

вращению ранних и поздних гестационных осложнений у супружеских пар с привычным выкидышем.

Литература

1. *Recurrent pregnancy loss causes, controversies and treatment*. Ed: HJA. Carp. Informa UK Ltd, 2007.
2. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002.
3. Gruber CJ, Huber JC. The role of dydrogesterone in recurrent (habitual) abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97 (5): 426-30.
4. Walch K, Hefler L, Nagele F. Oral dydrogesterone treatment during the first trimester of pregnancy: the prevention of miscarriage study (PROMIS). A double-blind, prospectively randomized, placebo-controlled, parallel group trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18 (4): 265-9.
5. Daya S et al. *The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews [Электронный ресурс]*. John Wiley & Sons Ltd, 2007. – DOI: 10.1002/14651858.CD004830.
6. Dodd JM et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *The Cochrane Database of Systematic*

Reviews: Reviews [Электронный ресурс]. John Wiley & Sons Ltd, 2006. CD004947.

7. Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В., Аницферова Ю.С. Цитокиновый профиль женщины с угрозой невынашивания беременности и его модуляция препаратом Дюфастон. *Журн. акуш. и женск. бол.* 2006; 2: 42-6.
8. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. *Иммунология репродукции*. М., 2003.
9. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. 2006; 3.
10. De Marco P, Singh I, Weinstein A. Management of the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheum Rep* 2006; 8 (2): 114-20.
11. Di Simone N, Meroni PL, D'Asta M. Pathogenic role of anti-beta-2-glycoprotein I antibodies on human placenta: functional effects related to implantation and roles of heparin. *Hum Reprod Update* 2007; 13 (2): 189-96.

Индекс лекарственных препаратов:

Дидрогестерон: Дюфастон® (Эбботт Продактс)

Дозирование витамина А при беременности

О.А.Громова, И.Ю.Торшин
ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия МЗ РФ

Резюме

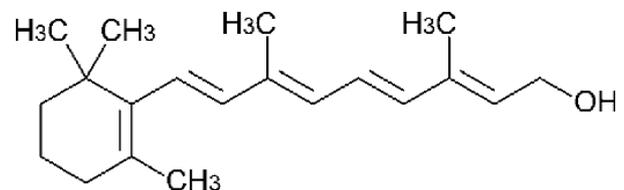
Последние 10 лет не прекращаются споры вокруг дозирования витамина А у беременных. В некотором роде «смелое» отношение к высокодозной терапии витамином А сменилось намного более настороженным вследствие очевидной тератогенности мегадоз ретиноидов. В то же время при беременности потребность в витамине А возрастает (ретиноиды усиленно расходуются на рост и дифференциацию клеток плода), так что может возникнуть дефицит витамина. Поэтому требуется сбалансированный и гармоничный подход к дозированию витамина. Следует также помнить, что биологические эффекты витамина А значительно зависят от ряда других витаминов и микроэлементов. Настоящая работа представляет молекулярные и клинические обоснования дозировки витамина А, эффективной и безопасной как для развития плода, так и для здоровья беременной женщины.

Введение

В период беременности организм матери является единственным источником всех нутриентов для развивающегося плода, в том числе витаминов, макро- и микроэлементов, воды, белков и всех других пищевых веществ. Витамины и минералы воздействуют на формирование и состояние яйцеклеток и контролируют оплодотворение, имплантацию, эмбриогенез, фетогенез, роды, лактацию и послеродовую реабилитацию. Во время внутриутробного развития недостаток микронутриентов может проявляться от легкой степени гипотрофии до аномалий развития и антенатальной гибели. Для обеспечения беременной микронутриентами необходима их адекватная дозировка.

В случае большинства витаминов у врачей, как правило, не возникает особых вопросов. Витамины назначаются женщинам в суточных дозах, рекомендуемых Министерством здравоохранения РФ для беременных и кормящих матерей. Однако дозировка ряда витаминов в

Рис. 1. Химическая структура молекулы ретинола.



витаминоконплексах для беременных по-прежнему вызывает ожесточенные споры. К этим витаминам относятся фолиевая кислота (В₉), витамины D, С и А.

Основной причиной споров является тот факт, что точный учет количеств потребляемых с пищей витаминов практически невозможен. Более того, дозировки этих 4 витаминов в ряде специализированных препаратов для зрения (Аевит), дерматологических монопрепаратов и др. могут в десятки и даже сотни раз превышать рекомендуемое суточное потребление (гипердозы и мегадозы). Поэтому по отношению к витаминам В₉, D, С и А вполне применима аналогия, заимствованная из древнегреческой поэзии: путь правильного дозирования витаминов лежит между Харибдой чудовищного авитаминоза и Сциллой не менее чудовищного гипервитаминоза.

Последнее особенно применимо к витамину А. Витамин А (ретинол) относится к жирорастворимым витаминам с гормоноподобным действием. Витамин А – типичный анаболик, и при дефиците витамина А наблюдается гипотрофия. Особенно активно анаболический эффект витамина А реализуется по отношению к плоду. Ретиноиды, активные метаболиты витамина, регулируют сложные взаимодействия многочисленных генов, принимающих участие в процессах роста и дифференциации клеток во время морфогенеза [1].

Ретинол участвует в формировании скелета плода, обеспечивает обновление клеток эпителия кожи и слизистых оболочек. Под воздействием физиологических доз витамина А плод набирает нормальный вес, у беременной хорошо сбалансированы репаративные процессы. Все отмеченные положительные воздействия витамина А на физиологию беременности наблюдаются при использовании витамина в оптимальных дозах. Как при дефиците, так и при избытке витамина А протекание этих процессов нарушается [2].

С 1950-х годов стало известно, что потребление витаминов в так называемых гипердозах может иметь негативные последствия для беременности. Следует подчеркнуть слово «гипердоза», подразумевающее превышение установленных норм в несколько раз (3–10 раз). Эксперименты на животных даже позволили определить величины суточных потребностей витаминов, определить пороги возникновения гипервитаминозов и тератогенеза для витамина А. Несмотря на эти данные, вошедшие в учебники фармакологии, в некоторых странах до сих пор проводятся медицинские исследования с ультралиберальным отношением к дозировке витамина А и других витаминов.

В настоящей статье рассматриваются клиника, биохимия, клеточная биология и фармакология витамина А. Комплексный подход к проблеме дозирования витамина позволяет более полно осознать необходимость осторожного и сбалансированного отношения к дозировке витамина А.

Биохимические и молекулярные основы воздействия витамина А

Хотя витамином А чаще всего называется ретинол, существует ряд разновидностей витамина А (витамеров А): ретинол (витамин А-спирт, витамин А₁), дегидроретинол (витамин А₂), ретиналь (ретинен, витамин А-альдегид) и ретиноевая кислота (витамин А-кислота). Эти витаминеры достаточно нестабильны, поэтому витамин А в составе витаминно-минеральных комплексов (ВМК) и пищевых добавок используется в более химически устойчивых формах – сложных эфирах ретинола (как правило, ретинола ацетат или ретинола пальмитат) [3]. Ретинол ацетат и другие сложные эфиры ретинола являются как бы «запечатанными», «консервированными» формами витамина.

Основным витамином А является ретинол (рис. 1), содержащийся в продуктах животного происхождения (печень, яйцо, молочные продукты, рыбий жир). В растительных продуктах (морковь, помидоры, перец) содержатся каротиноиды, из которых витамин А образуется при воздействии фермента каротиндиоксигеназы в слизистой кишечника и в клетках печени. В организме ретинол окисляется до альдегида (ретиналя) и кислоты (ретиноевая кислота). Именно ретиналь и ретиноевая кислота оказывают большинство биологических эффектов витамина: ретиналь связывается в активном центре родопсина, а ретиноевая кислота активирует рецепторы ретинола.

Витамин А наиболее известен как микронутриент, эссенциальный для поддержания функции зрения. Ретиналь непосредственно входит в состав родопсинов – белков-сенсоров светового потока. Разные формы родопсина встречаются как в колбочках (обеспечивают цветовое зрение) и палочках (обеспечивают высокочувствительное черно-белое зрение, в том числе сумеречное; рис. 2). Витамин А также способствует увлажнению глаз, предохраняя сетчатку от травмирования [4].

Сложные эфиры ретинола в составе ВМК подвергаются гидролизу в тонкой кишке с образованием ретинола, образующего затем эфиры с пальмитиновой и стеариновой кислотами. Именно эти эфиры всасываются и в составе липопротеинов, циркулируют в крови и захватываются печенью. При необходимости гидролазы пе-

Рис. 2. Молекулярные механизмы зрения.

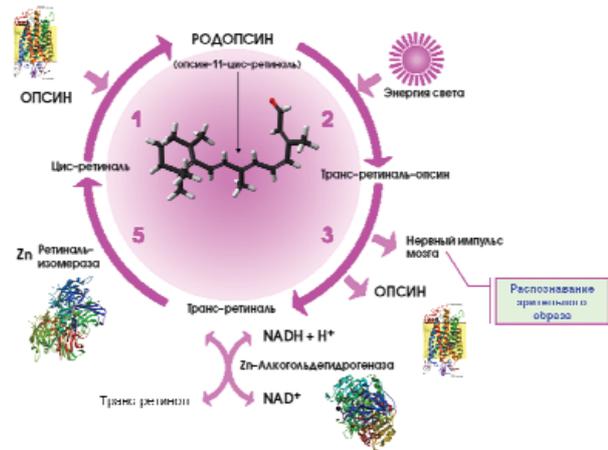
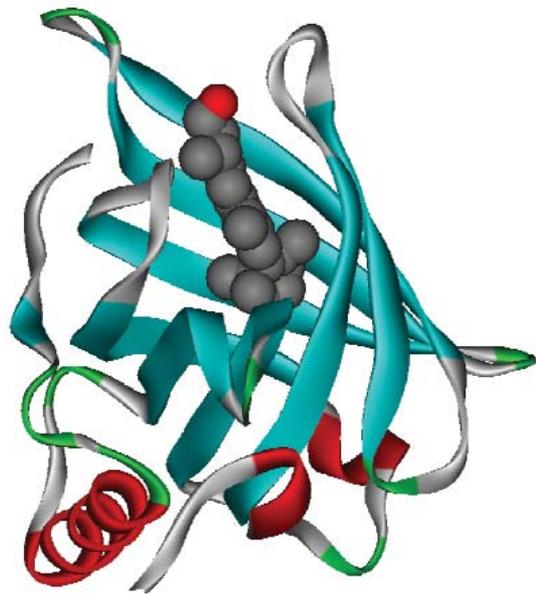


Рис. 3. Пространственная структура ретинолсвязывающего белка в комплексе с молекулой ретинола.



чени высвобождают ретинол, который соединяется с транспортными белками ретинола.

С молекулярной точки зрения биологические эффекты любого микронутриента осуществляются через высокоспецифичные взаимодействия с определенными белками. Эти взаимодействия могут быть установлены посредством анализа генома человека [5], на основе которого синтезируются все белки организма. В случае витамина А существуют уникальные белки, взаимодействующие только с витамином А. Именно эти белки и опосредуют высокоспецифичные биологические эффекты витамина. Точность взаимодействий на молекулярном уровне столь высока, что эти белки фактически являются кнопками сложнейшего пульта управления.

Существует по меньшей мере 20 белков, участвующих в транспорте и метаболизме витамина А. Основным транспортным белком ретинола в плазме крови является ретинолсвязывающий белок 4 (обычно называемый ретинолсвязывающим белком), который взаимодействует с транстиретином и переносит ретинол совместно с тироксином ко всем тканям организма (рис. 3).

В транспорте и метаболизме разных производных витамина А участвуют десятки белков. По крайней мере 6 ферментов метаболизма ретинола нуждаются в кофакторе НАД (никотинамиддинуклеотид, производное витамина РР). Цинк необходим для окисления ретинола в ретиноевую кислоту – одного из основных витамином А,

Рис. 4. Пространственная структура RXR-рецептора витамина А. Показаны молекулы рецептора (одна из молекул рецептора показана в виде проволочной модели), участок ДНК, ионы цинка, необходимые для взаимодействия рецептора с ДНК (зеленые сферы), ретиновая кислота (сферы синего цвета) и аминокислотные остатки в составе рецептора, обеспечивающие высокоспецифичное связывание ретиноевой кислоты (оранжевая проволочная модель).

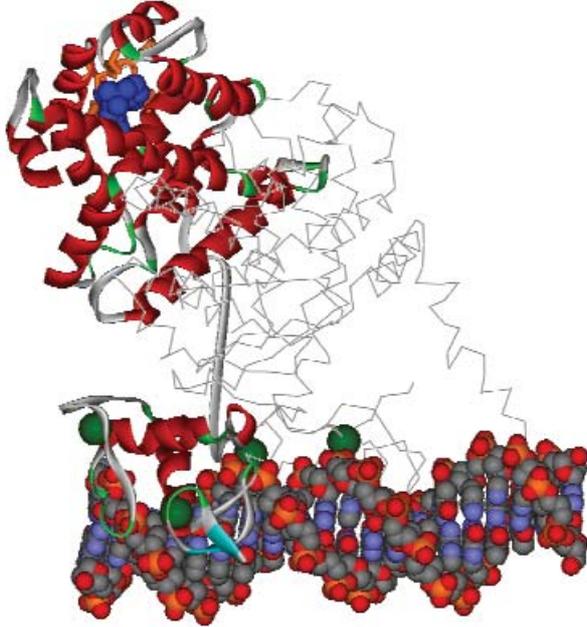
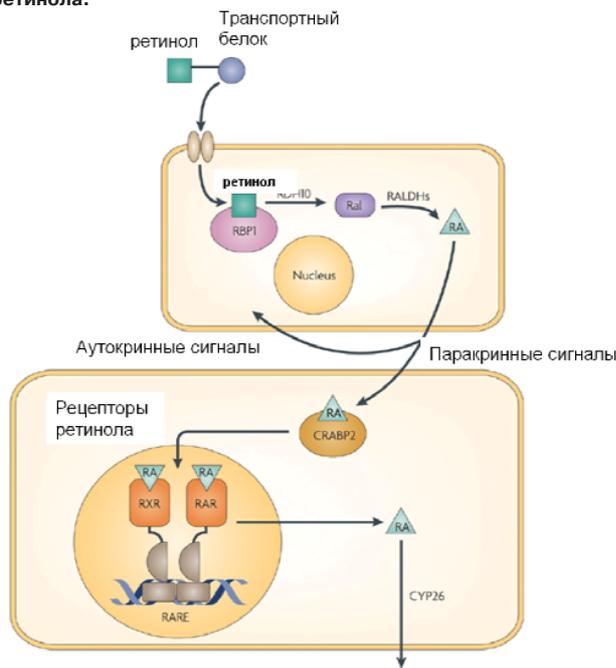


Рис. 5. Транспорт ретинола внутрь клетки и ядерные рецепторы ретинола.



прежде всего для активации рецепторов витамина А. Фосфатидилхолин необходим для синтеза зрительного пигмента при участии лецитин-ретинол ацилтрансферазы. Для работы фермента, синтезирующего ретиналь из β -каротина (β -каротин монооксигеназы), необходимы ионы двухвалентного железа. Поэтому становится очевидным, что при достаточных и даже избыточных дозах витамина А у беременной все же может возникнуть функциональный гиповитаминоз А вследствие дефицита того или иного из перечисленных микронутриентов.

Помимо зрения, витамин А необходим для множества других процессов. Витамин А важен для иммунитета,

развития эмбриона (в частности, морфогенеза сердца [6]), метаболизма костей, кроветворения, кожи. Все эти эффекты, важные как для матери, так и для плода, связаны с активацией генной транскрипции посредством специальных рецепторов витамина А (рис. 4). После адсорбции ретинола клеткой он окисляется до ретиналя ферментами ретинолдегидрогеназы, а затем до ретиноевой кислоты при поддержке ретинальоксидаз. Ретиноевая кислота связывается с ядерными рецепторами 2 типов: ретиноид-рецепторы (гены RARA, RARB, RARC) и ретиноид-Х-рецепторы (гены RXRA, RXRB, RXRC) (рис. 5). После связывания ретиноидов молекулы рецепторов типа RAR и RXR образуют белок-белковые комплексы внутри ядра и модулируют экспрессию генов-мишеней [7].

Следует особо отметить, что модуляция транскрипции генов посредством рецепторов RAR и RXR (см. рис. 4) играет важную роль во время эмбрионального развития, регулируя позвоночный морфогенез, рост, органогенез, тканевый гомеостаз [8, 9] через воздействие на дифференциацию и апоптоз клеток [10]. Витамин А необходим для развития глаз, дифференциации кардиомиоцитов, формирования почечных протоков, морфогенеза носовой полости и деления альвеол. Поскольку витамин А – своего рода фактор роста, то при гиповитаминозе А, так же как при дефиците магния [11], наблюдаются гипотрофия плода и недостаточная масса плаценты.

При экспериментальных исследованиях глубокого дефицита витамина А наблюдаются разные пороки развития, затрагивающие зрение, сердечно-сосудистую, дыхательную и мочеполовую системы плода [12]. Экспериментальные исследования делеций генов, кодирующих рецепторы витамина А, показали влияние витамина на развитие заднего мозга, формирование внутреннего уха, небо-глоточных дужек, зачатков конечностей и первичной кишки [13, 14].

Фармакология витамина А

Следует внести ясность в дозирование витамина А в препаратах. Биологическую активность витамина обычно выражают в так называемых международных единицах (МЕ): 1 МЕ витамина А соответствует биологической активности 0,3 мкг ретинола или ретиналя, 0,344 мкг ретинила-ацетата, 0,55 мкг ретинила-пальмитата, 1,8 мкг β -каротина. Также используются ретиноловые эквиваленты (РЭ): 1 РЭ соответствует 1 мкг ретинола, 1,15 мкг ретинила-ацетата, 1,82 мкг ретинила-пальмитата, 6 мкг β -каротина [15].

Биоусвояемость ретинола при приеме ретинола-пальмитата или ретинола-ацетата не менее 80%. При назначении каротина биоусвояемость составляет не более 25–33%, а превращается в ретинол только лишь 1/7 сошедшего каротина [2]. Следует отметить, что в отличие от препаратов из пищи усваивается не более 15–20% витамина. Поэтому расчеты реально усвоенного организмом витамина А не могут основываться только на содержании витамина А в продуктах питания. Например, при суммарном содержании витамина А в продуктах идеального суточного рациона, равном 3000 МЕ, организм усвоит всего лишь 500–600 МЕ витамина, а на низкобелковом рационе и того меньше.

Распределение витаминов А в организме неравномерно; до 50% витамина концентрируется в печени. Депо витамина А в печени составляет 50–500 мкг/г; т.е. в печени взрослого содержится 75–750 мг витамина А. Концентрация витамина А в тканях человека последовательно уменьшается в ряду: печень > жировая ткань > надпочечники > яички > сердце > легкие > селезенка > почки > поджелудочная железа > щитовидная железа > простата. Новорожденные имеют ничтожные запасы витамина А в печени и начинают активно набирать его из грудного молока. В печени витамин А накапливается в форме сложных эфиров на 95–99% и только 1–5% – в виде ретинола. В яйцеклетке и сперматозоидах ретинол состав-

ляет 80% основной формы витамина, остальные 20% – эфирная и альдегидная формы витамина [2].

Всасывание витамина А зависит от поступающей дозы: при увеличении дозы вводимого внутрь витамина А с 4000 до 100 000 МЕ относительное количество всасываемого витамина снижается со 100 до 10%, что направлено на предохранение организма от А-витаминной интоксикации [16]. Максимально усваивается витамин А во время еды, особенно при приеме белковой пищи. Пик концентрации витамина А в плазме крови наблюдается примерно через 4 ч после его поступления с пищей или в составе ВМК.

Всасывание витамина А происходит в тонкой кишке при участии желчи, обеспечивающей эмульгирование витаминов А. Поступивший в микроворсинки кишки ретинол образует сложные эфиры с пальмитиновой или стеариновой кислотой. Эти сложные эфиры ретинола в составе хиломикроннов поступают в печень, где усваиваются звездчатыми клетками и гепатоцитами. Преимущественной формой депонирования является ретинолпальмитат. В клетках хиломикроны расщепляются и происходят упомянутые ранее биотрансформации ретинола.

Усвояемость витамина А резко снижается на фоне гипоксии, часто возникающей вследствие недостатка кислорода. Правильный режим прогулок и достаточного пребывания беременных и кормящих на свежем воздухе потенцирует усвоение витамина А. Физически активный образ жизни определяет меньшую потребность в витамине вследствие активного липолиза, в то время как гиподинамия соответствует повышенной потребности в витамине (депо витамина А в жировой ткани отдает витамин в кровяное русло только при активном липолизе).

Уровень витамина А в крови иногда понижается при относительно высокой концентрации витамина в печени. Это происходит при нарушении биосинтеза ретинолсвязывающих белков в печени вследствие дефицита определенных нутриентов, таких как белки и цинк. У беременных такая ситуация возникает при однообразном, преимущественно углеводном, типе питания при дефиците полноценных белков. Длительный дефицит полноценных белков нарушает усвоение витамина А, поскольку белковая недостаточность приводит к нарушению синтеза основного ретинолсвязывающего белка (RBP4). Недостаточная обеспеченность белком также может возникать вследствие повышенного расходования белка при инфекционных заболеваниях (пневмония, туберкулез и др.).

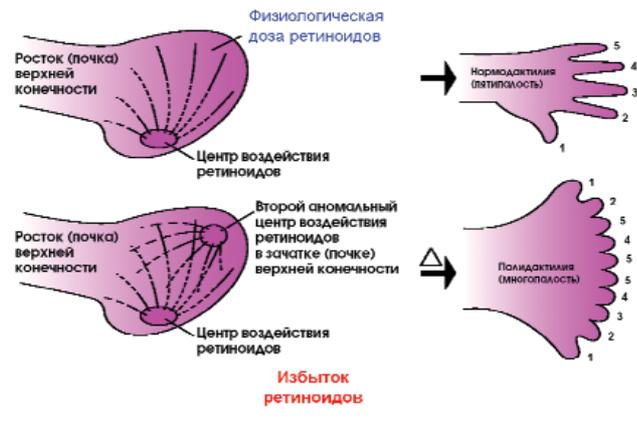
Фармакологический эффект витамина А усиливается в присутствии токоферола, но при этом витамин А быстрее выводится. Витамин А уменьшает опасность гипервитаминоза D. Одновременный прием холестирамина нарушает всасывание ретинола, а одновременный прием витамина с эстрогенсодержащими препаратами приводит к усилению всасывания витамина и повышает риск гипервитаминоза.

Усвоение витамина в значительной степени зависит от состояния эндокринной системы, особенно щитовидной железы. Нарушение функций щитовидной железы влияет на трансформацию каротиноидов в кишечнике. Значительное снижение способности эпителиоцитов кишечника превращать каротиноиды в витамин А отмечено также при нарушении функции поджелудочной железы, например при диабете.

Дефицит витамина А

Рекомендуемыми суточными дозами витамина А являются 900 мкг ретиноловых эквивалентов (~3000 МЕ) для взрослых, для беременных суточная доза больше на 100 мкг; для кормящих – на 400 мкг. При заболеваниях, связанных с недостаточностью ретинола, дозировка может быть увеличена до верхнего допустимого уровня потребления – 10 000 МЕ.

Рис. 6. Повышенные дозы ретиноидов потенцируют тератогенез.



У беременных нормой является прием 3600 МЕ витамина А: 1000 мкг РЭ или 6 мг β-каротина. При недостаточном поступлении возникает дефицит.

Однако к дефициту витамина может приводить не только недостаточное поступление витамина с пищей. Клинические проявления гиповитаминоза могут возникнуть и при достаточном потреблении витамина. В этом случае следует говорить о функциональном дефиците, обусловленном сниженной усвояемостью витамина.

Как было отмечено, ряд факторов влияет на усвоение витамина и потребность организма в нем: дефицит цинка, витамина Е и других микронутриентов, гиподинамия, гипоксия, содержание белка в пище, уровни глюкокортикостероидов. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что симптоматика дефицита наблюдается при наличии генетических дефектов в генах рецепторов, генах транспортных белков ретинола, при дефиците активности ферментов ретинальальдегидсингетаз и ретинальдегидрогеназ, синтезирующих ретиноевую кислоту. Наиболее важным оказалось наблюдение, что при избытке синтетических форм ретиноидов (ретиноевая кислота прежде всего) также возникает дефицит вследствие блокирования рецепторов ретиноидов [1, 10]. Подобная парадоксальная ситуация – избыток приводит к функциональному дефициту – также наблюдается при сверхизбыточном дозировании препаратов синтетической фолиевой кислоты [17].

Глубокий дефицит витамина А встречается у миллионов людей по всему миру, преимущественно в странах Юго-Восточной Азии и Африки [18]. Отчасти это связано с тем, что дефицит витамина А у беременных развивается гораздо быстрее именно в жарком климате. Это положение делает особенно актуальным правильное дозирование витамина А у беременных в Южном регионе России, а также в странах СНГ (Узбекистан, Киргизия, Южный Казахстан). До сих пор в Африке экспедиции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) описывают тяжелейшие случаи авитаминоза А. Солнечный ожог и избыточная инсоляция в летние месяцы в Южном регионе России – мощнейший фактор развития дефицита не только витамина А, но и витамина В₃ и т.д.

При недостаточности витамина А наступает расстройство зрительной адаптации в темноте или сумеречного зрения («куриная слепота»). Кроме того, поражается эпителий слизистых оболочек и кожи с превращением разных видов эпителия в многослойный плоский эпителий, усиливаются процессы ороговения, кожа приобретает вид терки или рыбьей чешуи. Указанные изменения называются фолликулярным гиперкератозом [19].

Снижается секреция слюнных желез, развивается сухость роговицы (ксерофтальмия) и возможно появление кератомалиции. Одним из очень ранних маркеров маргинального уровня витамина А является скопление белой слизи (белого комочка) во внутренних уголках глаз. Наблюдается также повышение чувствительности эмали зубов, снижение секреторной функции желудка; развивается гипохромная анемия, склонность к фурункулезу и камнеобразованию (желчные камни, нефролитоиазис, зубной камень).

При дефиците витамина А возрастает возможность инфицирования плода и беременной, повышается риск мастита у кормилицей. Уровни витамина А наряду с уровнями железа, ферритина и ретинола несколько понижены у беременных с анемией [20]. Лечение анемии более эффективно при совместном использовании витамина А, препаратов железа и фолиевой кислоты [21].

Гипервитаминоз А

Гипервитаминоз А – тяжелое явление, которое может приводить даже к летальному исходу. Обычно к гипервитаминозу А приводит передозировка ретинола или разных ретиноидов, назначаемых, например, для лечения акне, улучшения функций зрения и др. К гипервитаминозу А приводит не только передозировка препаратов витамина А, но и препаратов рыбьего жира, изотретионина (реаккутан) и этретионата (тигазон). Гипервитаминоз А также может возникать как следствие необычной диеты – например, злоупотребления печенью трески, паштетом из печени кур и др. Случаи тяжелой интоксикации наблюдались даже при однократном приеме печени белого медведя или печени тюленя [22].

Гипервитаминоз А возникает чаще всего при приеме гипердоз (выше физиологических доз в 3–10 раз) и мегадоз (выше физиологических в 10–100 раз и более) ретинола и его препаратов. Выделяют острый и хронический гипервитаминоз. При остром гипервитаминозе А, связанном с однократным приемом мегадоз витамина А, развивается тяжелое обезвоживание организма, неукротимая рвота, профузный понос, расстройства зрения, судороги, спутанность сознания, головокружение, сильнейшая головная боль. На 2-й день отравления витамином А появляется распространенная сыпь с последующим крупнопластинчатым шелушением, начиная с лица и заканчивая нижними конечностями. Отмечается резкая болезненность длинных трубчатых костей вследствие поднадкостничных кровоизлияний [22].

Хронический гипервитаминоз А возникает в результате постоянно повышенных уровней свободного ретинола в плазме. В норме ретинол присутствует в крови только в составе транспортного белка; свободный ретинол и его эфиры отсутствуют в крови. При передозировке витамина А в крови появляется свободный ретинол, который и вызывает токсические эффекты. Свободный ретинол гепатотоксичен, нарушает синтез белков (в частности, альбуминов, белков свертывания крови и ферментов системы детоксикации и также транспортных белков самого ретинола), гиперкальциемии, приводит к повышению внутричерепного давления (сопровождается головными болями, тошнотой и рвотой, отеком зрительного сосочка), десквамации эпидермиса (трещины губ, алопеция) и гиперостозам длинных трубчатых костей, сопровождаемых сильными болями. У детей до 1 года могут наблюдаться выбухание родничков и гидроцефалия. Снижение уровней белков свертывания крови приводит к спонтанным геморрагиям. Витамин А крайне медленно выводится из организма, так что описанные симптомы гипервитаминоза могут сохраняться в течение месяцев и даже 1–2 лет [16, 22]. Поэтому рекомендуется планировать беременность не ранее чем через 2 года после окончания курса той или иной терапии ретиноидами в гипердозах.

Острая токсичность по витамину А наблюдается при дозировках в 25 000 МЕ/кг (однократный прием 1 000 000–1 500 000 МЕ витамина А), хроническая токсичность – при дозировках в 4000 МЕ/кг (200 000–300 000 МЕ) [23]. Однако **токсическое воздействие на печень наблюдается при дозировке в 15 000 МЕ/сут.**

Особую тревогу вызывает применение неоправданно высоких доз витамина А в виде ретинола при беременности. Вследствие достаточно низкой биодоступности витамина А из пищи (см. ранее) пищевая передозировка витамина маловероятна при нормальном питании. Однако при суммарном содержании витамина А в суточном рационе более 15 000 МЕ/сут или при потреблении более 10 000 МЕ/сут в составе ВМК усиливается риск тератогенеза (ВОЗ, 1998).

Повышенные дозы витамина А потенцируют тератогенез, что может проявляться полидактилией у детей, рожденных от женщин, принимавших ретиноиды в избыточных количествах во время беременности [24] (рис. 6). Порог для тератогенного действия витамина А в виде ретинола – 10 000–15 000 МЕ/сут. Серьезные нарушения формирования лицевого скелета, аорты, микрофтальмия, атрезия желудка и другие тяжелые последствия гипердозирования наблюдаются уже при применении витамина А во время беременности в дозах 20 000–25 000 МЕ/сут [25].

Тератогенность гипердоз витамина А (более 10 000 МЕ) известна с начала 50-х годов прошлого века. Витамин имеет длительный период полужизни (до 21 дня) и, следовательно, обладает кумулятивным эффектом [26]. Тератогенные свойства избытка ретиноидов легко обнаруживаются в экспериментах на животных и являются классическим примером из учебника фармакологии для студентов медицинских вузов [24].

Несмотря на результаты экспериментальных исследований, высокая тератогенная активность ретиноидов в буквальном смысле исследовалась на людях. Например, в исследовании 22 748 беременных, проведенном в 1986–1994 гг. в США, беременные получали более 10 000–15 000 МЕ витамина А в виде препаратов. Результаты исследования указали на 5-кратное повышение риска тератогенеза плода у женщин, употреблявших более 10 000 МЕ/сут витамина А [27]. В другом исследовании беременным давали еще большие дозы витамина А – 25 000–50 000 МЕ/сут, причем авторы подчеркивают свое удивление перед тем фактом, что «риск врожденных дефектов увеличивается уже при таких низких дозах витамина А, как 25 000 МЕ/сут» [28].

Чем может быть обусловлено столь ярко выраженное иррациональное (если не безумное) назначение сверхвысоких доз витамина А? Как было отмечено, высокие дозы витамина А содержатся в ряде препаратов, будь то офтальмологические, антионкологические или дерматологические препараты. Акушер-гинеколог, ведущий беременную, должен иметь полную информацию о всех препаратах и биологически активных добавках, принимаемых беременной. Часто могут назначаться 1-кратные гипердозы витамина А (200 000, 300 000 или 400 000 МЕ) [29]. Как правило, это происходит при распространении витаминов в виде акций по экстренной витаминoproфилактике в бедных районах, где нет возможности проследить, что пациенты будут регулярно принимать витамины.

Например, ретиноидные маски и так называемый пилинг (от англ. – отшелушивание кожи) проводятся, как правило, женщинами детородного возраста. Эти процедуры включают использование столь высоких доз ретиноидов (по разным оценкам – от 100 000 до 500 000 МЕ), что у пациенток начинается отмирание верхнего слоя кожи и активируется деление клеток эпидермиса. Десквамация эпителия при гипервитаминозе А – хорошо известный факт с 1930-х годов. Высо-

Рис. 7. Сбалансированное дозирование витамина А – необходимое условие здоровой беременности.



кая биодоступность ретиноидов при поступлении через кожные покровы приводит к тяжелым гипervитаминозам А. Дерматолог должен в обязательном порядке опрашивать женщину на предмет беременности или ее планирования и обязательно предупреждать о высоком риске тератогенеза по меньшей мере в течение 6 мес после процедуры.

Такие же вопросы должен задавать и врач-офтальмолог, назначающий препараты типа Аевит, которые содержат мегадозы витамина А. До сих пор отмечаются факты назначения беременным женщинам препарата Аевит. Этот препарат содержит 35 мг ретинола-ацетата (более 100 000 МЕ), что в 30 раз превышает допустимый в Российской Федерации верхний уровень потребления и в 10 раз – порог тератогенеза. В инструкции к препарату имеется указание, что препарат не рекомендуется у беременных. Однако несмотря на предостережения, отдельные врачи все еще назначают его как беременным, так и готовящимся к беременности женщинам.

Клиническое применение препаратов витамина А

Нарушение микронутритивного статуса во время беременности приводит к увеличению числа неблагоприятных исходов для матери и плода вследствие более вероятного развития гестоза, анемии, кровотечений и послеродовых гнойно-септических осложнений. Значительно увеличивается перинатальная заболеваемость и смертность из-за нарастания числа самопроизвольных абортov и преждевременных родов, низкой массы тела при рождении (<2500 г), задержки внутриутробного развития и врожденных пороков, нарастает частота возникновения алиментарно-зависимых состояний у детей 1-го года жизни [30].

Так как витамин А необходим для роста и развития клеток, нормализация уровней витамина А в организме способствует снижению риска врожденных дефектов (рис. 7). Например, наблюдения за 535 случаями рождений с расщелинами верхнего неба и 693 здоровыми беременностями показали, что более высокие адекватные уровни витамина А в плазме крови матери соответствовали снижению риска данного дефекта (отношение шансов – ОШ 0,48; 95% доверительный интервал – ДИ 0,20–1,1) [31]. Достаточные уровни витаминов А и Е у новорожденных положительно влияют на когнитивное и поведенческое развитие детей [32]. Витамин А в физиологических дозах может профилактировать развитие хронических заболеваний легких у новорожденных с низкой массой при рождении [33].

Достаточные дозы витамина А также ассоциированы с 20–30% снижением риска паротита и диареи [34]. 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 [21].

Наиболее перспективным методом профилактики врожденных пороков является использование при беременности ВМК, содержащих витамин А наряду с другими витаминами и микроэлементами. В России зарегистрировано более 10 ВМК для беременных. Все эти комплексы содержат витамины в дозах, не превышающих установленные в РФ нормы. Это касается в том числе и витамина А. Поэтому при приеме разрешенных в России специальных препаратов для беременных гипервитаминоз А невозможен.

Комплексом для беременных, имеющим наибольшую доказательную базу, является Элевит Пронаталь. Этот препарат содержит витамины в количествах, оптимальных для беременных: фолиевая кислота – 0,8 мг, витамин А – 1200 мкг (в виде ретинола-пальмитата), В₁ – 1,6 мг, В₂ – 1,8 мг, В₆ – 2,6 мг, В₁₂ – 4 мкг, С – 100 мг, D₃ – 12,5 мкг, Е – 15 мг, биотин – 0,2 мг, пантотенат кальция – 10 мг, никотинамид – 19 мг. Элевит Пронаталь принимается внутрь после еды по 1 таблетке в сутки в прекоцепции, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания.

Следует отметить, что 1 таблетка препарата Элевит Пронаталь содержит практически полную дотацию для беременных и кормящих женщин по всем необходимым витаминам в дозах, не превышающих суточную потребность в них у беременных. Препарат содержит 1200 мкг ретинола-пальмитата (3600 МЕ), что с учетом биоусвояемости [35] составляет около 2800 МЕ. Положительные эффекты витамина А потенцируются входящими в состав препарата витамином Е, цинком, железом, никотинамидом (витамин РР), которые важны для метаболизма витамина.

Эффективность препарата Элевит Пронаталь доказана двойным слепым плацебо-контролируемым клиническим исследованием, проведенным с 1984 по 1991 г. с участием 5000 беременных женщин. Безопасность препарата подтверждается 15-летним опытом применения более чем у 1 млн беременных в странах Европы [36].

Элевит Пронаталь – один из немногих ВМК с доказанной эффективностью в отношении профилактики возникновения врожденных дефектов. В исследовании 5000 беременных частота всех разновидностей врожденных пороков в группе принимавших препарат составила 20,6 на 1 тыс. беременностей, а в контрольной – 40,6 на 1 тыс. [37]. В частности, данные исследования свидетельствуют о значительном снижении частоты первых случаев дефектов нервной трубки, витамин А-зависимого гипертрофического стеноза привратника и других пороков развития после применения препарата в период зачатия (ОШ 0,53; 95% ДИ 0,35–0,70).

Препарат может использоваться для профилактики врожденной патологии в рамках комплексной программы, включающей медико-генетическое обследование (кариотипирование супругов, определение носительства мутаций фенилкетонурии и муковисцидоза, молекулярное тестирование генов предрасположенности, таких как ген метилен-ТГФ-редуктазы, определение уровня гомоцистеина в плазме крови).

Таким образом, ВМК Элевит Пронаталь содержит безопасную, но эффективную дозу витамина А в синергидном соотношении с другими микронутриентами. Дозировка витамина А в препарате безопасна при длительном курсовом назначении беременным.

Заключение

Рациональное питание женщин до и во время беременности определяет как их собственное здоровье, так и полноценное развитие и здоровье их детей. Формирование плода, нормальное протекание беременности невозможны в условиях недостатка витаминов и микроэлементов. Витамины, минералы и микроэлементы способствуют нормальному функционированию материнского организма во время беременности и адекватному формированию плаценты и плода. Нормальное потребление витаминов обуславливает снижение окислительных процессов в организме, поддерживает маточно-плацентарную систему, предотвращает формирование врожденных пороков развития.

Стремление компенсировать возможный или вероятный дефицит витамина А и других витаминов не должно приводить к чудовищным передозировкам. Часто такого рода стремление имеет много общего с концепцией панацеи: одна «волшебная таблетка» от всех проблем. Применение витамина А при беременности должно быть оценено с позиции риск/польза.

Абсолютная бессмысленность мегадоз становится особенно очевидной в свете функционального дефицита витамина А, обусловленного ухудшением всасывания витамина при дефиците цинка, витамина Е, железа, гиподинамии и других факторах. Использование гипердоз и тем более мегадоз жирорастворимого витамина А полностью неприемлемо и является проявлением недостаточной информированности. Каждая беременная должна быть информирована о риске для плода как гиповитаминоза, так и гипервитаминоза А и о том, что в физиологических дозах витамин А обеспечивает нормальную программу развития будущего ребенка.

Литература

1. Mark M, Gbyselinck NB, Chambon P. Function of retinoic acid receptors during embryonic development. Part 1. Nucl Recept Signal 2009; 7: 2–15.
2. Островский Ю.М. Экспериментальная витаминология. Белорусская ССР: Наука и техника, 1979.
3. Северин Е.С. Биохимия. М.: ГэотарМед, 2006.
4. Громова ОА., Ребров В.Г., Артамонов В.П. Витамины и микроэлементы в офтальмологии. РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО, 2009.
5. Torsbin Iyu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical, NY, USA, 2009.
6. Xing X, Tao F. Advance of study on vitamin A deficiency and excess associated with congenital heart disease. Wei Sheng Yan Jiu 2008; 37 (6): 754–6.
7. Combs, Gerald F. The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health (3rd ed.). Burlington: Elsevier Academic Press, 2008.
8. Blombhoff R. Transport and metabolism of vitamin A. Nutr Rev 1994; 52 (2 Pt 2): S13–23.
9. Mark M, Gbyselinck NB, Chambon P. Function of retinoid nuclear receptors: lessons from genetic and pharmacological dissections of the retinoic acid signaling pathway during mouse embryogenesis. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2006; 46: 451–80.
10. Mark M, Gbyselinck NB, Chambon P. Function of retinoic acid receptors during embryonic development. Part 2. Nucl Recept Signal 2009; 7: 15–8.
11. Torsbin IY, Gromova OA. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. Nova Science 2009.
12. Wilson JG, Roth CB, Warkany J. An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. Am J Anat 1953; 92 (2): 189–217.
13. Niederreither K, Subbarayan V, Dolle P, Chambon P. Embryonic retinoic acid synthesis is essential for early mouse post-implantation development. Nat Genet 1999; 21 (4): 444–8.
14. Wendling O, Gbyselinck NB, Chambon P, Mark M. Roles of retinoic acid receptors in early embryonic morphogenesis and hindbrain patterning. Development 2001; 128 (11): 2031–8.

15. Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н., Позняковский В.М. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Новосибирск: Сибирское медицинское издательство, 2004.
16. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ЭотарМед, 2008.
17. Громова О.А., Торшин И.Ю. Применение фолиевой кислоты в акушерско-гинекологической практике. РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО, 2009.
18. Rabman M. Micronutrient profile of children and women in rural Bangladesb: study on available data for iron and vitamin A supplementation. *East Afr J Public Health* 2009; 6 (1): 102–7.
19. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Мутагены. М.: Медицина, 1998.
20. Ma AG, Schouten EG, Wang Y et al. Micronutrient status in anemic and non-anemic Chinese women in the third trimester of pregnancy. *Asia Pac J Clin Nutr* 2009; 18 (1): 41–7.
21. Ma AG, Schouten EG, Zhang FZ et al. Retinol and riboflavin supplementation decreases the prevalence of anemia in Chinese pregnant women taking iron and folic Acid supplements. *J Nutr* 2008; 138 (10): 1946–50.
22. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбулькин Э.К. Клиническая токсикология детей и подростков. СПб.: Интермедика, 1999; с. 308–11.
23. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr et al. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47 (10): 911–1084.
24. Epstein R. *Human Molecular Biology, Molecular Basis of Health and Disease*, Cambridge University Press, 2003.
25. Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации. СПб.: Диля, 2008.
26. Teratology Society position paper: recommendations for vitamin A use during pregnancy. *Teratology* 1987; 35 (2): 269–75.
27. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR et al. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995; 333 (21): 1369–73.
28. Hatbcock JN, Hattan DG, Jenkins MY et al. Evaluation of vitamin A toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990; 52 (2): 183–202.
29. Caminha Mde F, Batista Filbo M, Fernandes TF et al. Vitamin A supplementation during puerperium: systematic review. *Rev Saude Publica* 2009; 43 (4): 699–706 Epub 2009 J.
30. Громова О.А. Роль витамина А в формировании здоровья детей и подростков. Доказательные исследования. Перинатальное здоровье детей и подростков. 2005; 1 (1).
31. Jobansen AM, Lie RT, Wilcox AJ et al. Maternal dietary intake of vitamin A and risk of orofacial clefts: a population-based case-control study in Norway. *Am J Epidemiol* 2008; 167 (10): 1164–70 Epub 2008 M.
32. Chen K, Zhang X, Wei XP et al. Antioxidant vitamin status during pregnancy in relation to cognitive development in the first two years of life. *Early Hum Dev* 2009; 85 (7): 421–7.
33. Askin DF, Diehl-Jones W. Pathogenesis and prevention of chronic lung disease in the neonate. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2009; 21 (1): 11–25.
34. Oliveira JM, Rondo PH. Evidence of the impact of vitamin A supplementation on maternal and child health. *Cad Saude Publica* 2007; 23 (11): 2565–75.
35. van Lieshout M, West CE, van Breemen RB. Isotopic tracer techniques for studying the bioavailability and bioefficacy of dietary carotenoids, particularly beta-carotene, in humans: a review. *Am J Clin Nutr* 2003; 77 (1): 12–28.
36. Жученко Л.А. Первичная массовая профилактика фолат-зависимых врожденных пороков развития. Автореф. ... дис. докт. мед. наук. Медико-генетический центр РАМН. М., 2009.
37. Czeizel AE. *Eur J Obst Gyn Reprod Biol* 1998; p. 151–61.
38. Васильева А.Б. Применение препарата Элевит Пронаталь у беременных. *Рус. мед. журн.* 2005; 13 (1).

Индекс лекарственных препаратов:

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