младенцы впитывают в себя не только молоко: они впитывают любовь, нежность, утешение, безопасность и таким образом становятся людьми с сильным характером» [52].

P.S. В 2003 г. в Узбекистане я обратила внимание на слушательницу в первом ряду, которая ловила каждое слово лекции и была явно чем-то обеспокоена. Оказалось, что она занимала важный пост в министерстве здравоохранения Узбекистана по помощи женщинам и детям. После лекции она рассказала о том, что в Узбекистане по-прежнему практикуется ударная витаминизация витамином А (в отдаленных поселках месячная доза витаминов давалась женщинам за один прием). Такая практика витаминотерапии в Узбекистане в настоящее время прекращена, и подход к витаминотерапии изменился в лучшую сторону. ☺



Литература

Т.В. ОВСЯННИКОВА, И.О. МАКАРОВ, Д.П. КАМИЛОВА Бесплодный брак: принципы диагностики и лечения

1. Корнеева И.Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003.
2. Роузвиза С. Гинекология: справочник практикующего врача. М.: МЕДпресс, 2003. С. 132–165.
3. Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Романцова Т.И., Гурова О.Ю. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний. Учебно-методическое пособие. М.: Триада Лтд., 2005. С. 103.
4. Алгоритмы диагностики и лечения бесплодия в браке. Методические рекомендации. М., 2008. С. 12.
5. Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии / Под ред. И.С. Сидоровой, Т.В. Овсянниковой, И.О. Макарова. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 591–603.

А.А. ФЕОКТИСТОВ, Т.В. ОВСЯННИКОВА, Д.П. КАМИЛОВА Роль хронического эндометрита в клинике женского бесплодия

1. Корнеева И.Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003.
2. Buckley C.H., Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. London: Arnold, 2002.
3. Glasser S.R., Aplin J.D., Guidice L.C., Tabibzadeh S. The Endometrium. London & New York: Taylor & Francis, 2002. 674 p.
4. Шуришалина А.В., Ежова Л.С., Силантьева Е.С. Патогенетические подходы к терапии хронического эндометрита // Акушерство и гинекология. 2004. № 6. С. 54–56.
5. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Colafoglio G., Saliani N., Resta L., Rizzi D., De Vito D. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies // Fertil. Steril. 2008. Vol. 89. № 3. P. 677–684.
6. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B., Amercyck L., Bourgain C., Fauser B., Devroey P. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91. № 4. P. 1293.e9–1293.e11.
7. Hinckley M.D., Milki A.A. 1,000 office hysteroscopies for infertility: feasibility and findings // Fertil. Steril. 2003. Vol. 80. Suppl. 3. P. 82–83.
8. Polissen F., Bambirra E.A., Camargos A.F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients // Gynecol. Obstet. Invest. 2003. Vol. 55. № 4. P. 205–210.
9. Кузнецова А.В. Хронический эндометрит // Архив патологии. 2002. № 62. С. 48–52.

О.А. ГРОМОВА Физиологический подход к витаминно-минеральной коррекции у беременных

1. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных // Гинекология. 2002. Т. 4. № 1.
2. Хорошилов И.Е., Успенский Ю.В. Новые подходы в лечебном питании беременных и кормящих женщин // Гинекология. 2008. № 4. С. 75–77.
3. Czeizel A.E. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1998. Vol. 78. № 2. P. 151–161.

4. Czeizel A.E., Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 327. № 26. P. 1832–1835.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Авдеева Н.В., Спиричев В.Б. Применение витаминов у беременных в разных странах // Вопросы перинатологии, акушерства и гинекологии. 2011. № 11.
6. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и микроэлементы: между Сциллой и Харибдой. М.: А-Гриф., 2012. 987 с.
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Нежелательные эффекты сульфата железа в акушерской, педиатрической и терапевтической практике // Земский врач. 2011. № 1. С. 39–44.
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2011. № 1.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Егорова Е.Ю. Умные микронутриенты. М.: Миклош, 2012. 134 с.
10. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ЭготарМед, 2008. 957с.
11. Торшин И.Ю., Громова О.А. 25 мгновений молекулярной фармакологии. М.: А-Гриф, 2012. 864 с.
12. Zile M.H. Function of vitamin A in vertebrate embryonic development // J. Nutr. 2001. Vol. 131. № 3. P. 705–708.
13. White J.C., Highland M., Kaiser M., Clagett-Dame M. Vitamin A deficiency results in the dose-dependent acquisition of anterior character and shortening of the caudal hindbrain of the rat embryo // Dev. Biol. 2000. Vol. 220. № 2. P. 263–284.
14. Tateya I., Tateya T., Surles R.L., Tanumihardjo S., Bless D.M. Prenatal vitamin A deficiency causes laryngeal malformation in rats // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2007. Vol. 116. № 10. P. 785–792.
15. Hill B., Holroyd R., Sullivan M. Clinical and pathological findings associated with congenital hypovitaminosis A in extensively grazed beef cattle // Aust. Vet. J. 2009. Vol. 87. № 3. P. 94–98.
16. Lelièvre-Pégorier M., Vilar J., Ferrier M.L., Moreau E., Freund N., Gilbert T., Merlet-Bénichou C. Mild vitamin A deficiency leads to inborn nephron deficit in the rat // Kidney Int. 1998. Vol. 54. № 5. P. 1455–1462.
17. Beurskens L.W., Tibboel D., Lindemans J., Duvekot J.J., Cohen-Overbeek T.E., Veenma D.C., de Klein A., Greer J.J., Steegers-Theunissen R.P. Retinol status of newborn infants is associated with congenital diaphragmatic hernia // Pediatrics. 2010. Vol. 126. № 4. P. 712–720.
18. Mitchell L.E., Murray J.C., O'Brien S., Christensen K. Retinoic acid receptor alpha gene variants, multivitamin use, and liver intake as risk factors for oral clefts: a population-based case-control study in Denmark, 1991–1994 // Am. J. Epidemiol. 2003. Vol. 158. № 1. P. 69–76.
19. Teratology society position paper: recommendations for vitamin A use during pregnancy // Teratology. Vol. 35. № 2. P. 269–275.
20. Epstein R.J. Human molecular biology: An introduction to the molecular basis of health and disease. Cambridge: Cambridge University Press, 2003. 623 p.
21. Rothman K.J., Moore L.L., Singer M.R., Nguyen U.S., Mannino S., Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. № 21. P. 1369–1373.
22. Hathcock J.N., Hattan D.G., Jenkins M.Y., McDonald J.T., Sundaresan P.R., Wilkening V.L. Evaluation of vitamin A toxicity // Am. J. Clin. Nutr. 1990. Vol. 52. № 2. P. 183–202.



Литература

23. Jiang Q., Christen S., Shigenaga M.K., Ames B.N. Gamma-tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 74. № 6. P. 714–722.
24. Девис М., Остин Дж., Патридж Д. Витамин С. Химия и биохимия. М.: Мир, 1999. 176 с.
25. Oliveira F.A., Galan D.T., Ribeiro A.M., Santos Cruz J. Thiamine deficiency during pregnancy leads to cerebellar neuronal death in rat offspring: role of voltage-dependent K⁺ channels // *Brain Res.* 2007. Vol. 1134. № 1. P. 79–86.
26. Simán C.M., Gittenberger-De Groot A.C., Wisse B., Eriksson U.J. Malformations in offspring of diabetic rats: morphometric analysis of neural crest-derived organs and effects of maternal vitamin E treatment // *Teratology.* 2000. Vol. 61. № 5. P. 355–367.
27. Krapels I.P., van Rooij I.A., Ocké M.C., van Cleef B.A., Kuijpers-Jagtman A.M., Steegers-Theunissen R.P. Maternal dietary B vitamin intake, other than folate, and the association with orofacial cleft in the offspring // *Eur. J. Nutr.* 2004. Vol. 43. № 1. P. 7–14.
28. Torfs C.P., Lam P.K., Schaffer D.M., Brand R.J. Association between mothers' nutrient intake and their offspring's risk of gastroschisis // *Teratology.* 1998. Vol. 58. № 6. P. 241–250.
29. Halicioğlu O., Sutcuoğlu S., Koc F., Ozturk C., Albudak E., Colak A., Sahin E., Akman S.A. Vitamin B12 and folate statuses are associated with diet in pregnant women, but not with anthropometric measurements in term newborns // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2011. Dec 20.
30. Patterson D. Folate metabolism and the risk of Down syndrome // *Downs Syndr. Res. Pract.* 2008. Vol. 12. № 2. P. 93–97.
31. Timmermans S., Jaddoe V.W., Hofman A., Steegers-Theunissen R.P., Steegers E.A. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study // *Br. J. Nutr.* 2009. Vol. 102. № 5. P. 777–785.
32. Bailey L.B., Berry R.J. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol. 81. № 5. P. 1213S–1217S.
33. Smith A.D., Kim Y.I., Refsum H. Is folic acid good for everyone? // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 87. № 3. P. 517–533.
34. Spinnato J.A. 2nd, Freire S., Pinto e Silva J.L., Rudge M.V., Martins-Costa S., Koch M.A., Goco N., Santos Cde. B., Cecatti J.G., Costa R., Ramos J.G., Moss N., Sibai B.M. Antioxidant supplementation and premature rupture of the membranes: a planned secondary analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 199. № 4. P. 433.e1–e8.
35. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М.: Эксмо, 2008. 256 с.
36. Milewicz T., Czyżewicz M., Stochmal E., Galicka-Latała D., Hubalewska-Dydejczyk A., Krzysiek J. Intake of iodine-containing multivitamin preparations by pregnant women from the Krakow region of Poland // *Endokrynol. Pol.* 2011. Vol. 62. № 4. P. 309–315.
37. Грачева О.Н., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани у беременных. М.: Миклош, 2012. 173 с.
38. Mulligan M.L., Felton S.K., Riek A.E., Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 202. № 5. P. 429.e1–e9.
39. Мозговая Е.В., Кучеренко М.А., Гзззян А.М. Оценка влияния препарата Кальцецин на клинические симптомы и уровень маркеров костной резорбции при симфизиопатиях у женщин в III триместре беременности // *РМЖ.* 2011. № 5. С. 5–11.
40. Burne T.H., Becker A., Brown J., Eyles D.W., Mackay-Sim A., McGrath J.J. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with hyperlocomotion in adult rats // *Behav. Brain Res.* 2004. Vol. 154. № 2. P. 549–555.
41. Shenoy S.D., Swift P., Cody D., Iqbal J. Maternal vitamin D deficiency, refractory neonatal hypocalcaemia, and nutritional rickets // *Arch. Dis. Child.* 2005. Vol. 90. № 4. P. 437–438.
42. Moncrieff M., Fadahunsi T.O. Congenital rickets due to maternal vitamin D deficiency // *Arch. Dis. Child.* 1974. Vol. 49. № 10. P. 810–811.
43. Blau E.B. Congenital cataracts and maternal vitamin D deficiency // *Lancet.* 1996. Vol. 347. № 9001. P. 626.
44. Saffery R., Ellis J., Morley R. A convergent model for placental dysfunction encompassing combined sub-optimal one-carbon donor and vitamin D bioavailability // *Med. Hypotheses.* 2009. Vol. 73. № 6. P. 1023–1028.
45. Davis J.A. Multivitamin prophylaxis against neural-tube defects // *Lancet.* 1980. Vol. 1. № 8181. P. 1302.
46. Pittas A.G., Sun Q., Manson J.E., Dawson-Hughes B., Hu F.B. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 9. P. 2021–2023.
47. Zhang C., Qiu C., Hu F.B., David R.M., van Dam R.M., Bralley A., Williams M.A. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus // *PLoS One.* 2008. Vol. 3. № 11. P. e3753.
48. Ganji V., Zhang X., Shaikh N., Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001–2006 // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. Vol. 94. № 1. P. 225–233.
49. Lau S.L., Gunton J.E., Athayde N.P., Byth K., Cheung N.W. Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus // *Med. J. Aust.* 2011. Vol. 194. № 7. P. 334–337.
50. Clifton-Bligh R.J., McElduff P., McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes // *Diabet. Med.* 2008. Vol. 25. № 6. P. 678–684.
51. Сергеев И.Н. Обмен, рецепция и применение активных метаболитов витамина D: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М., 1991. 35 с.
52. Святогорец П. Семейная жизнь. Т. IV. Беременность и кормление грудью. М., 2007.

Л.К. ДЗЕРАНОВА, И.А. ИЛОВАЙСКАЯ

Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов

1. Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A., Abs R., Bonert V., Bronstein M.D., Brue T., Cappabianca P., Colao A., Fahlbusch R., Fideleff H., Hadani M., Kelly P., Kleinberg D., Laws E., Marek J., Scanlon M., Sobrinho L.G., Wass J.A., Giustina A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2006. Vol. 65. № 2. P. 265–273.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. и др. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы // *Вестник репродуктивного здоровья.* 2009. № 2. С. 2–8.
3. Atkins D., Best D., Briss P.A., Eccles M., Falck-Ytter Y., Flottorp S., Guyatt G.H., Harbour R.T., Haugh M.C., Henry D., Hill S.,