

СУЧАСНІ КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ЕФЕКТИВНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ГЕСТАЦІЙНОЇ ТА ФЕТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

Ускладнення вагітності, такі як прееклампсія, гестаційна гіпертензія, затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) та передчасні пологи, впливають на кожну п'яту першу вагітність і є незалежними предикторами захворюваності та смертності протягом життя для матері та дитини [5, 39]. Причини багатьох цих ускладнень невідомі, однак є достатня кількість літератури, яка вивчає асоціації між ускладненнями вагітності та дефіцитом фолатів, вітамінів D і B₁₂, йоду, заліза, цинку, ω-3 поліненасичених жирних кислот (ω-3 ПНЖК). Нестача мікроелементів частіше зустрічається в осіб, які уникають споживання м'яса та/або молочних продуктів, а також при дієті з високим вмістом нерафінованого зерна та бобових культур, що містять фітати та поліфеноли, які в свою чергу обмежують засвоєння мікроелементів [3, 12, 15, 49].

Дефіцит вітамінів та мікроелементів посилюється під час вагітності через підвищені потреби зростаючого плода, плаценти і материнських тканин. Неможливість задовольнити підвищені вимоги призводить до потенційно несприятливих ефектів для матері та плода [25]. Крім того, можуть спостерігатися стійкі міжгенераційні ефекти. Показано, що недоїдання матері спричиняє як короткотерміновий, так і довгостроковий негативний вплив на потомство, включаючи ріст, нейророзвиток та ментальний статус, а також кардіометаболічну, легеневу та імунну функції [18]. Через неповноцінне незбалансоване харчування матері і брак мікроелементів у ще ненародженої дитини може розвинути недостатній або надмірний нутритивний статус. Щоб забезпечити функціонування організму, плід перебудовує обмін речовин. Ці зміни можуть бути незворотними, з можливими негативними наслідками для дитини після її народження (цукровий діабет, ожиріння, гіпертензивні розлади тощо) [3]. Доведено, що однією з причин ожиріння є невідповідне (недостатнє або надлишкове) харчування плода ще під час вагітності матері. Саме тому використання збалансованих вітамінно-мінеральних комплексів (ВМК) на прегравідарному етапі та під час вагітності й лактації має не тільки медичне, але й соціальне значення [25].

Патогенетично зумовлена профілактична терапія – одна з основних запорук ефектив-

ного попередження перинатальної патології, результатом якого є достовірно зниження вроджених вад розвитку плода, випадків його невиношування і недоношування, а також підвищення якості гестаційного процесу та післяпологового періоду [13, 26].

Вітаміни та мінерали відіграють вирішальну роль у клітинному обміні, процесах метаболізму та підтримці нормального функціонування організму вагітної. Вони також важливі для багатьох ферментативних процесів, передачі сигналів і функціонування транскрипційних шляхів [44]. Недавні дослідження свідчать про можливу користь прийому ВМК для поліпшення результатів вагітності через функцію плаценти, модуляцію запалення, оксидативний стрес та гестаційну ендотеліопатію [38]. Дефіцит мікроелементів рідко спостерігається ізольовано. Крім того, через участь вітамінів та мінералів у різних рівнях метаболізму важко визначити клінічний або доклінічний стан при дефіциті одного мікроелемента [25]. Відомо також, що дефіцит мікроелементів є взаємопов'язаним.

Поєднання ВМК в єдиний механізм доставки було попередньо запропоновано як економічно ефективний та безпечний спосіб досягнення певних переваг для вагітної й плода. Кілька мета-аналізів систематично переглядали та синтезували докази клінічного ефекту кількох мікроелементів, при цьому першим таким синтезом доказів є Кокранівський огляд (2014), де на підставі доказових даних рекомендовано використання ВМК під час вагітності [25]. У цій роботі оновлено раніше опублікований Кокранівський огляд щодо персоналізованого призначення ВМК майбутнім матерям, який продемонстрував позитивний вплив таких комплексів на результати вагітності [21]. Однак досі немає єдиної думки щодо одночасної донації заліза, йоду та фолієвої кислоти (ФК) у складі ВМК. Суперечливими виглядають результати і стосовно використання ВМК з активною формою фолатів на прегравідарному етапі та під час вагітності.

Тому метою даного огляду літературних джерел стала систематизація наявних результатів доказової медицини стосовно призначення ВМК на прегравідарному етапі та під час вагітності для визначення оптимальних критеріїв їх застосування з метою запобігання



Д.Г. КОНЬКОВ

д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-9375-7509

В.В. КЛИВАК

к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0003-2825-884X

О.А. ТАРАН

д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-8808-7539

О.Б. ЛАСТОВЕЦЬКА

аспірант кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0003-3592-3510

Контакти:

Коньков Дмитро Геннадійович
НМУ ім. М.І. Пирогова, кафедра акушерства і гінекології №1
21018, Вінниця, Пирогова, 56
Тел.: +38 (067) 935 12 12
email: t000006@vnmnu.edu.ua

http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.55.29-37

вадам розвитку плода і перинатальній патології. Результати цього огляду критично важливі для інформування пацієнтів та медичного персоналу про політику прийому ВМК вагітними та жінками, які планують завагітніти.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для пошуку літератури використовувалася база даних Medline від PubMed (2000 р.). Пошук був адаптований для Embase (з 2010 р. до теперішнього часу) та Scopus (з 2015 р. донині). Ми використовували поєднання контрольованої лексики і ключових слів для перинатальної патології вагітності, вад розвитку плода, мікронутрієнтів та вітамінів. Результати пошуку були перевірені, щоб визначити включення набору очікуваних цитат. Потім автори огляду переглянули результати та уточнили подальшу стратегію аналізу отриманих результатів, встановивши обмеження в результатах пошуку посилань на автора і на публікації англійською мовою протягом 2010–2020 рр. Усі назви публікацій, що стосуються нашого дослідження, були отримані та переглянуті незалежно одна від одної. Посилання з обраних досліджень та оглядових статей оцінювались індивідуально для виявлення відповідного дослідження. Пошук літератури та аналіз даних здійснювалися в період з квітня до травня 2020 р.

Критерії включення: методи оцінки показань для прийому ВМК на етапі прекоцепційної підготовки та під час вагітності; вибір вітамінного і мінерального компонента для попередження виникнення фетальної та гестаційної патології; розробка, використання, вартість і ліцензування ВМК, які дозволені для застосування в Україні.

Виключались із дослідження: не англомовні джерела; всі фармакологічні, природні та інші методи, які не були безпосередньо пов'язані з патологією вагітності; всі втручання, не пов'язані з впливом на плід; коморбідні захворювання, що можуть призводити до дефіциту вітамінно-мінерального статусу; результати доклінічних тестувань ВМК на тваринах.

Вторинним методом, який використовувався для цього аналізу, була консультація з фахівцями з невиношування вагітності та фетальної патології. Експерти надали вказівки стосовно пошукових термінів, висловили думки щодо точної розробки продуктів та/або програм і рекомендували певні джерела українською та російською мовами.

Критерії розгляду досліджень: усі перспективні рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), що оцінювали використання ВМК до і під час вагітності та їхній вплив на її результати, були прийнятними незалежно від статусу публікації випробувань. Доповіді про випробування, опубліковані як тези, також увійшли в огляд. Ми включали кластерно-рандомізовані дослідження, але виключали квазі-рандомізовані.

Типи учасників: вагітні жінки. Не було обмежень у тривалості гестації щодо включення в огляд. Натомість з нього були виключені ВІЛ-інфіковані вагітні, оскільки ця популяція загрожує більшими нутритивними порушеннями порівняно з неінфікованими. Ми також виключили дослідження, до яких увійшли жінки з високим ризиком порушення вітамінно-мінеральної саплементачії з інших причин.

Очікувані результати.

Первинні результати:

1. Передчасні пологи (до 37 тижня вагітності).
2. Малий гестаційний вік плода (МГВП).
3. Перинатальна смертність.
4. Неонатальна смертність.
5. Вроджені вади розвитку (включаючи дефекти нервової трубки (ДНТ)).

Вторинні результати:

1. Анемія вагітних.
2. Материнська смертність.
3. Викидень (втрата вагітності до 20 тижня).
4. Прееклампсія.
5. Макросомія (неуточнена).
6. Побічні ефекти застосування ВМК.

Аналіз чутливості: з метою дослідження впливу ризику за оцінкою ступеня погрішності для всіх результатів проводився аналіз чутливості. Ми виключили дослідження з високим ризиком за кожним аналізом, щоб оцінити вплив такого виключення на загальний результат.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Американський коледж акушерів та гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), Центри з контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) США, ВООЗ та Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) висунули рекомендації щодо застосування вітамінних та мінеральних добавок під час вагітності (табл.).

Фолати

Одним із найважливіших аспектів профілактики вітамінного дефіциту вагітних є забезпечення достатнього надходження фолатів [11]. Термін «фолати» зазвичай використовується як непатентована назва для групи хімічно споріднених сполук на основі структури ФК (вітаміну B₉). Ці сполуки не синтезуються в організмі людини, а отже, їх потрібно отримувати або з їжі, або додатково в складі вітамінів чи ВМК [9, 11, 27].

У рекомендаціях ВООЗ (2016) підкреслюється необхідність щоденного обов'язкового прийому вагітними препаратів заліза в дозі 30–60 мг та 400 мкг ФК, що дозволяє знизити частоту післяпологового сепсису, передчасних пологів і народження дітей з малою масою тіла [48].

За неможливості щоденного прийому препаратів заліза через побічні ефекти і задля покращення материнських та перинатальних результатів рекомендується приймати препарати заліза 120 мг 1 раз на тиждень та ФК 2800 мкг 1 раз на тиждень [25], оскільки анемія є поширеним захворюванням серед вагітних. Наказ МОЗ України № 417 від 2011 р. регламентує обов'язкове призначення всім вагітним до 12 тижнів ФК 400 мкг/добу, а за наявності репродуктивних втрат в анамнезі – 800 мкг/добу [27]. Прийом слід починаючи за 2–3 місяці до запланованої вагітності й продовжувати щонайменше до 12 тижнів вагітності. Проте більшість жінок не планують вагітність, дізнаючись про неї лише через 2–3 тижні з моменту настання. У цьому випадку прийом фолатів

Таблиця. Рекомендації зі щоденного прийому вітамінів та мінералів під час вагітності (2018) [25]

Вітамін або мінерал	ACOG	CDC	BOOZ	FDA
Кальцій	1000 мг	Не рекомендовано	1300 мг	1500 мг
ω-3 ПНЖК	Не рекомендовано	Не рекомендовано	Не рекомендовано	Не рекомендовано
ФК/фолати	400 мкг	400 мкг	800 мкг	400 мкг
Йод	200 мкг	220 мкг	Не рекомендовано	Не рекомендовано
Залізо	27 мг	Не рекомендовано	60 мг	60 мг
Вітамін А	10000 МО	10000 МО	8000 МО	Не рекомендовано
Вітамін B ₆	1,9 мг	Не рекомендовано	2,5 мг	Не рекомендовано
Вітамін B ₁₂	2,6 мкг	Не рекомендовано	8 мкг	Не рекомендовано
Вітамін С	85 мг	Не рекомендовано	60 мг	Не рекомендовано
Вітамін Е	Не рекомендовано	Не рекомендовано	30 МО	Не рекомендовано
Вітамін D	600 МО	Не рекомендовано	400 МО	Не рекомендовано

тів може виявитися неефективним, оскільки такі аномалії, як вади розвитку системи кровообігу, виникають у перші 3 тижні вагітності, а закриття нервової трубки відбувається в терміні близько 4 тижнів.

Аналогічні рекомендації існують і в інших країнах: призначення фолатів є обов'язковим упродовж 3 місяців прекоцепційного періоду та I триместру вагітності; оптимальним є призначення фолатів у складі фолатовмісних комплексів у дозі 400–800 мкг/добу. Відзначено також користь від призначення ФК статевому партнеру: кожні 100 мкг ФК щоденно знижують частку аномальних сперматозоїдів на 3,6% [25].

Недостатнє споживання фолатів під час вагітності порушує проліферацію клітин хоріона та формування плаценти [5, 35]. Надалі це призводить до ускладненого перебігу вагітності: підвищується ризик невиношування (викидень, передчасні пологи), плацентарної дисфункції та синдрому затримки росту плода, може збільшуватися кількість випадків прееклампсії [52]. Носії дефектних алелей генів ферментів фолатного циклу потребують більшої кількості фолатів, тому стандартна доза 400 мкг ФК недостатня для половини пацієнток, тоді як доза 800 мкг покриває потреби більшості жінок [11].

Синтетична ФК біологічно неактивна й перетворюється в активний моноглутамат 5-метилтетрагідрофолат (5-МТГФ) тільки за допомогою ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР). На відміну від харчових фолатів, синтетична ФК може надходити в системний кровотік навіть у неметаболізованому вигляді. Поява її неметаболізованої форми в крові відбувається вже при добовому споживанні понад 200 мкг ФК, що обумовлено обмеженими можливостями ферментативної системи слизової оболонки кишечника. Надходячи в клітини, вона блокує рецептори та ферменти, з якими взаємодіють ендogenous активні фолати, і, незважаючи на достатній і навіть надлишковий прийом ФК, виникає або ще більше посилюється функціональний дефіцит фолатів [10, 11]. Надлишок синтетичних фолатів при вагітності також асоційований із несприятливими наслідками для плода. З ним пов'язують порушення когнітивних здібностей і зору в новонародженого, ожиріння в старшому віці. Надлишок вітамінів групи В, до яких належить ФК, може викликати важкі алергічні реакції в організмі вагітної аж до гене-

ралізованої токсикодермії [25]. Таким чином, для організму небезпечний не тільки дефіцит фолатів, але й надлишок синтетичної ФК. Епідеміологічні та клінічні дослідження дозволили встановити двосторонній зв'язок між прийомом ФК, рівнем фолатів у крові та онкологічними захворюваннями. Онкологічний ризик підвищується як при дефіциті фолатів, так і при передозуванні синтетичної ФК [11].

При проведенні когортного дослідження за участю 756 365 дітей віком від 11 місяців до 15 років з 10 країн було встановлено, що використання ФК на етапі прегравідарної підготовки знижує ризик аутизму в дітей на 42% [24]. Результати об'єднаного аналізу M. Chiavarini (2018) показали, що споживання фолатів матерями зворотно пов'язане з ризиком розвитку пухлин спинного мозку (відносний ризик (ВР) 0,77; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,67–0,88, $p < 0,001$). Окремі аналізи на основі джерел фолатів (ФК, фолати в продуктах харчування) та термінів впливу (до вагітності, під час вагітності) встановили, що прийом ФК був пов'язаний із достовірним зниженням ризику пухлин головного та спинного мозку в дітей на 23% (ВР 0,77, 95% ДІ 0,66–0,90, $I_2 = 53,18\%$, $p = 0,001$), а споживання під час вагітності було пов'язане зі зниженням ризику пухлин спинного мозку приблизно на 20% (ВР 0,80, 95% ДІ 0,67–0,97, $p = 0,020$) [9].

Проте клінічна настанова Королівського коледжу акушерів та гінекологів Австралії та Нової Зеландії (Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, RANZCOG) від 2017 р. рекомендує приймати ФК щонайменше за місяць до зачаття та в перші 3 місяці вагітності. Рекомендована мінімальна доза ФК становить 0,4 мг/добу (для запобігання ДНТ). Якщо існує підвищений ризик розвитку ДНТ (протисудомні препарати, цукровий діабет перед вагітністю, попередній дитячий або сімейний анамнез ДНТ, індекс маси тіла > 35 кг/м²), слід застосовувати добову дозу 5 мг [36].

Вітамін D

Епідеміологічні дані за останні роки показали, що дефіцит вітаміну D є широко розповсюдженим серед населення всього світу, в тому числі вагітних. Ретроспективне когортне дослідження, проведене в США з 235 учасницями, показало, що лише 30% вагітних жінок мали адекватний рівень

вітаміну D – концентрація 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові склала понад 75 нмоль/л [16]. Результати національного поперечного опитування в Бельгії виявили, що тільки у 25,9% жінок рівень 25(OH)D був вищим за 75 нмоль/л [47]. Результати китайського дослідження, проведеного в 2011–2012 рр., засвідчили, що серед 5823 вагітних адекватний статус вітаміну D мали лише 0,9% жінок, рівень 25(OH)D в яких становив понад 80 нмоль/л протягом другого триместру вагітності [51]. Таким чином, дефіцит вітаміну D під час вагітності є світовою проблемою. Його нестача в майбутньої матері може бути пов'язана з різними несприятливими наслідками, включаючи прееклампсію [33], передчасні пологи [2], гестаційний цукровий діабет [16, 23] і бактеріальний вагіноз під час вагітності [50].

Рівень вітаміну D у плода залежить виключно від матері, тому материнська концентрація 25(OH)D може потенційно впливати на розвиток плода [6, 50]. Нащадки вагітних із дефіцитом вітаміну D можуть мати високий ризик МГВП [14, 50], низької ваги при народженні [14, 28] та респіраторних інфекцій [28]. Останні дослідження свідчать, що материнський рівень 25(OH)D пов'язаний із гестаційним діабетом [4].

Національні інститути охорони здоров'я (National Institutes of Health) США припускають, що рівень 25(OH)D у сироватці крові понад 20 нг/мл (50 нмоль/л) може бути адекватним [50]. Однак Ендокринне товариство (Endocrine Society) вважає, що його пороговий рівень повинен становити 30 нг/мл (75 нмоль/л) [4]. Ендокринне товариство припускає, що вагітним потрібно щонайменше 600 МО вітаміну D на добу, і щонайменше 1500–2000 МО вітаміну D на добу необхідно для підтримки концентрації 25(OH)D вище 30 нг/мл [6, 28]. Гестаційний прийом вітаміну D може відігравати захисну роль у здоров'ї новонароджених у майбутньому, наприклад, знижувати ризик розсіяного склерозу та інших аутоімунних захворювань у дітей [28].

Вагітні покладаються на додатковий прийом вітаміну D більшою мірою через застосування ВМК як основного джерела цього вітаміну. Хоча прихильність до застосування ВМК із вітаміном D у США висока (від 72% до 80%), більшість комплексів містять усього 400 МО/добу вітаміну D, що, на думку деяких експертів, може не досягати ідеальної дози [50]. Наразі дозування вітаміну D варіює від добової дози 400–2000 МО до тижневої дози в межах 4200–50000 МО. Загалом результати були узгоджені з первинним оглядом, оскільки прийом вагітною ВМК із вітаміном D збільшував концентрацію 25(OH)D у матері, а також у немовлят, хоча O'Callaghan et al. [31] не виявили різниці між дозою 400 МО/добу порівняно з 800 МО/добу та плацебо в групі контролю. Так само не було ефекту донатії вітаміну D на частоту кесаревого розтину та тривалість пологів. На відміну від попередніх даних, не виявлений вплив саплементатії вітаміну D на вагу немовляти [41], а також на термін гестації або передчасні пологи [42]. Наведене вище дослідження виявляє конфлікти з роботою M. Rostami et al. (2018), які встановили, що передбачена скринінговою програмою донатія вітаміну D зменшує частоту передчасних пологів, а також прееклампсії та гестаційного діабету порівняно з групою, учасниці якої не отримували ВМК із вітаміном D [40].

Додаткова саплементатія вітаміну D значно знижує випадки материнської інсулінорезистентності та збільшує вагу дитини, обидва показники мають незначну неоднорідність. Було виявлено нульовий вплив вітаміну D на інші материнські (прееклампсія, кесарів розтин) та неонатальні (гестаційний вік, тривалість народження) показники [17]. Більшість експертів сходяться на думці, що дози вітаміну D до 2000 МО/добу є безпечними для лікування дефіциту під час вагітності, а дози до 4000 МО/добу безпечні та найбільш ефективні для досягнення його достатності (32 нг/мл [> 80 нмоль/л]) в новонароджених у різних групах жінок [1]. Потрібні додаткові дослідження, щоб визначити розумну дозу вітаміну D, яка може зміцнити здоров'я матері та дитини і дозволить уникнути несприятливих наслідків, спричинених надмірним прийомом вітаміну D [50]. На сьогоднішній день в Україні не існує настанов щодо призначення вітаміну D протягом періоду гестації, і клінічний критерій дефіциту вітаміну D у вагітних все ще невизначений та дискусійний.

Йод

Як відзначають у ВООЗ, вагітним може знадобитися додаткове призначення йоду, оскільки це важливо для розвитку мозку плода [20]. Нестача йоду під час вагітності може призвести до ураження мозку і неврологічних порушень у дитини через зниження концентрації тироксину. Знижений рівень тироксину також може спричинити гіпотиреоз. Пропозиції щодо використання препаратів йоду слід враховувати незалежно від триместру – вони можуть застосовуватись протягом усієї вагітності [37]. RANZCOG рекомендує жінкам додатково приймати 150 мкг йоду до запланованої вагітності або якнайшвидше після з'ясування факту її настання. Міністерство охорони здоров'я Нової Зеландії рекомендує жінкам розпочинати прийом препаратів йоду при плануванні вагітності (в ідеалі щонайменше за чотири тижні до зачаття та впродовж 12 тижнів після нього) [36].

Останні дослідження говорять про те, що навіть субклінічний гіпотиреоз може мати клінічні наслідки, що свідчить про необхідність уникнення дефіциту йоду під час вагітності. Потреби в йоді під час вагітності збільшуються до 220 мкг/добу зі 150 мкг/добу до зачаття. Жінкам, які вагітні або годують груддю, рекомендовано приймати препарати йоду в дозі 150–250 мкг/добу [7, 19, 23].

Кальцій

Проведений G.J. Hofmeyr et al. (2014) мета-аналіз щодо застосування високої дози (> 1 г/добу) кальцію порівняно з плацебо виявив знижений ризик розвитку прееклампсії (BP 0,45, 95% ДІ 0,31–0,65). Найбільший ефект спостерігався у жінок, раціон харчування яких характеризувався низьким вмістом кальцію (8 досліджень, 10 678 жінок; BP 0,36; 95% ДІ 0,20–0,65). Крім того, високі дози кальцію в порівнянні з плацебо значно знижували ризик передчасних пологів (11 досліджень, 15 275 жінок; BP 0,76; 95% ДІ 0,60–0,97), але не впливали на ризик виникнення МГВП (4 дослідження, 13 615 жінок; BP 1,05; 95% ДІ 0,86–1,29) [22].

Залізо

Докази з низьким рівнем достовірності вказують на те, що щоденний прийом препаратів заліза:

- може знизити ризик анемії на момент пологів (гемоглобін < 110 г/л на 37 тижні вагітності або пізніше) (14 досліджень, 2199 жінок; ВР 0,30, 95% ДІ 0,19–0,46) та важкої анемії після пологів (гемоглобін < 80 г/л) (8 досліджень, 1339 жінок; ВР 0,04, 95% ДІ 0,01–0,28);
- може підвищити рівень гемоглобіну в матері ближче до пологів (34 тиждень вагітності і пізніше) (19 досліджень, 3704 жінки; різниця в середньому: на 8,88 г/л вище, 95% ДІ 6,96–10,8 г/л) і підвищити частку жінок із високим рівнем гемоглобіну ближче до пологів (рівень гемоглобіну > 130 г/л на 34 тижні вагітності і пізніше) (8 досліджень, 2156 жінок; ВР 3,07, 95% ДІ 1,18–8,02) [48];
- має незначний ефект або не впливає на частоту прееклампсії (4 дослідження, 1704 жінки; ВР 1,63, 95% ДІ 0,87–3,07) та кровотечі під час вагітності (2 дослідження, 1158 жінок; ВР 1,48, 95% ДІ 0,51–4,31) [48];
- має незначний ефект або не впливає на материнську смертність (2 дослідження, 12 560 жінок; ВР 0,33, 95% ДІ 0,01–8,19);
- може мати незначний ефект або не впливає на частоту вад розвитку (4 дослідження, 14 636 новонароджених; ВР 0,88, 95% ДІ 0,58–1,33).

Докази із середнім рівнем достовірності свідчать, що щоденний прийом препаратів заліза:

- ймовірно, знижує ризик післяпологових інфекцій у матері (4 дослідження, 4374 жінки; ВР 0,68, 95% ДІ 0,5–0,92);
- ймовірно, має незначний ефект або не впливає на частоту будь-яких побічних ефектів (11 досліджень, 2425 пацієнток; ВР 1,29, 95% ДІ 0,83–2,02), не впливає на частоту закріпів (4 дослідження, 1495 жінок; ВР 0,95, 95% ДІ 0,62–1,43), печії (3 дослідження, 1323 жінки; ВР 1,19, 95% ДІ 0,86–1,66), нудоти (4 дослідження, 1377 жінок; ВР 1,21, 95% ДІ 0,72–2,03) та блювання (4 дослідження, 1392 жінки; ВР 0,88, 95% ДІ 0,59–1,30) [48];
- ймовірно, має незначний ефект або не впливає на частоту смерті новонароджених (4 дослідження, 16 603 новонароджених; ВР 0,91, 95% ДІ 0,71–1,18) [34].

Докази з високим рівнем достовірності демонструють, що донація заліза не знижує ризик передчасних пологів до 37 тижня вагітності (13 досліджень, 19 286 жінок; ВР 0,93, 95% ДІ 0,84–1,03), але знижує ризик передчасних пологів до 34 тижня вагітності (5 досліджень, 3749 жінок; ВР 0,51, 95% ДІ 0,29–0,91).

Прийом препаратів заліза має незначний ефект або не впливає на частоту післяпологової кровотечі (4 дослідження, 1488 жінок; ВР 0,93, 95% ДІ 0,59–1,49). Докази щодо інших показників материнської захворюваності, в тому числі передчасного відшарування плаценти і переливання крові, мали також дуже низький рівень достовірності. Щоденний прийом препаратів заліза може знижувати частоту МГВП (< 2500 г) (11 досліджень, 17 613 новонароджених; ВР 0,84, 95% ДІ 0,69–1,03).

Вітамін А

Докази із середнім рівнем достовірності демонструють, що додатковий прийом вітаміну А під час вагітності в групах населення з дефіцитом цього вітаміну:

- ймовірно, знижує ризик анемії в матерів (3 дослідження, 15 649 жінок; ВР 0,64, 95% ДІ 0,43–0,94), однак не впливає на материнську смертність (4 дослідження, 101 574 жінки; ВР 0,88, 95% ДІ 0,65–1,20), перинатальну смертність (76 176 жінок; ВР 1,01, 95% ДІ 0,95–1,07), неонатальну смертність (3 дослідження, 89 556 новонароджених; ВР 0,97, 95% ДІ 0,90–1,05) та частоту мертворожень (2 дослідження, 122 850 новонароджених; ВР 1,04, 95% ДІ 0,98–1,10) [48].

Докази із середнім рівнем достовірності показали, що додатковий прийом вітаміну А:

- ймовірно, чинить незначний ефект або не впливає на частоту МГВП (< 2500 г) (4 дослідження, 14 599 новонароджених; ВР 1,02, 95% ДІ 0,89–1,16) та частоту передчасних пологів (5 досліджень, 40 137 жінок; ВР 0,98, 95% ДІ 0,94–1,01);
- знижує частоту гемералопії у вагітних, які живуть в місцевостях з високою поширеністю цього захворювання (2 дослідження, приблизно 100 000 жінок; ВР 0,79, 95% ДІ 0,64–0,98).

Показаний достовірний зв'язок між розвитком викидня і тератогенною дією вітаміну А у високих дозах протягом 60 днів після зачаття. Однак експертна група ВООЗ ще в 1998 р. дійшла висновку, що добова доза до 3000 мкг після 60-го дня вагітності, ймовірно, є безпечною, особливо в районах з великим дефіцитом вітаміну А [29].

Мікроелементи

Цинк та селен у невеликих кількостях присутні в людському організмі і є невід'ємними частинами клітинної функції та фізіології тканин. Враховуючи різноманітний спектр біологічних функцій цинку, не дивно, що його дефіцит пов'язаний із несприятливим результатом вагітності та поганим розвитком плода. Аналіз 21 РКД у 17 000 жінок встановив, що прийом цинку в складі ВМК під час вагітності зменшує ризик передчасних пологів порівняно з відсутністю лікування та плацебо (ВР 0,86; 95% ДІ 0,75–0,97), але майже не впливає на розвиток МГВП (ВР 0,93, 95% ДІ 0,78–1,12) або прееклампсії (ВР 0,83; 95% ДІ 0,64–1,08) [49]. Згідно з результатами дослідження E. Ota et al. (2015), додавання цинку у склад ВМК для матері зменшує ризик передчасних пологів; в одному невеликому дослідженні також знизився ризик індукції пологів. Водночас не було підтверджено значного впливу цинку на мертвороженість або неонатальну смертність, вік гестації, масу тіла або низьку вагу при народженні. Оскільки існування дефіциту цинку в ізоляції від інших дефіцитів є малоімовірним, такі ВМК слід призначати вагітним з низьким доходом [32].

У трьох невеликих дослідженнях жінки отримували препарати магнію в дозі 300–360 мг/добу в перерахунку на елементарний магній, розділений на два або три прийоми. У цих дослідженнях збереження або виникнення судом в нижніх кінцівках оцінювали різними методами, тому результати не могли бути об'єднані. Докази із середнім рівнем достовірності з тайського дослідження вказували на те, що в жінок, які отримували препарати магнію, число епізодів судом з більшою ймовірністю зменшувалося на 50% (1 дослідження, 86 жінок; ВР 1,42, 95% ДІ 1,09–1,86). Подібний ефект виявлено в шведському дослідженні, де був представлений результат «відсутність судом у ногах» після ліку-

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

вання, проте докази мали низький рівень достовірності (1 дослідження, 69 жінок; ВР 5,66, 95% ДІ 1,35–23,68). Докази з низьким рівнем достовірності вказують на те, що препарати магнію мають незначний ефект або не впливають на розвиток потенційних побічних ефектів, в тому числі нудоти, діареї, здуття живота і метеоризму [48].

Вітаміни Е та С

Докази із середнім рівнем достовірності продемонстрували, що додатковий прийом комбінованих препаратів вітамінів Е та С [48]:

- ймовірно, не впливає на ризик прееклампсії (14 досліджень, 20 878 жінок; ВР 0,91, 95% ДІ 0,79–1,06) й еклампсії (8 досліджень, 19 471 жінка; ВР 1,67, 95% ДІ 0,82–3,41);
- не впливає на материнську смертність (7 досліджень, 17 120 жінок; ВР 0,60, 95% ДІ 0,14–2,51) та частоту кесаревого розтину (6 досліджень, 15 297 жінок; ВР 1,02, 95% ДІ 0,97–1,07);
- ймовірно, чинить незначний ефект або не впливає на частоту передчасних пологів (11 досліджень, 20 565 новонароджених; ВР 0,98, 95% ДІ 0,88–1,09) та вроджених вад розвитку (4 дослідження, 5511 новонароджених; ВР 1,16, 95% ДІ 0,83–1,63);
- ймовірно, знижує ризик передчасного відшарування плаценти (7 досліджень, 14 922 жінки; ВР 0,64, 95% ДІ 0,44–0,93), але чинить незначний ефект або не впливає на ризик кровотечі будь-якої етіології під час вагітності (2 дослідження, 12 256 жінок; ВР 1,25, 95% ДІ 0,85–1,82).

Докази з високим рівнем достовірності свідчать, що додатковий прийом вітамінів Е та С:

- пов'язаний із підвищенням ризиком болю в животі під час вагітності (1 дослідження, 1877 жінок; ВР 1,66, 95% ДІ 1,16–2,37) та не чинить істотного впливу на частоту МГВП (11 досліджень, 20 202 жінки; ВР 0,98, 95% ДІ 0,91–1,06) [48];
- підвищує ризик передчасного розриву оболонок плода ближче до пологів (на 37-му тижні вагітності або пізніше; 2 дослідження, 2504 жінки; ВР 1,77, 95% ДІ 1,37–2,28) [48].

Нідерландські фахівці з Університетського медичного центру Роттердама (Erasmus University Medical Center) вважають, що прийом вітаміну Е під час вагітності може спричинити виникнення в малюка захворювань серцево-судинної системи. Проведено обстеження 276 жінок, у дітей яких при народженні були виявлені проблеми з серцем, та 324 жінок, які народили абсолютно здорових дітей. Виявилось, що матері дітей із дефектами серця споживали під час вагітності велику дозу вітаміну Е. Дослідження показало, що діти жінок, які протягом перших 2 місяців вагітності приймали більше ніж 14,9 мг вітаміну Е на добу, в 9 разів частіше з'являлися на світ із вродженими органічними і функціональними порушеннями в роботі серця [23, 46].

Поліненасичені жирні кислоти

У систематичний огляд Кокранівської бази даних (2018) увійшло 70 РКД (із залученням 19 927 жінок із низьким, змішаним або високим ризиком поганих результатів вагітності), які порівнювали саплементацию ω-3 ПНЖК із плацебо або з відсутністю прийому ω-3 ПНЖК. Аналіз досліджень дозволив з'ясувати, що при прийомі ω-3 ПНЖК

відзначалося достовірне зменшення випадків передчасних пологів у терміні < 37 тижнів (13,4% проти 11,9%; ВР 0,89, 95% (ДІ) 0,81–0,97; 26 РКД, 10 304 учасниці; високоякісні дані) та ранніх передчасних пологів у терміні < 34 тижні (4,6% проти 2,7%; ВР 0,58, 95% ДІ 0,44–0,77; 9 РКД, 5204 пацієнтки; якісні докази) порівняно з жінками, які не отримували ω-3 ПНЖК. Тривалий термін вагітності (> 42 тижні) збільшився з 1,6% до 2,6% у споживачок ω-3 ПНЖК порівняно з жінками, які їх не вживали (ВР 1,61, 95% ДІ 1,11–2,33; 5141 учасниці; 6 РКД; середня якість доказів). Для немовлят існувала ймовірність зниження ризику перинатальної смерті (ВР 0,75, 95% ДІ 0,54–1,03; 10 РКД, 7416 учасників; докази помірної якості). Був також виявлений знижений ризик МГВП (15,6% проти 14%; ВР 0,90, 95% ДІ 0,82–0,99; 15 досліджень, 8449 учасників; якісні докази). Була помічена незначна різниця у розвитку ЗВУР (ВР 1,01, 95% ДІ 0,90–1,13; 8 РКД, 6907 учасників; докази середньої якості) через прийом ω-3 ПНЖК [30].

Слід зазначити, що між ω-3-ПНЖК, активними фолатами та вітамінами групи В існує фармакодинамічний синергізм, тому їх сумісне застосування може більш виражено сприяти зниженню рівня гомоцистеїну, відновленню метилювання ДНК, позитивно впливати на процеси росту та диференціювання клітин плаценти й плода [11].

Вітамін В₁₂

Дефіцит вітаміну В₁₂ у матері пов'язаний із підвищеним ризиком самовільного викидня, МГВП, ЗВУР та ДНТ [20–22]. Діти, народжені жінками з дефіцитом вітаміну В₁₂, мали підвищений ризик негативних наслідків для здоров'я (аномалії розвитку та анемію) [9, 23]. Нещодавно в РКД, проведеному в Бангалорі (Індія), було виявлено, що щоденний прийом жінками вітаміну В₁₂ (50 мкг/добу) під час вагітності значно покращило статус цього вітаміну в матері та в плазмі немовляти через 6 тижнів після пологів, а також збільшувало кількість молока [24]. У цьому дослідженні частка дітей із МГВП була нижчою в групі прийому вітаміну В₁₂, ніж у групі плацебо (25% проти 34%), однак різниці в нейророзвитку немовлят у віці 9 місяців виявлено не було [25]. Аналогічні поліпшення внаслідок прийому вітаміну В₁₂ були виявлені серед матерів та немовлят у Бангладеш, коли 250 мкг вітаміну В₁₂ додавали з 11 по 14 тиждень вагітності [26]. У цьому дослідженні жінки, рандомізовані на прийом даного вітаміну, також мали кращу імунну відповідь на вакцину проти пандемічного грипу (H1N1) [8, 45].

У світі вже існує позитивний досвід використання метафоліну. Додавання до ФК вітаміну В₁₂ вагітним з анемією більш значуще підвищує рівень гемоглобіну в порівнянні зі звичайною ФК. Крім того, одночасне застосування фолатів з вітамінами В₆ і В₁₂, відновлюючи цикл синтезу ДНК і цикл метилювання, супроводжується не тільки відновленням гематологічних показників, а й поліпшенням неврологічного статусу [27].

Комплексні ВМК

Систематичний Кокранівський огляд включав 20 досліджень (141 849 жінок). Включені випробування порівнювали вагітних, які отримували ВМК (включаючи залізо

і ФК), з вагітними, які отримували залізо (з ФК або без неї) або плацебо [25]. Прийом ВМК незначно зменшував частоту передчасних пологів (ВР 0,95, 95% ДІ 0,90–1,01; 18 досліджень, 91 425 учасниць) та МГВП (ВР 0,92, 95% ДІ 0,88–0,97; 17 досліджень; 57 348 учасниць). Не спостерігалось відмінностей між групами щодо перинатальної смертності (ВР 1,00, 95% ДІ 0,90–1,11; 15 досліджень, 63 922 учасниці). Використання ВМК призвело до недовірно меншої кількості мертвонароджених (ВР 0,95, 95% ДІ 0,86–1,04; 17 досліджень, 97 927 учасниць). Призначення ВМК не справило важливого ефекту на попередження неонатальної смертності (ВР 1,00, 95% ДІ 0,89–1,12; 14 РКД, 80 964 жінки). Спостерігалась незначна різниця між групами відносно: анемії вагітних у третьому триместрі (ВР 1,04, 95% ДІ 0,94–1,15; 9 досліджень, 5912 учасниць), материнської смертності (ВР 1,06, 95% ДІ 0,72–1,54; 6 досліджень, 106 275 учасниць), викидня (ВР 0,99, 95% ДІ 0,94–1,04; 12 досліджень, 100 565 жінок), кесаревого розтину (ВР 1,13, 95% ДІ 0,99–1,29; 5 досліджень, 12 836 жінок) та вроджених вад розвитку (ВР 1,34, 95% ДІ 0,25–7,12; 2 дослідження, 1958 жінок) [25].

У роботах А.Е. Czeizel були також узагальнені дані з порівняльної ефективності монопрепаратів ФК із ВМК, що містять ФК, у тому числі Елевіт® Пронаталь. Результати переконливо показують, що Елевіт® Пронаталь значно ефективніше попереджає ДНТ (до 92%) та інші вади розвитку, ніж монопрепарати ФК. Крім того, Елевіт® Пронаталь ефективно попереджає вади розвитку сечовивідних шляхів (79%), знижує ризик розвитку вад кінцівок (до 81%) та ризик розвитку вад серця (до 58%) при неефективності монопрепаратів ФК щодо цього [10].

Монометафолін засвоюється клітинами в середньому вдвічі краще, ніж комплекс метафолін + ФК. У комбінації метафолін + ФК між метафоліном і ФК можлива конкуренція за білок-транспортер фолатів PCFT. Внаслідок цього ФК має здатність інгібувати поглинання природного біоактивного фолату 5-МТФ в ендотеліальні клітини через механізм, який, імовірно, передбачає взаємодію з PCFT. Оскільки споживання синтетичної ФК разом із метафоліном може призводити до збільшення неметаболізованої ФК в плазмі, це може вплинути на стан фолатів ендотеліальних клітин та бути тригером ятрогенної гестаційної ендотеліопатії [43].

Диференційований персоналізований підхід до нутритивної підтримки вагітності тепер можливий за допомоги лінійки Елевіт – спеціально розроблених ВМК для всіх етапів вагітності та лактації. Її особливість полягає в технології мікрогранулювання компонентів – всі вітаміни та мінерали в таблетці або капсулі зберігають активність і не взаємодіють між собою:

- Елевіт® Пронаталь призначають на весь період вагітності та лактації (800 мкг ФК, залізо та йод, вітаміни А, D та B₁₂, цинк).
- Елевіт-комплекс 1 призначається в I триместрі вагітності (містить 400 мкг метафоліну, мінерали, в т. ч. залізо та йод, вітаміни А та D) з метою нутрієнтної підтримки нормального формування нервової та серцево-судинної системи плода.
- Елевіт-комплекс 2 розрахований на II і III триместр вагітності (містить ω-3 ПНЖК, метафолін, йод, залізо, вітаміни А

та D), призначається для нутрієнтної підтримки нормально-го плацентогенезу та органогенезу плода.

- Елевіт-комплекс 3 (містить ω-3 ПНЖК, йод, лютеїн, вітамін А) використовується для збалансованої нутрієнтної підтримки нормального розвитку зору, мозку та імунітету немовляти.

ВИСНОВКИ

Таким чином, всім жінкам на етапі прегравідарної підготовки і під час вагітності необхідно додатково приймати збалансовані ВМК, що мають обов'язково містити фолати, залізо, вітаміни А і D та інші з метою профілактики ускладнень вагітності та вроджених вад розвитку плода. З огляду на високу поширеність дефіциту мікронутрієнтів слід призначати такі ВМК, які можливо використовувати персоналізовано у відповідності до терміну вагітності та індивідуальних потреб пацієнтки, та які мають відповідний профіль безпеки. Одним із таких ВМК є лінійка Елевіт, яка спеціально розроблена для жінок з моменту планування вагітності й до кінця періоду лактації. Призначення вагітним із генетично обумовленим порушенням фолатного метаболізму препарату, що містить активну форму фолатів – метафолін, дозволить знизити ризик ускладнень вагітності. У той же час необхідне проведення подальших досліджень клінічної ефективності ВМК для створення національних клінічних рекомендацій в Україні.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ACOG Committee on Obstetric Practice. "ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy." *Obstet Gynecol* 118 (2011): 197–8.
2. Baczynska-Strzecha, M., Kalinka, J. "Assessment of correlation between vitamin D level and prevalence of preterm births in the population of pregnant women in Poland." *Int J Occup Med Environ Health* 30 (2017): 933–41.
3. Bailey, R.L., West, K.P. Jr, Black, R.E. "The epidemiology of global micronutrient deficiencies." *Ann Nutr Metab* 66.2 (2015): 22–33.
4. Bialy, L., Fenton, T., Shulhan-Kilroy, J., et al. "Vitamin D supplementation to improve pregnancy and perinatal outcomes: an overview of 42 systematic reviews." *BMJ Open* 10 (2020): e032626.
5. Borzenko, I., Konkov, D., Kondratova, I., et al. "Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia." *Georgian Med News* 11.296 (2019): 131–4.
6. Bulavenko, O.V., Tatarchuk, T.F., Konkov, D.G., Furman, O.V. "The modern strategies of clinical management of vitamin D deficiency in practices of the obstetrician gynecologist." *Reproductive endocrinology* 1.39 (2018): 38–44.
7. Businge, C.B., Longo-Mbenza, B., Kengne, A.P. "The prevalence of insufficient iodine intake in pregnancy in Africa: protocol for a systematic review and meta-analysis." *Syst Rev* 8.1 (2019): 209.
8. Chandyo, R.K., Ulak, M., Kvestad, I., et al. "The effects of vitamin B12 supplementation in pregnancy and postpartum on growth and neurodevelopment in early childhood: Study Protocol for a Randomized Placebo Controlled Trial." *BMJ Open* 7 (2017): e016434.
9. Chiavarini, M., Naldini, G., Fabiani, R. "Maternal folate intake and risk of childhood brain and spinal cord tumors: A systematic review and meta-analysis." *Neuroepidemiology* 51.1–2 (2018): 82–95.
10. Czeizel, A.E. "Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy." *Paediatr Drugs* 2.6 (2000): 437–49.

11. Czeizel, A.E., Dudas, I., Vereczkey, A., et al. "Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects." *Heart Defects Nutrients* 5.11 (2013): 4760–75.
12. Duckworth, S., Mistry, H.D., Chappell, L.C. "Vitamin supplementation in pregnancy." *The Obstetrician & Gynaecologist* 14 (2012): 175–8.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. "Early pregnancy loss. ACOG Practice Bulletin No. 200." *Obstet Gynecol* 132 (2018): e197–207.
14. Curtis, E.M., Moon, R.J., Harvey, N.C., Cooper, C. "Maternal vitamin D supplementation during pregnancy." *British Medical Bulletin* 126.1 (2018): 57–77.
15. FAO; IFAD; WHO; WFP; UNICEF. *The State of Food Security and Nutrition in the World 2019. Safeguarding against Economic Slowdowns and Downturns.* FAO. Rome (2019).
16. Flood-Nichols, S.K., Tinnemore, D., Huang, R.R., et al. "Vitamin D deficiency in early pregnancy." *PLoS One* 10 (2015): e0123763.
17. Gallo, S., McDermid, J.M., Al-Nimr, R.I., et al. "Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 120.5 (2020): 898–924.
18. Gernand, A.D., Schulze, K.J., Stewart, C.P., et al. "Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention." *Nat Rev Endocrinol* 12 (2016): 274–89.
19. Gowachirapant, S., Jaiswal, N., Melse-Boonstra, A., et al. "Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *Lancet Diabetes Endocrinol* 5 (2017): 853–63.
20. Harding, K.B., Peña-Rosas, J.P., Webster, A.C., et al. "Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period." *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2017): CD011761.
21. Higgins, J.P.T., Churchill, R., Chandler, J., Cumpston, M.S., eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.2.0 (updated June 2017). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. Cochrane (2017). Available from: [www.training.cochrane.org/handbook].
22. Hofmeyr, G.J., Lawrie, T.A., Atallah, A.N., et al. "Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems." *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2014): CD001059.
23. Alberta Health Services (Canada). *Nutrition Guideline Diabetes in Pregnancy.* Available from: [https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/nutrition/if-nfs-ng-diabetes-in-pregnancy.pdf].
24. Iglesias Vázquez, L., Canals, J., Arija, V. "Review and meta-analysis found that prenatal folic acid was associated with a 58% reduction in autism but had no effect on mental and motor development." *Acta Paediatr* 108.4 (2019): 600–10.
25. Keats, E.C., Haider, B.A., Tam, E., Bhutta, Z.A. "Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy." *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2019): CD004905.
26. Konkov, D.G., Piskun, A.O., Taran, O.A., Kostur, G.V. "Specialties of hystomorphometrical changes in placenta of women with early and late preeclampsia." *Wiadomości Lekarskie* 73.1 (2020): 151–5.
27. Lastovetska, O.B., Bulavenko, O.V., Konkov, D.G., Buran, V.V. "Effectiveness of the preventive use of folic acid and a complex with active folates in women with MTHFR C677T genetic polymorphism who had a history of embryonic loss." *Reproductive endocrinology* 3.53 (2020): 55–60.
28. Li, H., Ma, J., Huang, R., et al. "Prevalence of vitamin D deficiency in the pregnant women: an observational study in Shanghai, China." *Arch Public Health* 78 (2020): 31.
29. McCauley, M.E., van den Broek, N., Dou, L., Othman, M. "Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes." *Cochrane Database Syst Rev* 10 (2015): CD008666.
30. Middleton, P., Gomersall, J.C., Gould, J.F., et al. "Omega-3 fatty acid addition during pregnancy." *Cochrane Database Syst Rev* 11 (2018): CD003402.
31. O'Callaghan, K.M., Hennessy, Á., Hull, G.L.J., et al. "Estimation of the maternal vitamin D intake that maintains circulating 25-hydroxyvitamin D in late gestation at a concentration sufficient to keep umbilical cord sera 25–30 nmol/L: A dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial in pregnant women at northern latitude." *Am J Clin Nutr* 108 (2018): 77–91.
32. Ota, E., Mori, R., Middleton, P., et al. "Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome." *Cochrane Database Syst Rev* 2 (2015): CD000230.
33. Pena, H.R., de Lima, M.C., Brandt, K.G., et al. "Influence of preeclampsia and gestational obesity in maternal and newborn levels of vitamin D." *BMC Pregnancy Childbirth* 15 (2015): 112.
34. Pena-Rosas, J.P., De-Regil, L.M., Garcia-Casal, M.N., Dowswell, T. "Daily oral iron supplementation during pregnancy." *Cochrane Database Syst Rev* 7 (2015): CD004736.
35. Plana-Ripoll, O., Parner, E., Olsen, J., Li, J. "Severe stress following bereavement during pregnancy and risk of pregnancy loss: results from a population-based cohort study." *J Epidemiol Community Health* 70 (2016): 424–9.
36. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. *Pre-pregnancy Counselling.* RANZCOG (2017): 11 p.
37. Wilson, R.L., Gummow, J.A., McAninch, D., et al. "Vitamin and mineral supplementation in pregnancy: evidence to practice." *Journal of Pharmacy Practice and Research* 48 (2018): 186–92.
38. Richard, K., Holland, O., Landers, K., et al. "Review: Effects of maternal micronutrient supplementation on placental function." *Placenta* 54 (2017): 38–44.
39. Roberts, C.T. "IFPA Award in Placentology Lecture: complicated interactions between genes and the environment in placentation, pregnancy outcome and long term health." *Placenta* 31 (2010): S47–53.
40. Rostami, M., Tehrani, F.R., Simbar, M., et al. "Effectiveness of prenatal vitamin D deficiency screening and treatment program: A stratified randomized field trial." *J Clin Endocrinol Metab* 103 (2018): 2936–48.
41. Roth, D.E., Morris, S.K., Zlotkin, S., et al. "Vitamin D supplementation in pregnancy and lactation and infant growth." *N Engl J Med* 379 (2018): 535–46.
42. Sablok, A., Batra, A., Thariani, K., et al. "Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with fetomaternal outcome." *Clin Endocrinol* 83 (2015): 536–41.
43. Smith, D., Hornstra, J., Rocha, M., et al. "Folic acid impairs the uptake of 5-Methyltetrahydrofolate in human umbilical vascular endothelial cells." *J Cardiovasc Pharmacol* 70.4 (2017): 271–5.
44. Smith, E.R., Shankar, A.H., Wu, L.S., et al. "Modifiers of the effect of maternal multiple micronutrient supplementation on stillbirth, birth outcomes, and infant mortality: A meta-analysis of individual patient data from 17 randomised trials in low-income and middle-income countries." *Lancet Glob Health* 5 (2017): e1090–e1100.
45. Srinivasan, K., Thomas, S., Anand, S., et al. "Vitamin B-12 supplementation during pregnancy and early lactation does not affect neurophysiologic outcomes in children aged 6 years." *The Journal of Nutrition* 150.7 (2020): 1951–7.
46. Sudfeld, C.R., Smith, E.R. "New Evidence Should Inform WHO Guidelines on Multiple Micronutrient Supplementation in Pregnancy." *J Nutr* 149 (2019): 359–61.
47. Vandevijvere, S., Amsalkhir, S., Van Oyen, H., Moreno-Reyes, R. "High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women: a national cross-sectional survey." *PLoS One* 7 (2012): e43868.
48. World Health Organization. *WHO Recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience.* Executive summary. Geneva. WHO (2016). Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409113].
49. Wilson, R.L., Gummow, J.A., McAninch, D., et al. "Vitamin and mineral supplementation in pregnancy: evidence to practice." *Journal of Pharmacy Practice and Research* 48 (2018): 186–92.
50. World Health Organization. *Vitamin D supplementation during pregnancy* (2019). Available from: [https://www.who.int/elena/titles/vitamin_d_supp_pregnancy/en/].
51. Xiao, J.P., Zang, J., Pei, J.J., et al. "Low maternal vitamin D status during the second trimester of pregnancy: a cross-sectional study in Wuxi, China." *PLoS One* 10 (2015): e0117748.
52. Zhang, T., Sun, Y., Chen, Z., Li, T. "Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage." *BJOG* 125 (2018): 414–20. □

СУЧАСНІ КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ЕФЕКТИВНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ГЕСТАЦІЙНОЇ ТА ФЕТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Огляд літератури

Д.Г. Коньков, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

В.В. Кливак, к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

О.А. Таран, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

О.Б. Ластовецька, аспірант кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Мета роботи: оцінити профілактичний клінічний вплив пероральних вітамінно-мінеральних комплексів (ВМК) на перинатальний і неонатальний результати.

Матеріали та методи. Автори огляду здійснювали пошук у бібліотеці Cochrane, на платформі ВООЗ, у клінічних рекомендаціях та довідковій базі досліджень Medline. Всі потенційні рандомізовані контрольовані випробування, що оцінювали призначення ВМК із фолієвою кислотою, вітаміном D, залізом, йодом, вітаміном А, ω-3 поліненасиченими жирними кислотами, цинком, кальцієм та вітамінами Е і С під час вагітності та наслідки за результатами вагітності були прийнятними, незалежно від мови та статусу публікації. Інформація про дослідження, які були опубліковані як тези, також була врахована.

Результати. Використання ВМК зменшувало частоту вроджених аномалій плода та анемії матері. Автори не знайшли важливого впливу на перинатальну та неонатальну смертність. Призначення ВМК також обумовлювало дещо меншу кількість випадків мертвородження, запобігло гестаційному діабету, випадкам малого гестаційного віку плода та затримки внутрішньотрубного розвитку. Спостерігалася незначна або недостовірна різниця щодо інших перинатальних та неонатальних наслідків: преєклампсія, материнська смертність, викидень, аутизм, пухлина спинного мозку в дитини. Використання ВМК, ймовірно, зменшувало кількість дуже ранніх передчасних пологів, хоча не було виявлено різниці за кількістю індукованих пологів при перенесеній вагітності, не визначено впливу на частоту кесаревого розтину. Не було знайдено жодних повідомлень, які підтвердили б інформацію про випадки макросомії після використання ВМК. Не було зафіксовано випадків побічних ефектів ВМК в оптимальних дозах для матері, плода та дитини. Водночас авторам огляду не вдалося оцінити низку наперед визначених клінічно важливих результатів через недостатню або недоступну інформацію.

Висновки. Отримані результати свідчать про позитивний профілактичний вплив ВМК з фолієвою кислотою, вітаміном D, залізом, йодом, цинком, вітаміном А та ω-3 поліненасиченими жирними кислотами на деякі результати вагітності (вроджені аномалії плода, анемія матері, мертвородження, малий гестаційний вік плода та передчасні пологи). Не було виявлено ані користі, ані шкоди ВМК за результатами перинатальної та неонатальної смертності. Ці висновки можуть слугувати певною основою для заміни однокомпонентних добавок на збалансовані ВМК для вагітних, які проживають в Україні.

Ключові слова: вітамінно-мінеральний комплекс, фолієва кислота, метафолін, вітамін D, препарати заліза, препарати йоду, вагітність, вроджені аномалії плода, анемія матері, передчасні пологи, преєклампсія, Елевіт.

СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕСТАЦИОННОЙ И ФЕТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Обзор литературы

Д.Г. Коньков, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, г. Винница

В.В. Клывак, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, г. Винница

О.А. Таран, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, г. Винница

О.Б. Ластовецкая, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, г. Винница

Цель работы: оценить профилактический клинический эффект пероральных витаминно-минеральных комплексов (ВМК) на перинатальный и неонатальный результаты.

Материалы и методы. Авторы обзора осуществляли поиск в библиотеке Cochrane, на платформе ВОЗ, в клинических рекомендациях и справочной базе исследований Medline. Все потенциальные рандомизированные контролируемые испытания, которые оценивали назначение ВМК с фолиевой кислотой, витамином D, железом, йодом, витамином А, ω-3 полиненасыщенными жирными кислотами, цинком, кальцием, витаминами Е и С во время беременности и последствия по результатам беременности были приемлемыми, независимо от языка и статуса публикации. Информация об исследованиях, которые были опубликованы как тезисы, также была учтена.

Результаты. Использование ВМК уменьшало частоту вродженных аномалий плода и анемии матери. Авторы не обнаружили данных о влиянии на частоту перинатальной и неонатальной смертности. Назначение ВМК также уменьшало количество случаев мертворождения, предупреждало гестационный диабет, случаи малого гестационного возраста плода и задержки внутриутробного развития. Авторы наблюдали незначительную или недостовірну різницю в отношении других перинатальных и неонатальных последствий: преєклампсія, материнська смертність, викидень, аутизм, опухоль спинного мозгу у ребенка. Использование ВМК, вероятно, уменьшало количество случаев очень ранних преждевременных родов, хотя не было обнаружено разницы по количеству индукции родов при перенесенной беременности и не определено влияние на частоту кесарева сечения. Авторы обзора не нашли никакой информации, которая подтвердила бы информацию о случаях макросомии после использования ВМК. Не было зафиксировано случаев побочных эффектов ВМК в оптимальных дозах для матери, плода и ребенка. Вместе с тем авторам обзора не удалось оценить ряд клинически важных результатов из-за недостаточной или недоступной информации.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о положительном профилактическом воздействии ВМК с фолієвою кислотою, вітаміном D, залізом, йодом, цинком, вітаміном А та ω-3 поліненасиченими жирними кислотами на исходы беременности (вроджені аномалії плода, анемія матері, мертвородження, малий гестаційний вік плода та преждевременные роды). Не было выявлено ни пользы, ни вреда от витаминно-минеральных добавок по результатам перинатальной и неонатальной смертности. Эти выводы могут служить определенной основой для замены однокомпонентных добавок на сбалансированные ВМК для беременных, проживающих в Украине.

Ключевые слова: витаминно-минеральный комплекс, фолієва кислота, метафолін, вітамін D, препарати заліза, препарати йоду, беременность, вроджені аномалії плода, анемія матері, преждевременные роды, преєклампсія, Элевіт.

THE MODERN CLINICAL FEATURES OF EFFECTIVE PREVENTION OF GESTATIONAL AND FETAL PATHOLOGY

Literature review

D.G. Konkov, MD, professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

V.V. Klivak, PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

O.A. Taran, MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

O.B. Lastovetska, graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Aim of the literature review: to evaluate the prophylactic clinical effect of oral vitamin and mineral supplementation (VMS) in pregnancy on perinatal and neonatal outcomes.

Materials and methods. Authors were searched Cochrane Review, WHO platform, clinical guidelines, and reference lists of retrieved studies on Medline. All prospective randomized controlled trials evaluating VMS with folic acid, vitamin D, iron, iodine, vitamin A, ω-3 long chain polyunsaturated fatty acids, zinc, calcium, vitamin E and C during pregnancy and its effects on pregnancy outcomes were eligible, irrespective of language or the publication status of trials. Trial reports that were published as abstracts were eligible.

Results. Complex using of VMS led to reduction in congenital fetal anomalies, maternal anemia. Authors did not find an important effect on results of perinatal and neonatal mortality. VMS in pregnancy probably led to slightly fewer stillbirths, prevent of gestational diabetes, a reduction in babies considered low birth weight, and slight led to a reduction in babies considered small gestational age. Authors were observed a little or no difference for other maternal, fetal and infant outcomes: preeclampsia, maternal mortality, miscarriage, autism, and spinal cord tumor for infant. VMS probably led to reduction in very early preterm births, although there was no difference identified in induction of labor for post-term pregnancies, and no impact on the rates of cesarean sections. Authors didn't find any information that VMS increases rates cases of macrosomia. There were no cases of side effects of VMS in optimal doses on mother, fetus and child. Authors were unable to assess a number of prespecified, clinically important outcomes due to insufficient or non-available data.

Conclusions. Authors findings suggest a positive preventive impact of VMS with folic acid, vitamin D, iron, iodine, zinc, vitamin A, ω-3 fatty acids on several birth outcomes (congenital fetal anomalies, maternal anemia, stillbirths, low birth weight, and preterm birth). No important benefits or harms of VMS were found for mortality outcomes (perinatal and neonatal mortality). These findings may provide some basis to guide the replacement of monocomponent supplements with complex VMS for pregnant women residing in Ukraine.

Keywords: vitamin and mineral supplementation, folic acid, metafolin, vitamin D, iron supplementation, iodine supplementation, pregnancy, congenital fetal anomalies, maternal anemia, preterm birth, preeclampsia.