

Систематический анализ взаимосвязи дефицита витаминов и врожденных пороков развития

О.А.Громова^{1,2}, И.Ю.Торшин^{1,2}, Н.К.Тетрашвили³, Е.Ю.Лисицына²

¹РСП Института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва;

²ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава РФ;

³ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава РФ, Москва

В профессии врача нет мелочей, ведь врач отвечает за жизнь пациента. Акушер-гинеколог, ведущий беременную, в ответе и за женщину, и за ее будущих детей. Каждый грамотный акушер прекрасно понимает, что фундаментом здоровья беременной является сбалансированный пищевой рацион, включающий в себя все необходимые витамины и минеральные вещества. Обеспеченность организма матери всеми необходимыми витаминами, витаминоподобными веществами и микроэлементами – бесспорный фактор, способствующий физиологическому течению беременности и нормальному развитию плода [1, 2].

Несмотря на это, некоторые врачи считают, что любой микронутриент – просто какой-то очередной «БАД», вообще не имеющий никакого существенного влияния на здоровье матери и плода. Другие относят микронутриенты (витамины, минералы, витаминоподобные вещества) к фармакологической нагрузке. Они считают, что физиологическая потребность в микронутриентах полностью удовлетворяется любой диетой и назначение витаминно-минерального комплекса (ВМК) при беременности должно быть обосновано только глубоким дефицитом того или иного микронутриента. Обе точки зрения содержат рациональное зерно и обе должны быть приняты во внимание. Однако догматическая приверженность только к одной из них приводит к ожесточенному фанатизму и наносит прямой вред пациентам.

Обследования последних 10 лет, проводимые лабораторией обмена витаминов и минеральных веществ Института питания РАМН, свидетельствуют о широком распространении дефицита витаминов среди беременных во всех регионах нашей страны. Дефицит витаминов группы В выявляется у 20–100% обследованных, аскорбиновой кислоты – у 13–50%, каротиноидов – 25–94% при относительно хорошей обеспеченности витаминами А и Е. Наиболее часто отмечается дефицит железа, йода, кальция, цинка, хрома, фолиевой кислоты, биотина, витаминов А, D, В₁, В₆ [3–5].

Само определение научного термина «витамин» обязательно подразумевает, что дефицит вещества, имеющего статус витамина, негативно сказывается на репродуктивной системе. Несмотря на это, в среде многих российских акушеров навязывается очередное модное в США мнение, что микронутриентная поддержка беременности в I триместре вполне достаточна, если она включает только йод и фолаты. Удивительно, что произвольно выбранная мода какой-то одной страны может оказывать столь значительное влияние не просто на стиль носимой одежды, а на столь важное для выживания России условие – воспроизводство здорового населения.

Действительно, дефицит йода в I триместре беременности приводит к йодному кретинизму, расстройству щитовидной железы, замедлению умственного развития; дефицит фолатов в прекоцепции и I триместре приводит к врожденным порокам сердца, дефектам нервной трубки (ДНТ) и другим порокам развития [6]. Судя по многим статьям в профессиональной западной литературе (по многим, но, отметим, далеко не всем!), у врача может сложиться мнение, что другие эссенци-

альные микронутриенты в I триместре вообще не нужны. Это интересное мнение еще более искажается отдельными презентациями на международных и российских конгрессах в еще одно мнение: «Все витамины, кроме фолатов, опасны в I триместре». Дальнейшая фольклорная обработка этих мнений в полупрофессиональной среде приводит к еще более «логичным» и «обоснованным» заключениям: «Витамины вызывают макросомию» [7].

Проведенное нами аналитическое исследование, результаты которого представлены в настоящей статье, показывает полную несостоятельность утверждений вроде: «Только йод и фолаты важны для профилактики пороков развития, другие витамины и минералы не столь важны». Совместный анализ клинических, молекулярно-биологических и экспериментальных данных показывает, что подобные мнения являются опасным волонтаризмом – просто потому, что идут вразрез со значительным массивом имеющихся научных данных и наносят непосредственный вред будущим матерям и их потомству. Результаты показывают, что недостаток практически каждого из общеизвестных эссенциальных микронутриентов в I триместре приводит к значительному повышению риска развития врожденных пороков развития (ВПР) у плода.

В ходе анализа были систематизированы имеющиеся данные о взаимосвязи дефицита различных витаминов и риска пороков развития. По данному вопросу в мировой научной прессе имеется более 1600 публикаций, в настоящей статье возможно процитировать всего лишь несколько процентов от имеющегося массива научных исследований. Цитируемые в статье наиболее важные (репрезентативные) публикации отобраны с использованием новейшей биоинформационной технологии – метода анализа функциональных взаимосвязей [8]. Далее мы рассмотрим результаты клинических и экспериментальных исследований по каждому из широко известных витаминов.

Витамин А (ретинол)

Витамин А не входит в рекомендуемый список витаминов для назначения в I триместре. Между тем доказательная база по роли витамина А в профилактике пороков развития ничуть не меньше, чем для фолиевой кислоты. Витамин А (ретинол) – жирорастворимый фактор роста, который оказывает значительное влияние на транскрипцию сотен генов. Эффект витамина А как фактора роста начинает реализовываться с первых дней беременности. Именно в этот период физиологические дозы витамина А и его производных необходимы для гармоничного формирования всех частей тела. Ретинол участвует в формировании скелета, обеспечивает нормальное существование клеток эпителия кожи и слизистых оболочек глаз, дыхательных, мочевыводящих путей, пищеварительного тракта и, конечно же, функции зрения. Витамин А – витамин, характеризующийся гормоноподобным действием, и поэтому его дозирование строго регламентируется. Как избыток, так и дефицит витамина ведут к тяжелым последствиям для плода [9].

К дефициту витамина А приводит продолжительное несбалансированное питание, недостаток витамина в пище, особенно в зимне-весенний период. При дефиците витамина возрастает возможность инфицирования плода и беременной, мастита у кормящей. При нехватке витамина А наступает расстройство зрительной адаптации в темноте или сумеречного зрения (*куриная слепота*), поражается эпителий слизистых оболочек, усиливаются процессы ороговения. Наблюдается также поражение эмали зубов, снижение секреторной функции желудка; развивается гипохромная анемия и склонность к фурункулезу и камнеобразованию (желчные камни, нефролитиаз, зубной камень).

Дефицит ретинола и его активных производных в I триместре приводит к аномалиям развития эмбриона и плацентарных структур. Эмбрион не может синтезировать ретинол и зависит от доставки ретинола через материнский организм [10]. Ретиноиды важны для развития сердца на ранних стадиях эмбрионального развития [11–13]. Ретиноевая кислота синтезируется ретинальдегид-дегидрогеназой-2 (ген RALDH-2) и необходима для развития переднего мозга, воздействуя на рост клеток через сигнальные пути типа SHH и FGF8 [14]. Этанол вызывает пороки развития разных эмбриональных структур, блокируя ретинальдегид-дегидрогеназу во время гаструляции [15]. Ретиноевая кислота играет роль в цикле «сон–бодрствование», обучения и памяти, хотя физиологические механизмы этих воздействий на плод мало изучены [16].

Результаты экспериментальных исследований подтверждают эти выводы, следующие из фундаментальной биохимии. Витамин А необходим уже на начальных стадиях формирования сердца, системы кровообращения и мозгового пузыря. Недостаток витамина А в этот критический период развития эмбриона приводит к тяжелым формам ВПР или ранней смерти [17–21].

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 моль/л; $p=0,03$) и ретинолсвязывающего белка (5,42 мг/л против 7,11 мг/л; $p=0,02$), чем здоровые. Отношение шансов (ОШ) для уровня ретинола менее 0,6 моль/л составило 11,1 (95% доверительный интервал – ДИ – 2,54–48,66; $p=0,01$); для ретинолсвязывающего белка менее 4,5 мг/л – 4,0 (95% ДИ 1,00–15,99; $p=0,05$) [22]. Исследование «случай–контроль», проводимое в Дании в течение 4 лет, показало, что более высокие уровни витамина А, потребляемого с пищей и поливитаминами, соответствовали снижению риска заячьей губы [23].

Достаточные уровни витаминов А и Е у новорожденных положительно влияют на формирование поведения и когнитивное развитие детей [24]. Витамин А, получаемый беременными в физиологических дозах, может профилактировать развитие гиалиновых мембран и нарушений формирования сурфактанта легких у новорожденных [25]. Лечение анемии и дефицита железа у беременных намного более эффективно при совместном использовании витамина А, рибофлавина, препаратов железа и фолиевой кислоты, чем при использовании только железа и фолиевой кислоты [26]. Анемия беременных всегда сопровождается снижением запасов железа и повышенным риском анемии плода.

Витамин Е (токоферол)

Назначение витамина Е (токоферола) в I триместре беременности зависит, по всей видимости, от его названия. Дело в том, что слово «токоферол» происходит от греч. *τόκος* – «деторождение» и *φέρειν* – «приносить», что сразу ассоциирует этот витамин с акушерством. Витамин Е то включают в список «избранных» микронутриентов (наряду с фолатами и йодом), то исключают (мотивируя это «достаточной диетической обеспеченностью» беременных токоферолом).

Название «токоферол» связано с историей выделения этого витамина. В 1936 г. он впервые был установлен как диетарный фактор фертильности крыс [27], поэтому витамин E и был назван токоферолом. Однако следует еще раз подчеркнуть, что любой витамин, по определению, является фактором фертильности. Например, витамин C, открытый как антицинготный фактор, – также фактор фертильности [28]. Витамин B₁, открытый как фактор профилактики неврологического расстройства бери-бери, также является фактором фертильности: при значительном дефиците витамина B₁ в организме беременность не развивается [29]. Подобные данные имеются по всем витаминам и эссенциальным микроэлементам.

Возвращаясь собственно к витамину E, следует отметить, что он объединяет группу соединений, обладающих сходными биологическими свойствами. В пищевых продуктах выявляются α -, β -, γ -токоферолы. Наиболее значительной активностью обладает α -токоферол, содержащийся в свежих овощах. Основным депо витамина E в организме считается фракция митохондриальных и микросомальных мембран. Органами, максимально концентрирующими витамин E, являются плацента, печень, мозг.

Токоферол участвует в процессах тканевого дыхания и метаболизме белков, жиров и углеводов; выступает как антиоксидант. Гиповитаминоз E у беременных проявляется медленно нарастающей общей слабостью, мышечными болями. У недоношенных детей недостаточность витамина E сопровождается гемолитической анемией, нарушением зрения. Витамин E в доказательной медицине используется в лечении дисменореи (категория доказательности «А»); угрожающего аборта; дегенеративных изменениях связочного аппарата, суставов и мышц [30].

В исследовании 206 матерей, родивших ребенка с расщелиной верхнего неба, и 203 матерей в группе контроля потребление растительных белков, клетчатки, β -каротина, аскорбиновой кислоты, α -токоферола, железа и магния было значительно ниже у матерей, родивших детей с данным врожденным пороком [31]. В исследовании 55 случаев гастрошизиса (врожденный дефект брюшной стенки) и 182 человек в контрольной группе низкое потребление α -каротина (ОШ 4,6; 95% ДИ 2,2–9,5), β -каротина (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,6–6,0), витамина C (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,5–7,8) и витамина E (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,2–4,4) соответствовало повышенному риску гастрошизиса [32]. Крупномасштабное эпидемиологическое исследование более 57 тыс. беременных Дании показало, что низкое диетарное потребление витаминов C и E ассоциировано с тяжелыми формами гестозов и эклампсии [33]. Достаточные уровни витаминов A и E у новорожденных положительно влияют на их когнитивное и поведенческое развитие [34].

Витамин D

Витамин D не входит в список витаминов, рекомендуемых для назначения в I триместре. Как и витамин A, витамин D – гормоноподобный витамин, ключевой регулятор гомеостаза кальция. Активные метаболиты витамина являются компонентами сложной гормональной системы, регулируемыми как кальций-фосфорно-магнийный гомеостаз, так и процессы ремоделирования и минерализации костной ткани. Поэтому достаточное количество витамина D и кальция необходимо для предупреждения развития рахита у плода, остеопороза и остеопении у беременной [35]. Однако, как показывают приведенные ниже данные, витамин D также оказывает влияние на развитие мозга эмбриона, регулирует иммунитет и функцию плаценты. Недостаточные уровни витамина D в организме также ассоциированы с системной красной волчанкой [2].

Маргинальный дефицит витамина D встречается достаточно часто у беременных (5–50%) и у новорожденных (10–56%) [36]. Обеспеченность населения России витамином D признается очень низкой, особенно в северных регионах, зонах мегаполисов и экологически неблагоприятных районах. Недостаточность витамина D у беременных чаще всего обусловлена недостаточной инсоляцией, потреблением преимущественно углеводистой пищи, не сбалансированной по минеральному и витаминному составу.

Даже кратковременный дефицит витамина D (несколько дней) уже оказывает негативное влияние на плод [37, 38].

Материнский дефицит витамина D приводит к неонатальной гипокальциемии, рахиту [39, 40], врожденной катаракте [41]. Недостаточные уровни витамина D в организме негативно сказываются на функционировании плаценты [42]. Витамин D является важным компонентом поливитаминовой профилактики ДНТ [43]. В исследовании женщин, ранее родивших одного или нескольких детей с ДНТ, использование поливитаминов с витамином D соответствовало многократному снижению риска ДНТ. В группе получавших ВМК с витамином D ДНТ был установлен только у 1 новорожденного из 178 (0,6%), тогда как в группе без поливитаминов 13 из 260 (5,0%) новорожденных имели ДНТ [44].

Витамин C (кислота аскорбиновая)

При недостаточности аскорбиновой кислоты снижается иммунитет, увеличивается риск развития простудных заболеваний. Аскорбиновая кислота является антиоксидантом, принимает участие в образовании мукополисахаридов соединительной ткани (гиалуроновая и хондроитинсерная кислоты); синтезе коллагена, который «скрепляет» клетки сосудов, костной ткани, кожи и способствует заживлению ран [45]. Витамин C также участвует в образовании кортикостероидов, обмене тирозина, биотрансформациях фолатов.

Витамин C не входит в рекомендуемый список витаминов для назначения в I триместре. Однако витамин C обеспечивает превращение фолиевой кислоты в ее активную форму – тетрагидрофолиевую кислоту. Кроме того, витамин C необходим для поддержки структуры соединительной ткани, дефицит которой ассоциирован с высоким риском самых разных ВПР. Частота пороков развития плода у беременных с сахарным диабетом заметно сокращается при использовании витаминов E и C [46, 47].

Как антиоксидант аскорбиновая кислота может препятствовать эффектам этанол-индуцированных активных форм кислорода, защищая эмбрион от микроцефалии и замедления роста [48–51]. Низкое диетарное потребление витамина C ассоциировано с тяжелыми формами гестозов и эклампсии [33]. По данным мексиканского исследования, ежедневный прием по крайней мере 100 мг аскорбиновой кислоты способствует уменьшению инфекций мочевыводительной системы и улучшает общее соматическое здоровье беременных [52].

Витамин B₁ (тиамин)

Витамин B₁ – важнейший витамин в энергетическом обмене. В целом он нормализует деятельность центральной, периферической нервной систем, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Витамин B₁, будучи коферментом декарбоксилаз, участвует в окислительном декарбоксилировании кетокислот (пировиноградной, α -кетоглутаровой), является ингибитором фермента холинэстеразы, расщепляющей медиатор центральной нервной системы (ЦНС) ацетилхолин, участвует в контроле транспорта Na⁺ через мембрану нейрона.

Витамин B₁ не входит в рекомендуемый список витаминов для назначения в I триместре. Тем не менее дефицит витамина B₁ у беременных встречается довольно

часто и ассоциирован с повышенным риском ВПР. Например, даже в такой достаточно обеспеченной стране, как Англия, низкие уровни тиамина плазмы были обнаружены у 34% обследованных беременных [53]. В коррекции витамином В₁ нуждаются беременные и кормящие, питающиеся преимущественно мучной пищей.

При дефиците витамина В₁ замедляется превращение углеводов в липиды, снижается синтез стероидов и ацетилхолина, страдает энергетический обмен. В результате дефицита витамина В₁ у беременной резко возрастают потери аминокислот с мочой, в повышенных количествах начинает выделяться креатинин. При значительном дефиците в организме беременной витамина В₁ беременность не развивается, а у самой беременной возникает тяжелое заболевание, проявляющееся в виде энцефалопатии. Дефицит тиамина во время беременности приводит к усилению гибели нейронов ЦНС у плода [29].

Дефицит витамина В₁ во время беременности приводит к преждевременным родам [53, 54], повышает риск гестозов [55], ДНТ плода и других ВПР [31, 57]. Дефицит тиамина является одной из причин острой сердечной недостаточности у новорожденных [58]. В ходе исследования 206 матерей, родивших ребенка с расщелиной верхнего неба, и 203 матерей контрольной группы наблюдалась тенденция к снижению риска ВПР с ростом содержания тиамина ($p=0,04$) и пиридоксина ($p=0,03$) в пищевом рационе [59].

Врожденная диафрагмальная грыжа – тяжелый ВПР, при котором часть содержимого брюшной полости проникает в грудную полость через отверстие в диафрагме. В ходе исследования 377 случаев диафрагмальной грыжи и 5008 контролей матери новорожденных заполняли опросник по питанию, посредством которого оценивалось потребление нутриентов в течение года до наступления беременности. Среди женщин, принимавших ВМК, более высокое потребление фолиевой кислоты, витаминов В₁, В₂, В₆, В₁₂ и минералов кальция, железа, магния и цинка соответствовало понижению риску развития диафрагмальной грыжи [60].

Витамин В₂ (рибофлавин)

Как и тиамин, рибофлавин – кофактор многих ферментов энергетического метаболизма, существенно необходимый для энергетического обмена. При недостатке рибофлавина уменьшается количество окислительных ферментов, страдает окисление органических веществ, дающих энергию для роста и развития организма. Из-за этой особенности витамина его называют водорастворимым витамином роста. Витамин В₂ также участвует в построении зрительного пурпура, необходим для развития нервной системы, кожи, слизистых оболочек, печени плода и стимулирует кроветворение.

У беременных типичным проявлением В₂-гиповитаминоза являются ангулярный стоматит и хейлоз с трещинами в углах рта и на губах; шелушение кожи вокруг рта, на крыльях носа, ушах; глоссит, проявляющийся сглаженностью сосочков языка, изменением цвета языка до пурпурного с синеватым оттенком. Для гиповитаминоза В₂ характерно также медленное заживление кожных повреждений. В ряде случаев могут возникнуть васкулярный кератит с расширением сосудов конъюнктивы вокруг роговицы; нередки светобоязнь, слезотечение, нарушение зрения в темноте.

Дефицит рибофлавина прежде всего отражается на тканях, богатых капиллярами и мелкими сосудами. Поскольку к ним относятся плацента и ткань мозга, частым проявлением дефицита может быть разной степени выраженности плацентарная и церебральная недостаточность.

Витамин В₂ не входит в рекомендуемый список витаминов для назначения в I триместре. Однако клинические исследования нутрициального дефицита рибоф-

лавина показали 3-кратное возрастание риска развития дефектов конечностей [61]. Диетарный дефицит рибофлавина и никотинамида, отражаемый в уровнях этих витаминов в крови, был выше у матерей, родивших детей с врожденным пороком сердца (ВПС) [62]. При дефиците рибофлавина может увеличиваться риск образования гестозов у беременной [63] и расщелина неба у плода [64]. Регулярное употребление рибофлавина способствует уменьшению риска послеродовой депрессии [65].

Изучение 324 случаев рождения детей с дефектами конечностей и 4982 здоровых младенцев показало, что самое низкое диетарное потребление рибофлавина соответствовало 3-кратному риску дефектов (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,04–8,32) [61]. ВПР, известный как краниостеноз (краниосиноз), характеризуется ранним закрытием черепных швов, что способствует ограниченному объему черепа, его деформации. В 8-летнем исследовании детей с краниостенозом ($n=815$) и здоровых новорожденных ($n=6789$) риск краниостеноза был значительно ниже среди женщин с адекватным потреблением рибофлавина, витамина В₆ и витамина Е [66]. В исследовании 190 матерей и новорожденных с дефектами мочевыделительной системы и 324 матерей в группе контроля диетарное потребление рибофлавина (1,32 и 1,41 мг/сут; $p<0,05$) и никотинамида (14,6 и 15,1 мг/сут; $p<0,05$) было ниже у матерей, родивших ребенка с ВПР. Кроме того, низкое диетарное потребление рибофлавина ($<1,20$ мг/сут) и никотинамида ($<13,5$ мг/сут) беременными увеличивало риск рождения ребенка с пороками сердца более чем в 2 раза (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,4–4,0) [62].

Витамин РР (ниацин, витамин В₃, никотиновая кислота, никотинамид)

Витамин РР, входя в состав окислительно-восстановительных ферментов, принимает участие в регуляции процессов клеточного дыхания, выделения энергии из углеводов и жиров, метаболизме белков. В организме никотиновая кислота превращается в никотинамид, участвующий в синтезе повсеместно используемых коферментов – никотинамидадениндинуклеотида и никотинамидадениндинуклеотидфосфата.

Никотиновая кислота влияет на эритропоэз, замедляет свертываемость крови и повышает ее фибринолитическую активность. Помимо этого она нормализует секреторную и моторную функции желудка и кишечника, улучшает метаболизм сердечной мышцы, повышает микроциркуляцию и оксигенацию миокарда, усиливает его сократительную способность, в ЦНС стимулирует тормозные процессы, ослабляя проявления неврозов. Витамин РР расширяет мелкие периферические сосуды, тем самым улучшая кровообращение и обмен веществ в коже и подкожных тканях.

Гиповитаминоз витамина РР может длительное время протекать латентно, без характерных клинических проявлений. В дальнейшем появляются вялость, депрессия, повышенная утомляемость, эпизодические головокружения и головная боль, раздражительность, нарушение сна, тахикардия с ощущениями сердцебиения, цианоз губ, лица, кистей, бледность и сухость кожи. Кожные проявления дефицита витамина РР легко провоцируются ультрафиолетовым облучением (появляется потемнение кожи на коленях). Витамин РР не входит в рекомендуемый список витаминов для назначения в I триместре. Тем не менее многочисленные аномалии развития образуются при остром дефиците ниацина во время беременности [67, 68].

Низкие диетарные уровни рибофлавина ($<1,2$ мг/сут) и ниацина ($<13,5$ мг/сут) в 2 раза увеличивают риск рождения ребенка с врожденными пороками сердца. Увеличение дозы никотинамида уменьшало риск развития пороков независимо от диетарного потреб-

ления фолатов [62]. Уровни потребления тиамина (B_1), пиридоксина (B_6) и ниацина (B_3) в периконцепции были гораздо ниже у матерей, родивших детей с расщелиной верхней губы, чем у родивших детей без этого дефекта развития [31]. Никотинамид предотвращает возникновение и развитие асфиксии плода [69]. В исследовании 190 матерей новорожденных с пороками развития желудочков сердца диетарное потребление никотинамида было ниже у родивших ребенка с данным ВПР (14,6 и 15,1 мг/сут; $p < 0,05$, Нидерланды [62]).

В исследовании 106 случаев расщелины позвоночника и 181 контроля матери новорожденных с расщелиной позвоночника характеризовались значительно более низким потреблением растительной клетчатки, железа, магния и ниацина, чем матери в контрольной группе. Дефицит этих питательных веществ соответствовал повышению риска врожденных пороков развития в 2–4 раза. Скорректированные ОШ для низших квартилей потребления составили для железа 3,5 (1,4–8,3), для магния – 1,9 (0,9–4,1), для ниацина – 2,5 (1,2–5,2) [70]. В ходе исследования 140 новорожденных с транспозицией магистральных артерий и 698 контролей более низкое потребление фолиевой кислоты, ниацина, рибофлавина и витамина B_{12} повышало риск ВПР после поправок на эффекты других питательных веществ [71].

Витамин B_6 (пиридоксин)

Витамин B_6 участвует в следующих процессах азотистого обмена: трансаминирование, дезаминирование и декарбоксилирование аминокислот; превращения триптофана, серосодержащих и оксиаминокислот и др. Пиридоксин улучшает использование организмом ненасыщенных жирных кислот, благотворно влияет на функции нервной системы, печени, кроветворение. Наибольшие концентрации витамина обнаруживаются в печени, почках и миокарде.

Для клинической картины гиповитаминоза B_6 у беременных характерны перхоть, сухие дерматиты в области носогубной складки, над бровями, около глаз, иногда на шее и волосистой части головы. Также беременных часто беспокоят тошнота, снижение аппетита, раздражительность, бессонница. Дефицит пиридоксина сопряжен с повышенной частотой судорог, парестезий, тревожным состоянием психики, рвотой, кариесом (категория доказательности «А») [30]. Метаанализ 5 исследований, включивший более 1600 женщин, показал, что регулярное употребление витамина B_6 уменьшает риск рассасывания эмали зубов у беременных и риск низкого веса плода при рождении [72, 73].

У беременных дефицит витамина B_6 очень распространен. Особенно это касается *ранних сроков беременности* (В.М.Коденцова, О.А.Вржесинская, 2002). При этом именно у беременных с дефицитом витамина B_6 кариес развивается очень быстро. Дефицит B_6 -зависимого фермента цистатионин β -синтетазы (ген CBS) вызывает гомоцистинурию, сопровождающуюся замедлением физического и умственного развития, тяжелой миопией, нарушениями скелета (чрезвычайно высокий рост и длина конечностей) и тромбозом [74].

Критический период беременности по дефициту пиридоксина – 9–14-я неделя беременности. Дефицит B_6 во время беременности способствует развитию ДНТ плода [75–78] и может способствовать развитию гестозов [79]. Несмотря на это витамин B_6 не входит в рекомендуемый список витаминов для назначения в I триместре.

Уровень потребления тиамина (B_1), пиридоксина (B_6) и ниацина (B_3) в периконцепции был гораздо ниже у матерей, родивших детей с расщелиной губы [31]. Достаточное употребление витамина B_6 способствует уменьшению уровней гомоцистина [80], увеличивает вероятность зачатия и уменьшает риск спонтанной потери плода [81].

Изучение 324 случаев детей с дефектами конечностей и 4982 здоровых младенцев показало, что самое низкое диетарное потребление витамина B_6 соответствовало 4-кратному увеличению риска дефектов конечностей (ОШ 3,9; 95% ДИ 1,08–13,78) [61]. Нормальная обеспеченность витамином B_6 – важное условие профилактики краниостеноза. В исследовании детей с краниостенозом ($n=815$) и здоровых новорожденных ($n=6789$) риск краниостеноза был значительно ниже среди женщин с большим потреблением витамина B_6 [66, 82].

Витамин B_8 (миоинозитол)

Клинические испытания показали, что до 70% ДНТ можно предотвратить с помощью фолиевой кислоты на ранних сроках беременности, в то время как 30% ДНТ фолат-резистентны. В эксперименте на генетических моделях мышей с фолат-резистентными ДНТ было показано, что *миоинозитол способен существенно снизить риск фолат-резистентных ДНТ*. Инозитол стимулирует активность протеинкиназы С и повышает экспрессию ретиноидных рецепторов, особенно в хвостовой части кишечника эмбриона. Это способствует ускорению закрытия нервной трубки, тем самым профилактруя ДНТ [83].

Витамин B_8 не входит в рекомендуемый список витаминов для назначения в I триместре. Тем не менее добавки инозитола во время беременности снижают риск фолат-резистентных форм ДНТ и других пороков развития [84–86]. В исследовании 84 матерей, родивших ребенка с расщелиной губы, и 102 матерей новорожденных без дефектов низкие показатели содержания миоинозитола в плазме крови матери ($<13,5$ мкмоль/л) и низкое содержание цинка в эритроцитах (<189 мкмоль/л) соответствовало повышенному риску этого ВПР (миоинозитол: ОШ 3,0; 95% ДИ 1,2–7,4; цинк: ОШ 2,0; 95% ДИ 0,8–4,8). Дети с ВПР также имели более низкие уровни миоинозитола ($<21,5$ мкмоль/л) и эритроцитарного цинка (<118 мкмоль/л) [87].

Витамин B_9 (фолиевая кислота)

Фолиевая кислота – один из самых известных микронутриентов, имеющих прямое отношение к профилактике ВПР. Роль препаратов фолиевой кислоты в снижении риска ДНТ была многократно доказана многочисленными клиническими исследованиями [88, 89]. У беременных дефицит фолиевой кислоты и фолатов увеличивает риск невынашивания, частичной или полной отслойки плаценты, спонтанного аборта [90]. В последующем у детей, матери которых испытывали дефицит фолатов во время беременности, повышается риск задержки умственного развития.

Витамин B_9 необходим для предотвращения анемии у беременных и дефектов развития плода, в том числе развития ДНТ через свое влияние на рост и дифференциацию клеток. Влияя на метилирование ДНК, фолиевая кислота имеет важное значение в процессах деления клеток, что особенно важно для тканей, клетки которых активно делятся и дифференцируются (кровь, эпителий). *Так как адекватная обеспеченность фолиевой кислотой и фолатами способствует физиологическому делению и нормальному росту клеток, их уровень в организме должен быть оптимальным*. При недостатке фолатов замедляется рост клеток, возникает фолиево-дефицитная анемия и замедляется заживление ран.

По данным крупных исследований, включающих десятки тысяч человек, большинство взрослых людей потребляют меньше фолатов, чем это установлено нормами [91, 92]. В частности, изучение потребления фолатов населением Германии на протяжении 1997–2000 гг. показало, что в среднем потребление фолатов взрослыми составило менее 80% от рекомендуемой в этой стране суточной нормы по фолатам. При

этом у 25% женщин детородного возраста содержание фолата в эритроцитах и плазме крови снижено [93].

Несмотря на распространенность фолат-дефицита, в последние годы обозначилась другая крайне важная проблема – избыточное потребление фолиевой кислоты в виде фармакологических препаратов в дозах более 1000 мкг/сут. Фолиевая кислота не является естественной формой фолатов, и избыток привнесенной с фармакологическими препаратами или при фортификации фолиевой кислоты в плазме крови будет ингибировать транспорт эндогенных фолатов, более востребованных для нужд организма [94]. Сравнительный анализ исследований по использованию фолатов для профилактики ДНТ показывает, что использование даже таких высоких доз фолиевой кислоты, как 4000–5000 мкг/сут, имеет практически такой же результат, как и использование 400 мкг/сут, т.е. 50–80% снижение риска ДНТ плода [95]. Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований указывают на целесообразность использования именно средних доз (400–1000 мкг/сут) как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения безопасности.

Хотя связь между ДНТ плода и дефицитом фолатов наиболее хорошо освещена в профессиональной и популярной литературе, ДНТ – всего лишь одно из последствий дефицита фолатов. Прием фолиевой кислоты приводит к снижению частоты различных аномалий развития и врожденных мальформаций. Например, по данным Национального итальянского института здоровья, прием фолиевой кислоты до и во время беременности в количестве 400 мкг/сут профилактирует не только ДНТ, но и аномалии эмбриогенеза мозга, сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы, образование расщелины верхнего неба, дефектов конечностей, больших артерий и омфалоцеле – пупочной грыжи [96].

Изучение 324 случаев рождения детей с дефектами конечностей и 4982 здоровых младенцев показало, что низкое диетарное потребление фолиевой кислоты соответствовало 4-кратному увеличению риска дефектов (ОШ 3,9; 95% ДИ 1,08–13,78). Прием фолиевой кислоты профилактирует синдром Дауна [97] и врожденные пороки сердца [98].

Следует отметить, что профилактика ДНТ и всех других ВПР намного более эффективна при использовании фолиевой кислоты в комплексе с другими витаминами, чем при использовании монопрепаратов фолиевой кислоты. По данным крупного исследования (исходы более 5 тыс. беременностей), монопрепараты фолиевой кислоты способствовали снижению риска ВПР на 70%, в то время как использование поливитаминных комплексов с фолиевой кислотой (препарат Элевит Пронаталь) снижало риск ВПР на 92% [99]. Отметим, что эффективность и безопасность препарата Элевит Пронаталь доказана двойным слепым плацебо-контролируемым клиническим испытанием, проведенным с 1984 по 1991 г. с участием 5,5 тыс. беременных женщин. Безопасность препарата подтверждается 15-летним опытом применения более чем у 1 млн беременных в странах Европы [73, 99–102].

Витамин В₁₂

Витамин В₁₂ не входит в рекомендуемый список витаминов для назначения в I триместре, несмотря на то что непосредственно задействован в цикле фолатов [103]. Метаболизм фолатов и процессы метилирования ДНК, столь важные для роста клеток, нарушаются при дефиците каждого из этих 3 витаминов: В₆, В₉ или В₁₂. Ведущей реакцией трансметилирования, происходящей с участием В₁₂, является синтез тимидина (синтез ДНК) и метионина из гомоцистеина. В связи с этим, так же как и фолиевая кислота, уровень витамина В₁₂ в пре-



концепции исключительно важен для генетического здоровья, а при беременности – для профилактики дисморфизма ЦНС у плода.

В₁₂-гиповитаминоз почти обязательно возникает у беременных с дисбиозом кишечной флоры и пониженной кислотностью желудка. Недостаток витамина В₁₂ у беременных негативно сказывается на метаболизме фолатов и увеличивает риск развития врожденных дефектов плода, прежде всего ДНТ [104–106]. Исследование 203 матерей, родивших ребенка с заячьей губой и/или волчьей пастью, и 178 матерей новорожденных без дефектов показало, что «западная диета» (высокое содержание мяса, бобовые и картофель, низкое содержание фруктов) связана с повышенным риском этих ВПР (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,2–3,1). В соответствии с результатами авторов «западная» разновидность диеты была связана с пониженными уровнями фолатов ($p=0,02$), витамина В₆ ($p=0,001$), витамина В₁₂ ($p=0,02$) и повышенными уровнями гомоцистеина в плазме крови ($p=0,05$).

Таким образом, проведенный анализ показал, что на риск пороков развития у плода влияют не только дефицит фолатов и витамина Е, а дефицит всех известных витаминов. Получающаяся картина взаимоотношений между дефицитом определенных витаминов и тем или иным ВПР достаточно сложна (см. рисунок). Из приведенных данных следует, что дефицит, например рибофлавина, оказывает не менее обширное влияние на различные аспекты развития эмбриона и плода, чем фолаты или витамин Е. Приводимые в настоящей работе данные доказательной медицины показывают, что компенсация дефицита каждого из витаминов – эффективное и безопасное средство профилактики врожденных пороков развития.

Заключение

Витамины и минералы воздействуют на формирование и состояние яйцеклеток и контролируют оплодотворение, имплантацию, эмбриогенез, фетогенез, роды, лактацию и послеродовую реабилитацию. Поэтому, принимая во внимание, во-первых, важность биологических функций витаминов и минералов для поддержки беременности и, во-вторых, повсеместную распространенность их дефицита, становится очевидна необходимость широкого использования ВМК при ведении беременных для профилактики ВПР.

Суммированные в настоящей статье результаты многочисленных биохимических, экспериментальных и клинических исследований показывают, что обеспечение беременной физиологическими дозами практически всех общеизвестных витаминов (А, груп-

пы В, С, D, E) оказывает значительное влияние на развитие плода. При недостатке каждого из этих витаминов увеличивается риск ВПР. Наибольший массив клинических и экспериментальных данных по этиологии и профилактике ВПР был собран для витамина А, витаминов группы В. Дефицит тиамина (В₁), рибофлавина (В₂), ниацина (В₃, РР), пиридоксина (В₆), миоинозитола (В₈), фолатов (В₉) и цианкобаламина (В₁₂) нарушает процессы роста тканей и отрицательно сказывается на развитии плода. Поэтому профилактика

ВПР в ранние сроки беременности обязательно должна включать все эти витамины, а не только фолиевую кислоту и препараты йода.

Список литературы находится в редакции.

Индекс лекарственных препаратов:

Поливитамины с макро- и микроэлементами:
Элевит® Пронаталь (Байер ХелсКэр АГ)

Взаимодействие педиатра и гинеколога

В.М.Делягин^{1,2}, Н.В.Радлевич¹, К.А.Тониян³

¹Кафедра поликлинической педиатрии ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ, Москва;

²ФГБУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава РФ, Москва;

³ФГБУ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава РФ, Москва

По данным Всемирной организации здравоохранения, подростковый период продолжается до 21 года, когда в целом завершается физиологическое развитие и человек способен сам себя достойно содержать. В нашей стране этот рубеж сдвинут до 18 лет (17 лет 11 мес и 29 дней), и подростки со всеми проблемами пубертатного периода так или иначе оказываются под наблюдением педиатров. Никакие другие специалисты не встречаются с пациентами так часто и по самым разнообразным поводам, как педиатры, терапевты и врачи общей практики. Если в стационарах врач взаимодействует с уже сформированным контингентом, то в первичном (поликлиническом) звене врачебной службы педиатр работает с так называемым неподготовленным случаем, более того – чаще со здоровыми детьми и подростками. Именно этот этап наиболее благоприятен для раннего выявления вероятных нарушений, когда возможна своевременная целенаправленная работа с «узкими» специалистами, не дожидаясь декретированных сроков диспансеризации. Другими словами, педиатр должен быть готов к интегрированной оценке здоровья ребенка. Выявление гинекологической патологии в условиях первичного педиатрического приема строится на знаниях групп риска, специфических жалоб, оценке общего и гинекологического развития ребенка и подростка [1].

Проблемы

Психологические особенности подростков и специфические проблемы развития требуют особого построения беседы и обследования. Возможно проведение приема наедине, без участия родителей, особенно в старшем подростковом возрасте. В ряде случаев родители могут обратиться к врачу в отсутствие подростка, желая сообщить какие-то особо волнующие их сведения. Но проведение всех осмотров каждый раз изолированно может привести к внутрисемейному отчуждению.

При проведении педиатрического приема наряду с оценкой общего развития требуется оценка полового статуса, характера менструальной функции. Необходимо в тактичной форме спросить о занятиях спортом, характере питания, курении, употреблении алкоголя, сексуальных отношениях, постоянных сексуальных партнерах или наличии более одного такого партнера за последние 6 мес.

Группа риска по нарушениям репродуктивной системы:
- девочки, родившиеся от матерей с нарушением репродуктивной функции и эндокринными заболеваниями (поликистоз яичников у матери, длительное применение гормонов во время беременности), от патологической беременности и родов (интоксикация, инфекция, травма, радиация, лекарственные препараты, вредные привычки), экстрагенитальные заболевания у матери во время беременности, гестоз, хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия, гипотрофия плода, преждевременные роды;

- девочки, имевшие патологический неонатальный период: асфиксия новорожденного, гнойно-септические заболевания;
- девочки и подростки с хронической инфекцией;
- аппендэктомия, особенно в препубертатном периоде;
- девочки, имеющие отклонения в физическом развитии (дефицит массы тела, ожирение, низкий рост);
- девочки с экстрагенитальной патологией (соматические заболевания, последствия перенесенных операций и травм);
- девочки, имеющие вредные привычки (курение, алкоголизм, наркомания, токсикомания), из неблагополучных семей;
- девочки из группы абсолютного (синдром тестикулярной феминизации и перенесшие удаление матки и обоих яичников) и относительного (аплазия матки и влагалища) бесплодия в будущем.

Показаниями для специализированных акушерско-гинекологических осмотров являются:

- поступление в школу, достижение возраста 11–12 и 14–15 лет, старше 15 лет ежегодно;
- начало менструальной функции даже при отсутствии жалоб;
- жалобы на бели (обильные, патологического вида выделения);
- рецидивирующие боли в животе в любом возрасте;
- изменение формы и величины живота;
- появление признаков полового развития до 8 лет;
- отсутствие вторичных половых признаков в 12–13 лет;
- отсутствие менструации в возрасте старше 14–15 лет;
- нарушения менструального цикла, перерыв в менструациях более чем на 3 мес;
- патологические анализы мочи (бактериурия, лейкоцитурия и др.);