

Клінічні переваги та безпека саплементациї комплексами мікронутрієнтів у преконцепційному періоді, під час вагітності та лактації: огляд*

Jue Liu¹; Konstantinos Mantantzis²; Ligaya Kaufmann²; Zigor Campos Goenaga³; Keiji Kuroda⁴; Hongbo Qi⁵; Gian Carlo Di Renzo⁶

1 Департамент медичного нормативно-правового регулювання з безпеки, якості та комплаєнсу, Bayer Healthcare Company Limited, м. Шанхай, Китай

2 Департамент медичного нормативно-правового регулювання з безпеки, якості та комплаєнсу, Bayer Consumer Care AG, м. Базель, Швейцарія

3 Медичний заклад високо-спеціалізованої допомоги, акушерсько-гінекологічний госпіталь, м. Мехіко, Мексика

4 Клініка Сугіяма Маруноуті, Центр репродуктивної медицини та ендоскопії, м. Токіо, Японія

5 Кафедра акушерства та гінекології, Перша афілійована лікарня медичного університету, м. Чунцин, Китай

6 Міжнародна європейська школа перинатальної, неонатальної та репродуктивної медицини, м. Флоренція, Італія

Резюме

Мета огляду. Оцінити клінічні переваги та безпеку застосування комплексної мікронутрієнтної саплементациї (КМС) у преконцепційному періоді, під час вагітності та лактації для матері й дитини.

Актуальність. Жодні настанови з ведення вагітності не містять конкретних рекомендацій щодо саплементациї мікронутрієнтами, окрім фолієвої кислоти та заліза, а також щодо продовження прийому вітамінно-мінеральних комплексів (ВМК) після першого триместру. Мікронутрієнти мають важливе значення під час вагітності для забезпечення здорового росту і розвитку плода та здоров'я матері. Тому під час гестації та лактації рекомендоване підвищене споживання багатьох мікронутрієнтів. Elevit (Bayer) є найбільш вивченою лінійкою засобів комплексної мікронутрієнтної саплементациї в пренатальному періоді. Це підтверджується публікаціями про дослідження, які проводилися протягом 30 років. ВМК Elevit застосовували мільйони жінок упродовж 40 років у всьому світі. Проте ці дані досі не було узагальнено.

Методи. Здійснено пошук літератури для виявлення опублікованих досліджень щодо застосування ВМК на будь-якому терміні вагітності.

Результати. Дані 30 досліджень свідчать, що прийом ВМК приводить до покращення показників репродуктивного здоров'я у преконцепційному періоді і значного зниження частоти дефектів нервової трубки та вроджених аномалій плода на ранніх термінах вагітності, порівняно із прийомом лише фолієвої кислоти. Також показано, що застосування ВМК асоціюється зі зниженням частоти ускладнень вагітності у II і III триместрах — викиднів, прееклампсії, анемії, передчасних пологів, плацентарної дисфункції — та з підвищенням рівня докозагексаєнової кислоти у крові. КМС приводить до покращення якості грудного молока та зменшення частоти післяпологової депресії. Застосування ВМК з 800 мкг фолієвої кислоти є більш ефективним, ніж її окремий прийом у дозі 400 мкг. У немовлят була зареєстрована незначна кількість небажаних явищ, майже всі вони не були пов'язаними з КМС. В одній із когорт периконцепційна КМС асоціювалася з вищою частотою середнього отиту та atopічного дерматиту у дітей порівняно з групою плацебо; однак ці результати можуть частково пояснюватися множинним тестуванням гіпотез у багатовимірних даних та відмінностями у методології збору сімейного анамнезу.

Висновок. Поліпшення мікронутрієнтного статусу за допомогою ВМК у жінок, які планують зачаття, вагітних або жінок, що годують грудьми, може чинити сприятливий вплив на фертильність, якість ембріонального середовища, розвиток мозку й нервової системи ембріона, а також на ріст, розвиток і довгострокові показники здоров'я дитини.

Ключові слова: несприятливі результати вагітності, вроджені аномалії розвитку, прийом комплексу мікронутрієнтів, преконцепційний період, вагітність.

* Опубліковано вперше видавництвом Оксфордського університету від імені Міжнародного інституту природничих наук, 2025 (<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaf079>).

З тексту перекладу вилучено дані, що мають походження з країни-агресора.

Додаткові матеріали доступні на сайті Nutrition Reviews онлайн (<https://academic.oup.com/nutritionreviews/advance-article/doi/10.1093/nutrit/nuaf079/8199186>).



Вступ

Перші 1000 днів життя: визначальна роль повноцінного харчування

Існують вагомі докази того, що ранній період життя — концептуалізований як «перші 1000 днів життя» (включно з прекоцепційним періодом, фетальним етапом і першими двома роками життя) — впливає на траєкторії здоров'я в подальшому [1–3]. Харчовий (нутритивний) статус вагітної чинить значний вплив на розвиток плода та здоров'я дитини протягом перших 1000 днів, а оптимізація раціону є базовим кроком до здорової гестації [4, 5].

Епігенетика під час вагітності відіграє життєво важливу роль. Коли плід переживає критичний період пластичного розвитку, його неоптимальне забезпечення нутрієнтами протягом цього періоду може викликати епігенетичні зміни, зокрема в процесах метилювання ДНК. Моделі метилювання ДНК є фундаментальною складовою програми ембріонального розвитку й необхідні, зокрема, для регуляції генів та нормального когнітивного функціонування. Однак за відсутності належної регуляції метилювання ДНК може статися несприятливе перепрограмування фенотипу індивіда, що позначиться на його майбутньому здоров'ї [6–8]. Мікронутрієнти є критично важливими для репродуктивного здоров'я: вони необхідні на кожному етапі — у прекоцепційному періоді, під час вагітності та лактації [9, 10] (рис.). Міжнародні настанови встановлюють вищі добові норми споживання мікронутрієнтів під час вагітності та лактації, щоб покрити підвищені потреби організму, зумовлені розвитком плаценти й плода [11–15].

В прекоцепційному періоді для поділу клітин, стабільності їхніх мембран, синтезу ДНК, антиоксидантного захисту, а також забезпечення якості та нормального дозрівання ооцитів необхідні адекватне харчування й достатнє споживання мікронутрієнтів, таких як фолати, вітамін D, сполуки заліза, цинку і міді, які асоціюються з підвищенням рівня фертильності і потенціалу для імплантації [16–21]. Після успішного зачаття нормальний розвиток ембріона та плода повністю залежить від отримання поживних речовин з організму

матері, тому її харчування має першорядне значення. Мікронутрієнти, зокрема фолати та інші вітаміни групи B (B_2 , B_6 , B_{12}), відіграють важливе значення в процесі закриття нервової трубки, яке зазвичай відбувається протягом 4 тижнів після настання вагітності. Якщо в цей час відбувається її неповне закриття, існує ризик розвитку дефектів нервової трубки (ДНТ) [22], які можуть стати причиною такої серйозної патології, як *spina bifida* та аненцефалія. Було продемонстровано дозозалежний зв'язок між рівнем фолієвої кислоти в еритроцитах на ранніх термінах вагітності та ризиком розвитку ДНТ плода [23]. Недостатність фолієвої кислоти також призводить до появи високого рівня гомоцистеїну — амінокислоти, що виробляється при розпаді білків та є фактором ризику несприятливих наслідків вагітності, включаючи ДНТ плода, невиношування (найпоширеніше ускладнення на ранніх термінах), прееклампсію, передчасні пологи та затримку росту плода [16, 24, 25]. Ризик цих та інших несприятливих наслідків вагітності також може зростати через анемію, яка виникає за недостатності фолатів й вітамінів B_2 та B_{12} , і залізодефіцитну анемію (ЗДА), що може розвинути за виснаження запасів заліза [26]. Причиною невиношування в першому триместрі може бути окислювальний стрес в плаценті, спричинений дисбалансом між оксидантами та антиоксидантами, такими як вітаміни A, C та E [27].

Мікронутрієнти також необхідні для підтримки росту дитини під час грудного вигодовування [28]. Адекватна присутність критичних нутрієнтів в грудному молоці необхідна для розвитку мозку та формування когнітивних функцій, росту кісток, розвитку імунної системи та підтримки загального здоров'я дитини. Недостатнє споживання мікронутрієнтів може призвести, наприклад, до сліпоти (дефіцит вітаміну A), рахіту (дефіцит вітаміну D), анемії (дефіцит заліза), кровотечі з ясен і цинги (дефіцит вітаміну C), а також судом, депресії та неврологічних розладів (дефіцит різних вітамінів групи B) [29–31]. Мікронутрієнти відіграють ключову роль у багатьох нейронних функціях і регулюють когнітивні процеси у немовляти, а також психологічний стан матері, в якій дефіцит окремих вітамінів і мінералів (зокрема вітамінів групи B, вітаміну D, цинку, заліза, омега-3 жирних кислот) може несприятливо

впливати на психологічний стан і призводити до розвитку післяпологової депресії [32].

Підвищений ризик дефіциту мікронутрієнтів у прекоцепційному і гестаційному періодах

Попри загальне усвідомлення важливості повноцінного харчування у прекоцепційному періоді і протягом вагітності, жінкам не завжди вдається повністю задовольнити потреби в поживних речовинах; до того ж їм може бути складно споживати рекомендовані добові рівні необхідних мікронутрієнтів, потреба в яких у цей час зростає [11, 12]. Наприклад, у 69 % жінок репродуктивного віку в глобальному вимірі (що еквівалентно 1,2 мільярда жінок) має місце недостатній рівень заліза, цинку та/або фолатів [33]. Крім того, багато з них можуть навіть не знати про свою вагітність, і не підготувалися до неї, що збільшує ризик дефіциту мікронутрієнтів. Цей прихований дефіцит може виникати без будь-яких ознак або симптомів у вагітної, але спричиняти довгострокові несприятливі наслідки для розвитку дитини [34–36]. Дефіцит мікроелементів частіше зустрічається в країнах, що розвиваються, з більш обмеженим доступом до певних харчових продуктів [34, 37]. Відсутність продовольчої безпеки та «продовольчі пустелі» є помітними глобальними проблемами охорони здоров'я [38].

Навіть за доступності відповідних харчових продуктів, недостатньому споживанню мікронутрієнтів жінками можуть сприяти багато різних факторів: низька обізнаність про здорову їжу, вибір раціону харчування (наприклад, веганська або вегетаріанська дієта), релігійні та культурні аспекти (наприклад, носіння довгого закритого одягу) або надмірне використання сонцезахисних засобів (що може призвести до недостатнього впливу сонця), а також наявні метаболічні порушення, зокрема ожиріння, діабет і синдром полікістозних яєчників [40, 41]. Таким чином, навіть в розвинених країнах, де повноцінне харчування є більш доступним, у жінок дітородного віку та вагітних рівні мікронутрієнтів часто не досягають рекомендованих значень [43, 44]. Ситуація погіршується через недостатню обізнаність жінок про важливість повноцінного харчування під час вагітності і неналежне дотри-



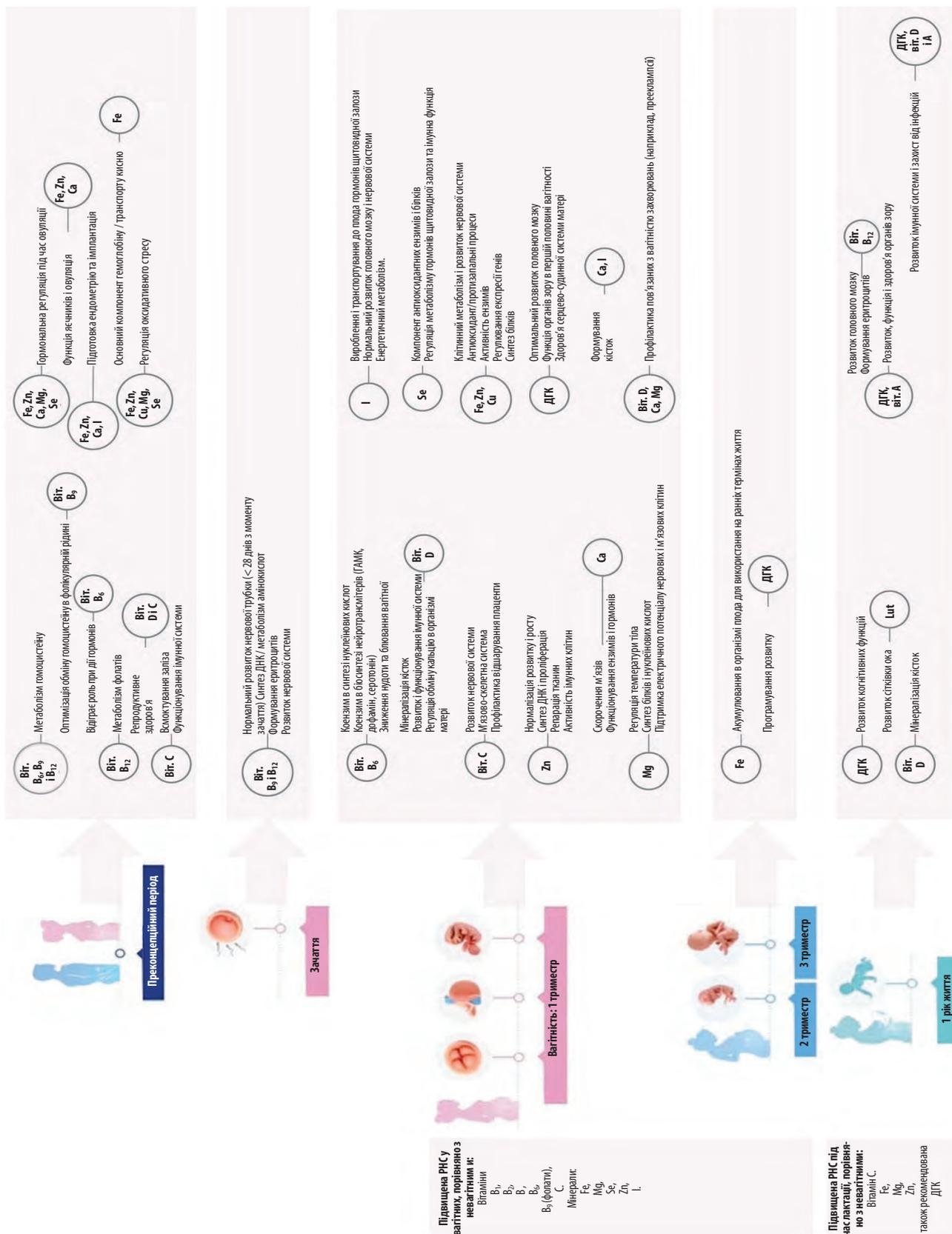


Рис. Ключова роль деяких мікронутрієнтів протягом прекоцепційного періоду, під час усього періоду вагітності та лактації

Скорочення: ДГК — докозагексаєнова кислота; Lut — лутеїн; РНС — рекомендована норма споживання; віт. — вітамін; ГАМК — гамма-аміномасляна кислота



мання відповідних раціонів в період гестації [45]. Вагітні зазвичай зацікавлені у спільному з клініцистами обговоренні питань харчування під час рутинних візитів у антенатальному періоді [46], а використання простого нутриційного чек-листа може допомогти виявляти жінок із субоптимальною якістю раціону на ранніх термінах вагітності [47].

Прийом вітамінно-мінеральних комплексів слід продовжувати протягом усього періоду вагітності та лактації

На додаток до дієтичних рекомендацій, настанови з ведення прекоцепційного періоду зазвичай рекомендують збільшити споживання фолієвої кислоти і продовжити його до кінця першого триместру вагітності — проста міра, яка доведено мінімізує ризик ДНТ плода [48]. Найчастіше фолієву кислоту приймають у дозі щонайменше 400 мкг у вигляді щоденної добавки, щоб покрити периконцепційні потреби. У 69 країнах є обов'язковим збагачення продуктів (наприклад, борошна) фолієвою кислотою, тоді як в 47 (наприклад, у Китаї) цей захід є необов'язковим. В популяціях, де збагачення продуктів фолієвою кислотою є обов'язковим, середні рівні фолату в плазмі є найвищими, а частота ДНТ плода — найнижчою [49]. Крім того, було рекомендовано вживати фолієву кислоту при прийомі оральних контрацептивів для профілактики вроджених дефектів плода, якщо жінка завагітніє відразу після припинення прийому протизаплідних таблеток [50]. Слід зазначити, що приблизно через 8 тижнів після закінчення прийому фолієвої кислоти концентрація фолатів у еритроцитах знижується до рівнів, які більше не захищають від ризику ДНТ плода (< 906 нмоль/л [23]) [51].

Чинні настанови з ведення периконцепційного періоду містять декілька прогалін. Режим харчування та важливість мікроелементів майже не згадуються в настановах з лікування безпліддя, у тому числі при застосуванні методів запліднення *in vitro* (IVF). У більшості настанов (наприклад, ВООЗ [14]) для вагітних зазвичай рекомендується прийом 400 мкг фолієвої кислоти і тільки до кінця першого триместру. Лише деякі країни, такі як Китай, США та Канада, рекомендують прийом 400–800/1000 мкг фолієвої кислоти та декількох супутніх мікронутрієнтів до кінця першого триместру

вагітності (Китай, США) або до моменту настання вагітності, а потім протягом усього періоду гестації (Канада) [22, 52]. Насправді настанови з прекоцепційної саплементції мікронутрієнтами, відмінними від фолієвої кислоти, заліза, вітаміну А та йоду, трапляються нечасто; водночас Міжнародна федерація гінекологів та акушерів (FIGO) зазначає, що користь від прийому вітамінно-мінерального комплексу (ВМК) перевищує ту, яку спостерігають при застосуванні лише фолієвої кислоти та заліза, з огляду на результати пологів і перебігу вагітності [15]. Майже у кожній настанові відсутні рекомендації щодо продовження прийому ВМК після завершення першого триместру — попри те, що потреби в окремих мікронутрієнтах, зокрема залізі та кальції, зростають у другому триместрі, а рівні більшості мікронутрієнтів під час вагітності знижуються за відсутності додаткового надходження до організму вагітної.

Існує раціональне обґрунтування прийому жінками ВМК впродовж усієї вагітності, а не лише до зачаття та в першому триместрі [53]. Як зазначено в різних настановах з рекомендаціями стосовно раціону харчування [11, 12, 54], під час зачаття, вагітності та лактації багато мікронутрієнтів необхідні в більшій кількості. Достатній рівень мікронутрієнтів не тільки підтримує фертильність [55] та знижує ризик ДНТ плода й інших вроджених вад розвитку (ВВР) на ранніх термінах вагітності [56], а й допомагає знизити деякі пов'язані з вагітністю несприятливі наслідки, такі як анемія, прееклампсія, викидень [57, 58], та покращити нутриційну якість грудного молока під час лактації [13]. Материнський мікронутрієнтний статус у прекоцепційному періоді, протягом вагітності та лактації слід розглядати як безперервний континуум, а не як послідовність окремих етапів потреби в мікронутрієнтах [59].

У більшості жінок спеціально адаптована до потреб вагітних комплексна мікронутрієнтна саплементція (КМС) є необхідною для забезпечення зростаючих потреб організму під час вагітності та підтримання репродуктивного здоров'я, що сприяє поліпшенню акушерських і материнських результатів. Вище згадувалось, що у багатьох жінок з країн із високим рівнем доходів спостерігаються субоптимальні рівні фолієвої

кислоти (незважаючи на інформування про підвищену потребу в її споживанні під час вагітності), вітамінів В₁₂ і D, кальцію, йоду, заліза та селену [43, 44]. Таким чином, щоб задовольнити підвищені потреби в мікронутрієнтах поза межами першого триместру, необхідно рекомендувати *продовжувати* щоденний прийом ВМК протягом усього періоду вагітності та лактації.

У цьому огляді представлено результати деяких досліджень ефективності прийому вітамінно-мінеральних комплексів, розроблених спеціально для застосування на всіх етапах вагітності, включно з прекоцепційним періодом, і які широко використовуються у світі вже понад 40 років (Elevit, Bayer; табл. 1). Засоби цієї лінійки КМС стали першими, клінічно випробуваними для профілактики первинних ДНТ плода, і рекомендованими для щоденного застосування на прекоцепційному етапі, а також протягом усього періоду гестації і лактації з метою оптимізації результатів вагітності та мінімізації ризику її несприятливих наслідків. Наскільки відомо, цей огляд є першим, що консолідує результати цих досліджень, аби надати критичний огляд причин, чому щоденна саплементція комплексом мікронутрієнтів — від перших думок про планування вагітності й аж до грудного вигодовування — є необхідною для оптимізації показників репродуктивного здоров'я, а також здоров'я матері та дитини. Виходячи з наявних доказів, важливо з'ясувати, чи пов'язані з клінічними перевагами: 1) прийом ВМК порівняно з його відсутністю, а також порівняно з прийомом лише фолієвої кислоти чи лише заліза; 2) продовження прийому ВМК у другому й третьому триместрах та надалі — під час лактації.

Методи

Здійснено пошук літератури (PubMed та списки з посилань в опублікованих джерелах), що містить інформацію про дослідження з використанням ВМК (Elevit, Bayer) у будь-якому терміні вагітності. Розглядали лише засоби цієї лінійки, оскільки вони використовуються в клінічній практиці в усьому світі вже понад чотири десятиліття. До складу зазначених ВМК входить фолієва кислота (400–800 мкг), вітаміни В₆ та В₁₂, а також додаткові мікронутрієнти (табл. 1), прийом яких є життєво важливим на



Таблиця 1. Огляд вітамінів та мінералів у складі вітамінно-мінеральних комплексів лінійки Елевіт

Вітаміни ^а	Кількість	Мінерали ^а	Кількість	Інше ^б	Кількість
A ^с , мкг	від 770 (EP) до 2200	Кальцій, мг	120–125	ДГК, мг	200
B ₁ (тіамін), мг	1,3–1,6	Мідь, мг	0,9–1,0	ЕПК, мг	80
B ₂ (рибофлавін), мг	1,4–1,8	Йод ^б , мкг	150–225	Лютеїн, мкг	250
B ₃ (ніацин), мг	12–19	Залізо, мг	9–60		
B ₅ (пантотенова кислота), мг	5–10	Магній, мг	57–100		
B ₆ (піридоксин), мг	1,4–2,6	Марганець, мг	1–2		
B ₇ (біотин), мкг	30–200	Фосфор, мг	125		
B ₉ (фолієва кислота) ^д , мкг	400–800	Селен ^б , мкг	50–60		
B ₁₂ (кобаламін), мкг	2,6–4,0	Цинк, мг	7,5–11		
C, мг	60–100				
D ₃ , мкг	5–12,5				
E ^е , мг	6,5–15				

Скорочення: ДГК — докозагексаєнова кислота; ЕПК — ейкозапентаєнова кислота; EP — еквіваленти ретинолу

^а Специфічний склад з дотриманням місцевих настанов та правил у кожній країні

^б Входить лише до деяких рецептур

^с Використовувались різні форми вітаміну А (наприклад, бета-каротин), залежно від складу препарату та географії

^д Частково у формі L-5-метилтетрагідрофолату-кальцію (L-5-MTHF-Ca) в деяких дослідженнях (NB! 225 мкг L-5-MTHF-Ca відповідає 200 мкг фолієвої кислоти)

^е альфа-токоферол

всіх етапах вагітності [9, 10] (рис.). Мета-аналізи досліджень, в яких вивчали ефективність прийому фолієвої кислоти переважно у дозі 400 мкг, чітко продемонстрували потребу в цьому вітаміні у прекоцепційному періоді та на ранніх термінах вагітності [60, 61]. Небагато досліджень оцінювали дозу 800 мкг фолієвої кислоти і важливо розвіяти будь-які потенційні занепокоєння щодо застосування таких доз на всіх етапах вагітності. Також існує потреба аналізу даних, які виходять поза межі застосування фолієвої кислоти, — зокрема щодо клінічної ефективності та безпечності саплементатії комплексом мікронутрієнтів протягом усєї вагітності. Elevation стала першою лінійкою ВМК, яку оцінили в плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), що продемонстрували їх ефективність у зниженні ризику ВВР. У декількох клінічних дослідженнях також спеціально вивчали інші, окрім мінімізації ризику ДНТ плода, переваги цих ВМК зокрема для зниження частоти ранкової нудоти вагітних, анемії, прееклампсії, плацентарної недостатності, викидня та передчасних пологів, що описано нижче.

Через значну гетерогенність досліджень за дизайном, популяціями пацієнтів, групами порівняння та кінцевими точками застосувати методи синтезу чи провести мета-аналіз було неможливо. Тому надано описовий огляд наявних

досліджень, з представленням даних за етапами вагітності та групами учасниць. Мета — стисло окреслити потенційні переваги щоденної саплементатії комплексом мікронутрієнтів до, під час і після завершення вагітності (зокрема під час лактації).

Обговорення

Характеристика ідентифікованих досліджень

Виявлено тридцять досліджень (у 8 з яких повідомлялось про аналіз старіших досліджень, включених до цього огляду), що стосувалися жінок, які приймали ВМК, або їхніх дітей (табл. 2): Угорщина (n = 6, опубліковані у 1992–2004 рр. на основі тієї самої популяції); Китай (n = 5; 2013–2020); Німеччина (n = 5; 2009–2020); Італія (n = 3; 2013–2020); Японія (n = 2; 2021–2023); Туреччина (n = 2, на основі тієї самої популяції; 2010–2011); Австралія та Нова Зеландія (n = 1; 2016). (n = 6 мали походження з країни-агресора, дані про них вилучено при перекладі, прим. ред.). У чотирьох дослідженнях брали участь здорові невагітні жінки (всі оригінальні РКД), у 5 — жінки, які планують вагітність (1 оригінальне РКД), у 5 — жінки, що брали участь у програмах IVF (2 оригінальні РКД), у 14 — жінки на різних термінах вагітності (2 оригінальні РКД) та у 2 — жінки у післяпологовому періоді (два оригінальні РКД). Загалом,

застосування ВМК було вивчено у 19 864 жінок. На час проведення досліджень збагачення харчових продуктів фолієвою кислотою не було обов'язковим в жодній країні, за винятком Австралії.

Всі представлені результати були статистично значущими (P < 0,05), що вказує на поліпшення показників після застосування ВМК порівняно з контролем або вихідним рівнем.

Вплив саплементатії комплексом мікронутрієнтів

Прекоцепційний період. Для настання вагітності важливе значення має здорове репродуктивне середовище, його забезпечує збалансоване надходження мікронутрієнтів. Наприклад, метаболізм гомоцистеїну важливий для синтезу білків і зниження запалення в організмі; цей процес залежить від фолатів і вітамінів B₆ та B₁₂. При зниженні прийому цих вітамінів рівень гомоцистеїну зростає [62]. Навіть незначна гіпергомоцистеїнемія завдає шкоди репродуктивному здоров'ю, що проявляється у сповільненні поділу клітин під час оогенезу або фолікулогенезу; продукуванні запальних цитокінів; змінах в метаболізмі оксиду азоту, які можуть вплинути на продукцію ооцитів та їх запліднення; окислювальному стресі; загибелі клітин та порушенні реакцій метилювання, що може знизити кількість здорових ооцитів [16]. У прекоцепційному періоді життєво важливо, щоб рівні фолатів у еритроцитах досягали порогового значення, необхідного для їх протективної дії у попередженні розвитку ДНТ плода (> 906 нмоль/л) [23]. Синтез нуклеотидів та реплікація ДНК і РНК залежать від фолатів — їх низький рівень може призвести до неповного закриття нервової трубки і подальшого розвитку дефектів мозку та хребта ембріона протягом першого місяця вагітності [22, 23]. Вітамін D також важливий: його імуномодулюючі функції можуть допомагати в регуляції запальних процесів, які негативно впливають на фертильність [17]; концентрації у сироватці крові ≥ 50 нмоль/л звичайно вважають достатніми у більшості людей [12]. Вітаміни та мінерали відіграють іншу важливу роль, таку як гормональна регуляція менструального циклу, забезпечення належної функції яєчників та овуляції, підтримання здорового стану ендометрію та його сприйнятливості до



Таблиця 2. Характеристики досліджень з оцінки ефективності саплементації комплексом мікронутрієнтів

Дослідження	Країна	Дизайн	Засіб порівняння	Число жінок / дітей		Тривалість
				КМД	Контроль	
Здорові невагітні жінки						
Brämswig et al. (2009) [63]	Німеччина	Подвійне сліпе ПБ-контрольоване РКД	ПБ	21	21	16 тиж.
Schaefer et al. (2016) [64]	Німеччина	Подвійне сліпе ПБ-контрольоване РКД	ПБ	20	20	16 тиж.
Pilz et al. (2017) [71]	Німеччина	Одноцентрове відкрите РКД	КМС (400 мкг фолієвої кислоти) з 200 МО вітаміну D ₃	101	100	8 тиж.
Obeid et al. (2018) [69]	Німеччина	Одноцентрове відкрите РКД (та сама популяція, що і в Pilz 2017)	КМС з 400 мкг фолієвої кислоти	101	100	8 тиж.
Прекоцепційний період та перший / другий триместр						
Жінки, що планують вагітність						
Dudás et al. (1995) [78] ^a	Угорщина	Субаналіз подвійного сліпого ПБ-контрольованого РКД	ПБ з мін. вмістом мікронутрієнтів (Cu 1 мг, Mn 1 мг, Zn 7,5 мг, віт. С 7,5 мг)	497	513	ПК до кінця 1Т (макс. 7 міс.)
Czeizel et al. (1996) [79] ^a	Угорщина	Субаналіз подвійного сліпого ПБ-контрольованого РКД	ПБ з мін. вмістом мікронутрієнтів (Cu 1 мг, Mn 1 мг, Zn 7,5 мг, віт. С 7,5 мг)	3953	3952	ПК до кінця 1Т (макс. 7 міс.)
Wang et al. (2017) [70]	Китай	Одноцентрове РКД	Тільки фолієва кислота (400 мкг)	21	17	12 тиж.
Kuroda et al. (2021) [66]	Японія	Серія випадків	—	205	—	До нормалізації рівнів фолатів та гомоцистеїну для мінімізації ризику ДНТ
Жінки, що проходять програми IVF						
Özkaya & Nazıroğlu (2010) [75]	Туреччина	ПБ-контрольоване РКД з підібраним за віком контролем	ПБ	26	43	45 д ПК
Özkaya et al. (2011) [72]	Туреччина	ПБ-контрольоване РКД з деяким підібраними за віком контролем (та сама популяція, що і в Özkaya 2010)	ПБ	26	43	45 д ПК
Sun et al. (2013) [74]	Китай	ПБ-контрольоване РКД	ПБ	30	25	60 д ПК
Luddi et al. (2016) [76]	Італія	Перехресне дослідження	Без добавок (1-й цикл)	18	—	3 міс. перед циклом IVF
Ogawa et al. (2023) [68]	Японія	Проспективне інтервенційне дослідження	Без добавок	26	30	12 тиж. (ПК)
Вагітні жінки						
Czeizel et al. (1992) [90] ^a	Угорщина	Перші 1000 вагітностей з подвійного сліпого ПБ-контрольованого РКД	ПБ з мін. вмістом мікронутрієнтів (Cu 1 мг, Mn 1 мг, Zn 7,5 мг, віт. С 7,5 мг)	500	500	ПК до кінця 1Т (макс. 7 міс.)
Czeizel (1994) [83] ^a	Угорщина	Фінальний сукупний аналіз даних подвійного сліпого ПБ-контрольованого РКД	ПБ з мін. вмістом мікронутрієнтів (Cu 1 мг, Mn 1 мг, Zn 7,5 мг, віт. С 7,5 мг)	2471	2391	ПК до кінця 1Т (макс. 7 міс.)
Czeizel (2004) [84] ^a	Угорщина	ДКД з пацієнтками подвійного сліпого ПБ-контрольованого РКД, з 14 тиж. вагітності	Без добавок	3056	3056	ПК до кінця 1Т (макс. 7 міс.)
Czeizel (2004) [85] ^a	Угорщина	Сукупний аналіз вищевказаних РКД та ДКД, а також результати НСССА (та сама популяція, що й в [83] та [84])	РКД + ДКД: потомство & НСССА: контроль без ВА	28 370	43 598	ПК та 1Т
Sun et al. (2013) [86]	Китай	Ретроспективний аналіз	Без добавок	2693	1502	3 міс. після д трансплантації
Vanderlelie et al. (2016) [100]	Австралія і Нова Зеландія	Проспективне поздовжнє когортне дослідження народжуваності	Без добавки або ФК (400 мкг)	719	1542	1Т
Lin et al. (2020) [101]	Китай	Ретроспективний аналіз	Тільки фолієва кислота (400 мкг)	9230	7342	1Т–3Т
Ou et al. (2020) [99]	Китай	Ретроспективний аналіз	Тільки фолієва кислота (400 мкг)	106	65	3-міс. ПК до кінця 1Т
Другий і третій триместр						
Massari et al. (2020) [110]	Італія	Відкрите РКД	Без добавок	65	76	13–15 тиж. до пологів
Післяпологовий період						
Paoletti et al. (2013) [119]	Італія	РКД	Ca (500 мг) + вітамін D ₃ (400 МО)	424	428	3–30 д після пологів
Schaefer et al. (2020) [113]	Німеччина	Подвійне сліпе ПБ-контрольоване РКД	ПБ	35	35	Від 4–6 тиж. після пологів протягом 12 тиж.
Загальна кількість жінок / дітей, включених до досліджень (не всі дослідження є унікальними)				53 311	65 662	

Скорочення: ВА — вроджені аномалії; ФК — фолієва кислота; НСССА — спостереження «випадок-контроль» за випадками вроджених аномалій в Угорщині; ПБ — плацебо; ПК — прекоцепційно; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; ДКД — двокогортне дослідження; віт. — вітамін; 1Т — перший триместр; 2Т — другий триместр; 3Т — третій триместр
^a Популяція РКД Czeizel, проведеного в Угорщині



імплантації, а також регулювання окислювального стресу за допомогою антиоксидантних процесів для запобігання пошкодженню клітинних структур [18, 19]. Функції яєчників і матки також залежать від адекватного транспорту кисню — процесу, в якому залізо, як незамінний компонент гемоглобіну, відіграє життєво важливу роль [18].

Підвищення рівня фолатів у еритроцитах до необхідного для профілактики ДНТ плода та зниження рівня гомоцистеїну у преконцепційному періоді. Проведене в Німеччині дослідження показало, що прийом ВМК здоровими жінками протягом 16 тижнів привів до значущого збільшення рівня фолатів у еритроцитах, порівняно з плацебо, що протягом 4 тижнів досяг протективних значень [63, 64]. Зростання було очевидно вищим серед жінок з нижчими вихідними рівнями фолатів на етапі включення [63]. Порівняно з групою плацебо у групі лікування зросли і рівні фолатів у плазмі, як і концентрації вітамінів B_6 [63, 64] та B_{12} [63]. Рівні вітаміну B_{12} в плазмі або зросли [63], або залишились на тому самому рівні (порівняно зі зниженням в групі плацебо) [64]. В обох дослідженнях в групах ВМК спостерігалось значне зниження загального рівня гомоцистеїну, порівняно з відсутністю змін або його збільшенням у групах плацебо [63, 64]. У жінок, які проходили лікування безпліддя в Японії і мали низький рівень фолатів у плазмі крові (< 7,0 нг/мл) та високий рівень гомоцистеїну (> 13,5 нмоль/л) на етапі включення, сироваткові рівні фолатів зросли до > 7,0 нг/мл у всіх учасниць. В жодній жінки не спостерігалась гіпергомоцистеїнемія після 4 тижнів прийому ВМК (незалежно від присутності вітаміну D) [66]. В іншому дослідженні жінок з безпліддям у Японії (цього разу з невдачею перенесення розморожених ембріонів у анамнезі) спостерігалось значне зниження рівня гомоцистеїну після 12 тижнів прекоцепційного застосування ВМК, порівняно з аналогічною групою жінок, що не приймали ВМК [68].

В інших дослідженнях вивчали, чи можуть вищі дози фолієвої кислоти — наприклад, 800 мкг замість звичайних 400 мкг, — забезпечити додаткові переваги, що краще захищали б від ризику ДНТ плода та інших ВВР. Серед здорових жінок Німеччини, у більшості з яких рівень фолієвої кислоти в ери-

троцитах на етапі включення становив < 906 нмоль/л, застосування ВМК із вмістом 800 мкг фолієвої кислоти привело до значного підвищення її рівнів через 4 та 8 тижнів, порівняно з жінками, що приймали 400 мкг фолієвої кислоти [69]. Окрім того, значно більше жінок групи вищої дози (84 %), досягли захисних рівнів фолієвої кислоти після 8 тижнів застосування ВМК, порівняно з жінками, які приймали нижчу дозу (55 %). В групі нижчої дози рівні фолатів у еритроцитах також зросли порівняно з вихідним значенням, але через 4 тижні вони все ще переважно не досягали 906 нмоль/л. У китайському дослідженні жінок з низьким рівнем фолієвої кислоти в сироватці крові (близько 7 нг/мл) на етапі включення, які планували настання вагітності, більше учасниць досягли цільових рівнів фолатів у еритроцитах через 4 тижні в групі прийому 800 мкг фолієвої кислоти (95,2 %), порівняно з групою 400 мкг (58,8 %) [70]. Крім того, у групі вищої дози відзначено достовірне підвищення рівня вітаміну B_{12} (порівняно з відсутністю значущих змін при нижчій дозі), що супроводжувалося значно більшим зниженням гомоцистеїну від 2-го тижня і до завершення дослідження на 8-му тижні. Ці два випробування показують, що більше 40 % жінок при прийомі лише 400 мкг фолієвої кислоти навряд чи протягом 4–8 тижнів досягнуть рівня фолатів у еритроцитах, який захищатиме від ризику ДНТ плода. Це спостереження важливе, оскільки більшість жінок не знають про свою вагітність щонайменше до 4 тижнів; отже, здатність швидше досягти захисних рівнів фолатів в еритроцитах є критичною для зниження ризику ДНТ плода.

Забезпечення підвищених потреб у мікронутрієнтах для підтримання репродуктивного здоров'я. Саплементация комплексом мікронутрієнтів також допомагає покрити додаткові потреби у прекоцепційному періоді. Наприклад, серед жінок репродуктивного віку є поширеним недостатнє споживання вітаміну D [43]. В дослідженні здорових жінок Німеччини було показано, що прийом ВМК підвищує рівень 25-гідроксивітаміну D [25(OH)D] до адекватних значень (≥ 50 нмоль/л) [71]. Значно вище медіанне зростання рівня спостерігалось через 4 та 8 тижнів застосування ВМК, що містить 800 МО вітаміну D_3 , проти 200 МО. У 70,4 % жінок, які приймали 200 МО вітаміну D_3 , через

8 тижнів його адекватні рівні все ще не були досягнуті.

У раціоні жінок програм IVF зазвичай спостерігається серйозний дефіцит мікронутрієнтів, таких як мідь, селен та цинк, а також більш високі рівні заліза [72] у фолікулярній рідині (ФР), що шкідливо для репродуктивної функції [73]. В Туреччині та Китаї було продемонстровано, що застосування ВМК чинило нормалізуючий вплив на показники мікроелементів в організмі жінок програм IVF, зі значним збільшенням рівнів міді, цинку [72, 74] та селену [72] у ФР при прийомі добавок за 45 [72] або 60 [74] днів до зачаття, порівняно з плацебо. Також спостерігалось відповідне підвищення рівнів міді, цинку [72, 74], селену [72] та марганцю [74] в сироватці крові, а також значне зниження рівня заліза у ФР [72, 74].

Зменшення оксидативного ушкодження. Підвищену пероксидацію ліпідів і знижені рівні антиоксидантів зафіксовано у жінок, які проходили програму IVF у Туреччині, порівняно зі здоровими жінками контрольної групи [75]. Застосування ВМК протягом 45 днів до зачаття жінками групи IVF асоціювалося зі значним збільшенням рівня вітамінів A і C та ферменту пероксидази антиоксиданту глутатіону (ГТ) у ФР, а також значним збільшенням рівнів вітамінів C та E та ГТ в сироватці крові [75]. Також спостерігалось суттєве зниження рівня перекисного окислення ліпідів у ФР та сироватці крові. В групі пацієнток з Італії при застосуванні ВМК протягом 3 місяців до початку другого циклу IVF загальна антиоксидантна здатність у ФР та сироватці значно збільшилась, порівняно з відсутністю лікування в першому циклі IVF [76]. Це привело до підвищення захисту ФР та білків сироватки від окислювального ушкодження. Було зроблено висновок, що розпочате за 3 місяці до початку циклу IVF застосування ВМК чинило протективну дію на фолікулярне мікрооточення від окислювального стресу [76], що могло поліпшити шанси жінки на настання вагітності [77].

Підвищення рівня фертильності. Поліпшення репродуктивної функції завдяки прийому ВМК у прекоцепційному періоді, імовірно через механізми, окреслені вище, може сприяти підвищенню рівня фертильності. Нещодавно проведений в Японії аналіз жінок з безпліддям



і неефективністю застосування програм IVF або інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда в анамнезі виявив значущий зворотний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та 25(OH)D в сироватці крові, а також кореляцію між високим рівнем гомоцистеїну та нижчими показниками фертильності [68]. Тож, можна зробити висновок, що застосування ВМК і його нормалізуючий вплив на рівень мікронутрієнтів знижує рівень гомоцистеїну [63, 64, 66, 70] й підвищує рівень 25(OH)D [71], що сприятливо впливає на рівень фертильності.

Незважаючи на рідкісність оціночних даних у дослідженнях, застосування жінками Угорщини ВМК упродовж пре-концепційного періоду, привело до більш регулярних менструальних циклів у здорових, добре забезпечених нутритивно жінок, які намагалися завагітніти, порівняно з плацебо; переважно це були жінки з нерегулярними циклами [78]. У тій самій популяції спостерігались значно вищі показники частоти настання вагітності, порівняно з плацебо, що відповідає збільшенню фертильності на 5 % [79]. Прийом ВМК також асоціювався зі скороченням часового періоду і зниженням кількості менструальних циклів до моменту зачаття, порівняно з плацебо. Зроблено висновок, що механізм підвищення рівня фертильності пов'язаний зі встановленням регулярних менструальних циклів внаслідок поліпшення гормонального статусу [79]. У жінок Італії, які застосовували ВМК протягом 3 місяців перед циклом IVF, значно знизилася частка ооцитів низької якості, а частота настання вагітності була значно вищою порівняно з жінками, які не отримували лікування [76].

Перший і другий триместри вагітності. Важливо продовжувати прийом фолієвої кислоти протягом першого триместру вагітності, щоб підтримувати рівень фолатів у еритроцитах вище 906 нмоль/л і знизити ризик гіпергомоцистеїнемії, яка під час вагітності через механізм ендотеліальної дисфункції може призвести до відшарування плаценти, затримки росту плода, прееклампсії та звичного викидня [24]. Вочевидь, що підвищене споживання інших мікронутрієнтів, рекомендоване під час вагітності (а саме: вітамінів B_1 , B_2 , B_3 , B_6 , B_{12} і С, а також заліза, магнію, селену, цинку та йоду [11, 12, 80–82]), можна повністю забезпечити лише за допомогою добавки, що містить

комплекс мікронутрієнтів на додачу до фолієвої кислоти — адже, наприклад, харчове споживання фолатів; вітамінів B_2 , B_6 , B_{12} і D; а також кальцію, заліза та йоду у вагітних виявляють недостатнім у різному ступені [43].

Зниження ризику ДНТ плода та інших ВВР. Результати досліджень за участю тисяч вагітних жінок в Угорщині підтвердили захисний ефект фолієвої кислоти щодо ризику ДНТ плода та інших ВВР. В оригінальному РКД вітамінно-мінеральний комплекс порівнювали з плацебо, що містило мікроелементи (мідь, марганець, цинк) і вітамін С; в обох групах препарати приймали починаючи з пре-концепційного періоду до завершення першого триместру. У підсумковому сукупному аналізі у групі ВМК випадків ДНТ плода не зафіксовано, тоді як у групі плацебо таких випадків було шість, ця різниця була статистично значущою [83]. Крім того, частота вад розвитку в групі ВМК була значно нижчою, порівняно з групою плацебо, навіть після виключення з результатів останньої цих 6 випадків ДНТ плода. Зниження частоти ВВР переважно відбувалося за рахунок вад серцево-судинної і сечовидільної систем та гіпертрофічного пілоростенозу. Отримано висновок, що захисний ефект проти вад розвитку може бути пов'язаний з прийомом фолієвої кислоти та інших вітамінів [83]. У більш пізньому 2-когортному дослідженні для подальшої оцінки впливу КМС на зниження ризику ДНТ плода та інших ВВР, результати жінок на 14 тижні вагітності з угорського РКД були співставлені з контрольною групою вагітних, які не приймали жодних добавок з мікроелементами [84]. Було помічено, що ризик ДНТ плода був значно нижчим у групі ВМК, порівняно з контролем, без підвищеного ризику для жінок із сімейним анамнезом ДНТ плода. Застосування ВМК приводило до значного зниження ризику серцево-судинних вад (головним чином через меншу кількість дефектів міжшлуночкової перегородки в групі ВМК) та стенозу / атрезії сечоводів у новонароджених. Ці результати підтвердили протективну дію КМС проти розвитку ДНТ плода, що дозволило рекомендувати її застосування для первинної профілактики деяких основних структурних дефектів, навіть у жінок з високим ризиком їх виникнення у нащадків [84]. Результати жінок угорського РКД [83] і 2-когортного дослідження [84] в подальшому по-

рівнювали з наслідками для потомства, включеними до Угорського обсерваційного дослідження вроджених аномалій «випадок-контроль» (HCCSCA) [85]. У інтервенційних дослідженнях [83, 84] застосування ВМК значно знижувало ризик виникнення ДНТ плода (відношення шансів — ВШ 0,08), обструктивних вад розвитку сечовивідної (ВШ 0,19) та серцево-судинної (ВШ 0,57) систем, а також вродженого пілоростенозу (ВШ 0,20). На основі цих результатів зроблено висновок, що за допомогою прийому ВМК вдалося запобігти появі 92 % ДНТ плода [85]. Результати дослідження HCCSCA продемонстрували, що прийом тільки фолієвої кислоти також запобігав розвитку ДНТ плода (перший місяць: ВШ 0,68), розщепленню піднебіння (перший місяць: ВШ 0,50), вад розвитку серцево-судинної системи (другий місяць: ВШ 0,75), ректальної / анальної атрезії / стенозу (другий місяць: ВШ 0,39) та інших вад (гіпоспадія, полі- / синдактилія, а також множинні вади розвитку, особливо при прийомі протягом першого місяця). Було встановлено, що для зниження ризику ДНТ плода та інших вад більш ефективним є застосування ВМК, аніж однієї фолієвої кислоти. Таким чином, щоденний прийом ВМК з 400–800 мкг фолієвої кислоти рекомендовано жінкам, які притримуються принципів здорового харчування та способу життя для зниження ризику ДНТ плода та деяких інших ВВР [85].

Пізніше китайське дослідження жінок, які завагітніли після IVF, показало, що у групі застосування ВМК протягом 3 місяців з дня ембріопереносу не було випадків розвитку ДНТ плода, порівняно з 6 випадками у групі жінок, які не приймали жодних добавок [86].

Зниження ризику несприятливих наслідків вагітності. Ранкова нудота та блювання є поширеним явищем на ранніх термінах вагітності [88], причому багато жінок у спробі полегшити свій стан часто використовують нетрадиційні засоби. Сприяти виникненню ранкової нудоти може недостатній рівень мікроелементів, зокрема вітаміну B_6 [89]. Попередній аналіз жінок з угорського РКД виявив, що застосування ВМК з моменту зачаття значно знижує частоту випадків запаморочення, нудоти та блювання як на ранніх термінах вагітності, так і наприкінці першого триместру порівняно з плацебо із низьким вмістом мікроелемен-



тів [90]. Цей ефект, ймовірно, пов'язаний із впливом комбінації мікроелементів, що оптимізує статус харчування та метаболізм майбутніх матерів.

Перебіг вагітності також може ускладнитись більш серйозними проблемами, такими як ризик викидня та передчасних пологів (8–24 % [91] та 10 % всіх вагітностей [92] відповідно), прееклампсія, анемія та плацентарна дисфункція. На збільшення цих ризиків може впливати багато факторів. Наприклад, гіпергомоцистеїнемія (метаболічний наслідок недостатності фолатів) підвищує ризик ускладнень, пов'язаних з функцією плаценти, і асоціюється з повторним викиднем, передчасними пологами та прееклампсією [24]. Гіпертензивні розлади вагітності є однією з основних причин материнської смертності у всьому світі (після кровотеч [93]), ці проблеми потребують вирішення. Причини прееклампсії, яка має складну патофізіологію, є багатофакторними, але ризик її розвитку може посилюватись дефіцитом деяких нутрієнтів, таких як вітаміни D, C та E, а також мінерали кальцій, залізо та цинк [94, 95]. Дисбаланс між оксидантами та антиоксидантами і зумовлений ним оксидативний стрес у плаценті також є значним фактором ризику, що сприяє невиношуванню в першому триместрі [27]. Цілком можливо, що прийом фолієвої кислоти або застосування ВМК надають потенціал для зниження ризику викидня або мертворождення [96, 97].

В Японії у жінок з поліморфізмом гена MTHFR, які отримували курс лікування безпліддя і приймали ВМК (з додатковим вітаміном D або без нього) протягом 6 місяців, спостерігалась повна відсутність гіпергомоцистеїнемії після одного місяця застосування ВМК [66]. Серед вагітних не спостерігалось значущої різниці в частоті викиднів (загалом $\leq 8,7\%$), пов'язаних з поліморфізмом гена MTHFR. В іншому японському дослідженні жінок з невдачею перенесення розморожених ембріонів у анамнезі спостерігалось значне зниження частоти викиднів при застосуванні ВМК протягом 12 тижнів, порівняно з групою контролю (жінки, включені до дослідження за тими самими критеріями, але які не застосовували КМС) [68].

Інші дослідження також показали сприятливий вплив ВМК на зниження часто-

ти викиднів. У китайському дослідженні вагітні з повторним викиднем невідомої етіології в анамнезі приймали ВМК протягом 3 місяців прекоцепційного періоду та до кінця першого триместру (плюс ацетилсаліцилова кислота 100 мг протягом 3 місяців прекоцепційного періоду, далі 75 мг, та преднізолон 5 мг протягом усього періоду дослідження) [99]. Серед цих жінок спостерігався значно вищий рівень успіху лікування (визначений як 12-тижнева вагітність з присутністю серцебиття ембріона, виявленого за допомогою ультразвукового дослідження, товщиною комірцевого простору $< 0,25$ см, розмірами, що відповідають гестаційному віку та відсутністю виявлених вад розвитку), ніж у тих, які приймали фолієву кислоту окремо (400 мкг) протягом того самого періоду.

Було показано, що застосування ВМК вагітними сприятливо впливає на зниження ризику прееклампсії. У стратифікованих за масою тіла вагітних з Австралії та Нової Зеландії загальна частота прееклампсії була значно нижчою при застосуванні ВМК протягом першого триместру, порівняно з жінками контрольної групи, які приймали лише фолієву кислоту (400 мкг) або не приймали жодних добавок [100]. Після коригування на вплив спотворюючих факторів ризик прееклампсії залишався значно нижчим у вагітних, які застосовували ВМК, порівняно з тими, хто не приймав добавки (ВШ 0,33), та у вагітних з надмірною вагою або ожирінням, які приймали ВМК (ВШ 0,48). Протективний ефект ВМК зростає зі збільшенням індексу маси тіла (жінки з надмірною вагою, ВШ 0,45; жінки з ожирінням, ВШ 0,38). У проведеному в Китаї аналізі значне зниження частоти прееклампсії спостерігалось у вагітних, які застосовували ВМК на ранніх термінах або впродовж усієї вагітності, порівняно з жінками, які приймали лише фолієву кислоту (400 мкг) [101].

Підвищені системні потреби в залізі під час вагітності можуть виснажувати його запаси в організмі жінки та збільшувати ризик ЗДА, якщо ці запаси не поповнюються; також ризику анемії сприяє дефіцит фолатів, вітаміну B_2 (водорозчинних вітамінів, які не можуть зберігатись в організмі) та вітаміну B_{12} [26]. Анемія є поширеною проблемою в усьому світі, навіть у розвинених країнах (де споживання всіх мікроелементів часто є недостатнім [43]) і пов'язана з неспри-

ятливим впливом на здоров'я матері та плода [26].

Проведений в Китаї аналіз показав, що застосування ВМК із вмістом 60 мг заліза на ранніх термінах або протягом усієї вагітності значно знижувало частоту ЗДА порівняно з прийомом лише фолієвої кислоти (400 мкг) [101]. Значне зниження частоти випадків макросомії плода та післяпологових кровотеч також спостерігалось при застосуванні ВМК протягом усієї вагітності, а прийом добавок на ранніх термінах гестації асоціювався зі значно нижчим ризиком внутрішньопечінкового холестазу вагітних, передчасних пологів, післяпологових кровотеч та низької ваги при народженні.

Зниження ризику анемії вагітних також може чинити сприятливий вплив на зменшення частоти плацентарної дисфункції [102].

Другий і третій триместри вагітності.

Встановлено, що переваги продовження саплементації комплексом мікронутрієнтів зберігаються протягом другого й третього триместрів, особливо у жінок з підвищеним ризиком ускладнень вагітності, що може сприятливо впливати на здоров'я матері та підтримку росту й розвитку плода.

Докозагексаєнова кислота (ДГК) — це омега-3 жирна кислота, яка відіграє ключову роль у розвитку мозку плода. Вона починає швидко накопичуватись після першого триместру, коли закривається нервова трубка і починає утворюватись сіра речовина [105, 106]. Однак, продукування ДГК в організмі є недостатнім [107], а її необхідні для плода рівні залежать від материнської дієти [105]. Недостатнє споживання їжею та низькі рівні в крові ДГК і ейкозапентаєнної кислоти (ЕПК, ще одна омега-3 жирна кислота) пов'язані з підвищеним ризиком передчасних пологів [108]. Таким чином, може бути корисним ВМК із вмістом ДГК. Вагітним рекомендується додатково приймати ДГК > 100 – 200 мг/добу, починаючи з другого триместру (не пізніше 20 тижнів вагітності) і продовжувати до пологів [109]. У РКД було показано, що у вагітних з Італії, які застосовували ВМК (400 мкг фолату) з ДГК (200 мг) з 13-го по 15-й тиждень, спостерігалось значно вище збільшення рівня ДГК в еритроцитах, ніж у жінок, які не вживали жодних добавок. Збіль-



шення рівня ДГК в еритроцитах було вищим у жінок з її нижчими рівнями на етапі включення. До кінця дослідження всі вагітні досягли порогового рівня ДГК (5 %) [110]. Крім того, при прийомі ВМК спостерігалось значне покращення співвідношення еритроцитарних рівнів ДГК / загальних жирних кислот, індексу омега-3 та вищі рівні 25(OH)D, порівняно з відсутністю лікування. У немовлят, народжених матерями, які застосовували ВМК, спостерігалась значно більша товщина шкірної складки та щільність кісткової тканини порівняно з немовлятами, чиї матері не приймали добавок [110]. Автори дійшли висновку, що застосування ВМК разом з ДГК вагітними з розвинених країн може доповнювати раціон харчування і значно покращувати материнський статус ДГК та вітаміну D — важливий висновок, що враховує важливу роль ДГК та вітаміну D під час вагітності [110].

Післяпологовий період. Протягом перших шести місяців життя немовляти рекомендовано виключно грудне вигодовування. Тож, підвищена потреба в мікронутрієнтах зберігається і в період лактації для підтримки здоров'я матері й росту та розвитку новонароджених [11, 12]. Накопичення ДГК в мозку немовлят триває до 2 років [111], тому для підтримки розвитку дітей необхідний постійний прийом цього мікронутрієнту матір'ю. Також необхідне регулярне надходження в організм лютеїну — каротиноїду, який переважно накопичується в мозку немовлят і впливає на функцію сітківки ока [112]. Німецьке дослідження продемонструвало, що у жінок, які годують грудьми і не мають явного нутритивного дефіциту, надходження макро- та мікроелементів лише з їжею часто виявлялось недостатнім [113]. Тому важливо продовжувати застосування ВМК під час лактації для задоволення підвищеної потреби у мікронутрієнтах, оскільки харчовий статус матері визначає якість її грудного молока.

У проведеному в Німеччині РКД здорові жінки, що годують грудьми і мають походження з країн високого рівня доходу, застосування ВМК із вмістом 500 мкг фолієвої кислоти разом з 200 мкг ДГК та 250 мкг лютеїну протягом періоду лактації привело до значного підвищення рівня ДГК, ЕПК та бета-каротину в материнському молоці, а також рівнів ДГК, ЕПК, 25(OH)D, фолатів, вітаміну B_{12} , лютеїну

та бета-каротину в крові матері; в групі плацебо ці всі показники були нижчими [113]. Також спостерігалось значне зниження рівня гомоцистеїну в крові матері при прийомі ВМК, порівняно з його підвищенням при прийомі плацебо. Рівень докозатетраєнової кислоти (омега-6 жирна кислота, яка за умови накопичення може спричиняти прозапальні ефекти [114]) зменшився при застосуванні ВМК та плацебо, проте це зниження значно більшою мірою спостерігалось в групі ВМК [113].

Недостатній рівень мікронутрієнтів, особливо вітамінів групи В, вітаміну D та мікроелементів асоціювався з етіологією післяпологової депресії — відносно поширеного, часто тяжкого афективного розладу, який може розвиватися після пологів [115]. Низький рівень вітаміну D в сироватці крові матері також підвищує ризик депресії під час вагітності — за даними досліджень, це спостерігається у 10–20 % жінок країн з високим рівнем доходу [116], з подальшим підвищенням ризику післяпологової депресії [117]. Ще одним фактором ризику її розвитку є анемія [118]. У проведеному в Італії РКД групу здорових жінок без факторів ризику депресії, які приймали ВМК через 3–30 днів після пологів, порівнювали з групою прийому добавок кальцію (500 мг) разом з вітаміном D_3 (400 МО) [119]. Значне та порівнянне покращення пов'язаних з анемією показників, включаючи рівні заліза, гемоглобіну та феритину, мало місце в обох групах. Однак при застосуванні ВМК спостерігався значно вищий рівень зниження післяпологової депресії (тобто зниження її показника за Единбурзькою шкалою депресії — EPDS) порівняно з контрольною групою, що було особливо помітно у жінок з базовим показником EPDS < 12 [119]. Було зроблено висновок, що прийом ВМК сприятливо модулює функції мозку, сповільнюючи розвиток післяпологової депресії.

Безпека застосування ВМК

Один з оглядів включав загалом 10 досліджень, в яких повідомлялося про виникнення будь-яких побічних ефектів у жінок (до 5 досліджень увійшли здорові невагітні жінки [63, 64, 69, 71]; до 4 — вагітні [90, 110]; до 1 — жінки, що годують грудьми [113]). Два дослід-

ження спеціально вивчали потенційні питання безпеки у немовлят після материнської саплементачії, починаючи від прекоцепційного періоду до кінця першого триместру [120, 121], тоді як у ще двох дослідженнях було описано будь-які небажані події, зареєстровані у дітей [110, 113]. Як зазначено нижче, дослідження показують, що лінійка ВМК (що застосовують мільйони жінок у всьому світі) у прекоцепційному періоді, протягом усього періоду вагітності і грудного вигодовування продемонструвала високий профіль безпеки та переносимості, без довготривалих або серйозних несприятливих наслідків для здоров'я матері чи для плода, що розвивається.

Профіль безпеки для жінок. Загалом було встановлено, що жінки ($n = 1263$) добре переносили прийом ВМК у прекоцепційному періоді і протягом вагітності; не виявлено істотних відмінностей у частоті небажаних явищ порівняно з відсутністю саплементачії [110], плацебо [63, 64, 90, 113] або саплементачією нижчою дозою фолієвої кислоти (400 мкг) [69, 71]. Найчастіше повідомлялося про побічні дії, пов'язані з непереносимістю з боку шлунково-кишкового тракту [64, 98, 110]. Лише в одному дослідженні, проведеному в Німеччині, повідомлялось про скарги, що включають діарею, нудоту та метеоризм, які виникали частіше в групі застосування ВМК, порівняно з плацебо [64]. Не було повідомлень про жодні побічні дії, що призвели до припинення лікування, і жодні серйозні несприятливі наслідки, включаючи летальні випадки, за винятком одного дослідження з Італії, в якому смерть не була пов'язана з лікуванням [110]. У дослідженнях з оцінюванням лабораторних показників безпеки, включаючи показники функції нирок і печінки, ці параметри перебували в межах норми [110]. Деякі дослідження оцінювали, чи існує зв'язок між споживанням мікронутрієнтів і гестаційним діабетом (поширеним ускладненням вагітності), однак результати лишаються непереконливими [122, 123]. У клінічних дослідженнях, включених до цього огляду, не було повідомлень про підвищений ризик розвитку гестаційного цукрового діабету або макросомії після прийому 800 мкг фолієвої кислоти в прекоцепційному періоді, під час вагітності та лактації.



Профіль безпеки для новонароджених. В одному німецькому дослідженні результатів немовлят повідомлялось про відсутність пов'язаних з лікуванням небажаних явищ при застосуванні ВМК [113], тоді як в іншому дослідженні з Італії стверджувалось про виникнення пов'язаних з лікуванням небажаних явищ в однієї жінки, які стосувались плода/дитини, що призвели до остаточного припинення лікування; однак, про підозри зв'язку цієї події з лікуванням, не повідомлялось [110]. Існувала занепокоєність, що надмірне вживання фолієвої кислоти може спричинити епігенетичні ефекти та довгострокові проблеми зі здоров'ям через модуляцію метилювання ДНК, включаючи ризик неонатальної смерті. Однак ці занепокоєння не були підтверджені в угорських дослідженнях, які оцінювали постнатальний соматичний та психічний розвиток після периконцепційного застосування ВМК, ані в короткостроковій перспективі ($n = 1809$ немовлят) [120], ані протягом більш тривалого періоду 2 або 6 років ($n = 323$ немовлят) [121]. Суттєвих відмінностей між дітьми після застосування матір'ю ВМК або плацебо не було виявлено в короткостроковій перспективі з точки зору смертності, загальних показників тяжких або хронічних розладів, показників соматичного розвитку (довжини та маси тіла, окружності голови), психічного і поведінкового розвитку та рівня соціальних навичок [120]. Серед немовлят групи застосування ВМК матір'ю існував значно вищий рівень atopічного дерматиту, але 4 з 15 цих дітей мали батьків з atopічним дерматитом [120]. Спостерігався також значно вищий рівень астми та обструктивного бронхіту в немовлят групи ВМК; але 6 із 26 дітей з цією патологією мали позитивний сімейний анамнез, на відміну від групи плацебо, де жоден з батьків не страждав на ці захворювання. Оскільки дослідження не включало аналіз чутливості для визначення того, чи залишався значущим вищий показник в групі ВМК після видалення даних дітей із сімейним анамнезом, в майбутніх дослідженнях буде доцільною оцінка алергенного потенціалу. Довгострокове спостереження протягом 2 та 6 років підтвердило відсутність побічних ефектів периконцепційного застосування ВМК на довгостроковий постнатальний соматичний та психічний розвиток дітей [121]. Не було суттєвих відмінностей між немовлятами після прийому матір'ю ВМК або плацебо з точ-

ки зору загальної частоти алергій (включаючи atopічний дерматит), антропометричних даних, офтальмологічних та аудіологічних показників та коефіцієнтів інтелектуального або психічного розвитку. Однак в групі застосування ВМК спостерігався вищий рівень середнього отиту, який перебував на межі значущості в 2 роки і трохи перевищував її в 6 років. Було висловлено припущення, що такий результат міг бути наслідком помилки через багаторазові порівняння, проте ця гіпотеза вимагає подальшого дослідження. Не було повідомлень про тератогенні ефекти (занепокоєння виникали внаслідок тривалого застосування добавки, що містить вітамін А).

Висновки

Повноцінне харчування в перші 1000 днів життя має вирішальне значення для здоров'я матері, нормального розвитку тіла й мозку плода та довгострокового здоров'я дитини. Недостатнє надходження мікронутрієнтів — як під час планування зачаття, так і під час вагітності чи грудного вигодовування — негативно впливає на фертильність, цілісність ембріонального середовища, розвиток мозку й нервової системи ембріона, а також на ріст, розвиток і здоров'я дитини у довгостроковому періоді.

Попри усвідомлення важливості повноцінності материнського харчування, мікронутрієнтний статус у жінок репродуктивного віку та вагітних часто є недостатнім — навіть у промислово розвинених країнах. Нині широко рекомендується прийом добавок з фолієвою кислотою для профілактики ДНТ плода, але також є важливим додавання декількох мікронутрієнтів для профілактики множинних ВВР, вирішення проблеми прихованого дефіциту мікронутрієнтів і повноцінної підтримки здоров'я матері та плода. Застосування ВМК також може бути необхідним з метою поліпшення репродуктивного здоров'я жінок, які планують вагітність, — концепція, яка наразі ще не обговорюється в настановах з лікування безпліддя. Проаналізована лінійка ВМК (Elevit) має давню історію використання: їх застосовують мільйони жінок уже понад 40 років. Як відомо, препарати цієї лінійки ВМК є найбільш вивченими пренатальними комплексами мікронутрієнтів, що підтверджується результатами досліджень, проведених в багатьох країнах світу протягом 30 ро-

ків (з 1992 по 2023 рр.). Ці дослідження демонструють, що саплементація комплексом мікронутрієнтів, необхідних на всіх етапах вагітності (рис.), має сприятливі ефекти.

В преконцепційному періоді застосування ВМК підвищує рівень мікроелементів (залізо, вітамін D, мідь, цинк, селен, марганець) у крові та/або ФР (крім зниження рівня заліза в ФР) та антиоксидантів (вітаміни А, С та Е, а також ГТ), тим самим зменшуючи рівень перекисного окислення ліпідів та окислювального стресу. Це сприяє формуванню більш здорового репродуктивного середовища, що веде до поліпшення показників фертильності, включаючи жінок, які проходили цикли IVF. У цих жінок прийом ВМК сприяв нормалізації рівнів мікроелементів у сироватці крові й ФР та концентрації гомоцистеїну, одночасно знижуючи ризик окислювального стресу. Застосування ВМК із вмістом 800 мкг фолієвої кислоти через 4 тижні збільшувало вміст фолатів у еритроцитах до рівнів, достатніх для профілактики ДНТ плода (> 906 нмоль/л); підвищувало рівні вітамінів B_2 , B_6 та B_{12} ; та знижувало ризик гіпергомоцистеїнемії у всіх жінок, включно з мутаціями гена MTHFR, які впливають на процеси перетворення фолієвої кислоти в організмі.

На ранніх термінах вагітності застосування ВМК із вмістом 800 мкг фолієвої кислоти разом з вітамінами B_6 та B_{12} запобігало появі 92 % випадків ДНТ, значно знижуючи ризик навіть у жінок із сімейним анамнезом ДНТ плода. Також спостерігалось значне зменшення інших вад розвитку, таких як обструкція сечоводів (на 81 %), серцево-судинні вади (43 %) та вроджений пілоростеноз (80 %). Дослідження довели, що застосування ВМК було більш ефективним для профілактики як ДНТ плода, так і інших ВВР, порівняно з прийомом лише фолієвої кислоти. Слід зазначити, що знизити ризик ДНТ плода може також прийом препаратів інозитолу [124]; однак для підтримки висновків цього пілотного дослідження необхідні подальші випробування. Більше того, прийом ВМК зменшував ризик нудоти, блювання та викидня (це пов'язується із сукупним ефектом мікронутрієнтів, які оптимізували нутритивний статус і метаболізм). Раннє застосування ВМК також сприяло зниженню ризику прееклампсії, особливо у жінок з надмірною масою



тіла або ожирінням, тоді як прийом ВМК із вмістом 60 мг заліза, починаючи з прекоцепційного періоду або першого триместру вагітності знижував ризик розвитку анемії на пізніх термінах.

Застосування ВМК протягом другого та третього триместрів сприяло продовженню нормалізації рівня мікроелементів (фолієвої кислоти, заліза, кальцію, магнію, міді, цинку та вітамінів А, Е, С, В₁ й В₂), тим самим зменшуючи ймовірність несприятливих наслідків вагітності. Останні включали викидень (через зменшення рівня гіпергомоцистеїнемії; це зменшення також спостерігалось серед жінок з поліморфізмом гена MTHFR та з підвищеним ризиком викидня), пре-еклампсію, анемію (включаючи ЗДА, внаслідок підвищення рівня заліза та показників його обміну, таких як рівень гемоглобіну, гематокриту, феритину та транспортних білків трансферрину), передчасні пологи та плацентарну недостатність (у здорових вагітних та представниць групи високого ризику). Також покращився показник рівнів ДГК та вітаміну D в організмі жінок.

Завдяки застосуванню ВМК у післяпологовому періоді покращувалася якість грудного молока (внаслідок підвищення рівня омега-3 жирних кислот — ДГК, ЕПК та бета-каротину в материнському молоці, підвищення рівня ДГК, ЕПК, 25(OH) D, фолату, вітаміну В₁₂, лютеїну та бета-каротину в крові матері, зниження рівня докозатетраєнової кислоти), а також зменшувалася частота післяпологової депресії завдяки сприятливій модуляції функції мозку (ймовірно, шляхом нормалізації рівня різних мікронутрієнтів).

ВМК із 800 мкг фолієвої кислоти, вплив якої аналізується в цьому огляді, була значно ефективнішою, ніж лише 400 мкг фолієвої кислоти щодо: 1) швидкого підвищення рівня фолієвої кислоти в еритроцитах до захисних рівнів через 4 тижні (проти прийому 400 мкг фолієвої кислоти окремо та ВМК із 400 мкг фолієвої кислоти), значного зниження рівня гомоцистеїну вже з 2 тижня та підвищення рівня вітаміну В₁₂; 2) збільшення шансів здорового перебігу вагітності з 12 тижня у жінок з ризиком викидня; 3) значного зниження ризику пре-еклампсії протягом першого триместру та всього терміну вагітності; 4) суттєвого зниження ризику ЗДА і пов'язаних несприятливих наслідків вагітності (для

ВМК із 60 мг заліза, — у межах рекомендацій ВООЗ 30–60 мг в регіонах з високою поширеністю анемії [14]).

Застосування ВМК протягом вагітності не приводило до збільшення частоти небажаних явищ або ускладнень порівняно з відсутністю прийому добавок, плацебо або 400 мкг фолієвої кислоти, за винятком деяких випадків незначних порушень з боку шлунково-кишкового тракту. Було відзначено достовірно вищу частоту atopічного дерматиту, астми та обструктивного бронхіту у дітей на тлі застосування ВМК, хоча серед них були й діти з обтяженим сімейним анамнезом щодо цих станів; отже, може знадобитися подальше вивчення алергенного потенціалу ВМК, а також впливу ВМК на ризик середнього отиту в дитей раннього віку. Жодне з клінічних досліджень не повідомляло про харчову алергію після прийому ВМК або виникнення розладу аутичного спектру (РАС) у дітей старшого віку [121]. Фактично, дослідження з оцінки впливу прийому фолієвої кислоти до та під час вагітності виявили, що ризик РАС знижувався у немовлят, матері яких приймали добавки із вмістом цього вітаміну [125–128]. Ці результати не підтверджують думку, що більш високі рівні фолієвої кислоти, особливо в країнах, де нею збагачують їжу, можуть призвести до підвищення рівня неметаболізованої фолієвої кислоти і більш високого ризику цих розладів [129]. Не було повідомлень про несприятливий вплив ВМК на функцію печінки або нирок.

Повноцінне харчування та здоров'я жінок протягом «перших 1000 днів життя дитини» відіграють важливу роль у передачі людського капіталу здоров'я між поколіннями та мають потенціал поліпшити майбутнє здоров'я, добробут, тривалість життя й економічний потенціал. Здоров'я наступних поколінь може суттєво покращитися завдяки зниженню ризику затримки росту, ожиріння, хронічних неінфекційних захворювань, а також поліпшенню когнітивного та поведінкового розвитку дітей. Втім цілісний підхід до питань харчування під час вагітності наразі відсутній. Рутинна порада приймати фолієву кислоту до 12 тижня може бути недостатньою для забезпечення здорового перебігу вагітності. Лікарі акушері-гінекологи, акушерки та майбутні матері зазвичай не ознайомлені з поточними рекомендаціями, і багато фахівців з аку-

шерства не здійснюють консультування з питань харчування. За повідомленнями FIGO роль акушерів в оптимізації харчування матері та дитини є надважливою [80]. Настанови FIGO також рекомендують застосування КМС у вагітних, які не дотримуються повноцінного харчування. Жінкам зі збалансованим раціоном може не знадобитись прийом ВМК для задоволення щоденних потреб, проте за відсутності ретельної оцінки їхнього стану дієтологом, прийом ВМК доцільно рекомендувати. В ідеалі, моніторинг харчування та лабораторні аналізи можуть в майбутньому персоналізувати склад харчових добавок та безпечно надходження важливих поживних речовин у дозах, необхідних кожній жінці, яка розглядає можливість вагітності. Склад ВМК може змінюватись (наприклад, до більш сприятливих результатів може привести збільшення вмісту вітаміну D), але це надто залежить від сучасної доказової бази та локальних правил і настанов.

Цей огляд показав, що застосування ВМК протягом усієї вагітності (від прекоцепційного періоду до грудного вигодовування), а не лише в період до зачаття та протягом першого триместру, може підтримувати потреби матері в повноцінному харчуванні та забезпечити здоровий розвиток дитини. Тож потрібна ширша участь медичних працівників у просуванні застосування ВМК на кожному етапі вагітності та у сприянні її ширшого використання у світі. Вкрай важливо, щоб це просте й доведено ефективно втручання — за можливості у поєднанні зі здоровим збалансованим раціоном і під наглядом медичного фахівця (який має враховувати індивідуальні потреби жінки та контролювати наявні супутні захворювання) — стало звичною і затвердженою практикою для жінок, що планують вагітність, а такі препарати лінійки ВМК були легко доступними для всіх жінок у різних країнах світу для оптимізації результатів вагітності. Наразі жодні настанови щодо ведення вагітності не містять конкретних рекомендацій щодо саплементції вітамінами й мінералами, окрім фолієвої кислоти та заліза, або щодо продовження застосування ВМК після першого триместру. З огляду на наявні докази, у майбутньому ця ситуація повинна змінитися.

**Переклад з англійської О. М. Щербаня
Медична редакція Л. В. Мартиненко
Список літератури в редакції
Надруковано за підтримки ТОВ «Байер»**



Найвідоміші дослідження продуктів бренду



Елевіт як засіб супроводу репродуктивних технологій у схемі лікування безпліддя сприяє збільшенню рівня вітаміну D, зниженню рівня гомоцистеїну і зменшенню частоти невиношувань після штучного запліднення (Ogawa S *et al.*, 2023)

Елевіт як засіб супроводу репродуктивних технологій у схемі лікування безпліддя сприяє збільшенню рівня фолатів, зменшенню рівня гомоцистеїну і покращенню результативності репродуктивних технологій при різних варіантах мутацій гена 5-MTHF (Kuroda K *et al.*, 2020)

Елевіт знижує ризик залізодефіцитної анемії, прееклампсії, макросомії, післяпологової кровотечі (Lin S *et al.*, 2020)

Елевіт сприяє збільшенню рівня ДГК, індексу Омега-3 та підтримці рівня вітаміну D в крові вагітних (Masari M *et al.*, 2020)

Елевіт сприяє збільшенню рівня ДГК в молоці та низки мікронутрієнтів у крові лактуючої жінки (Schaefer E *et al.*, 2020)

Елевіт підвищує рівень вітаміну D у крові матері через 8 тижнів прийому (Pilz S *et al.*, 2017)

Елевіт, аспірин і преднізон знижують частоту звичного раннього невиношування (Ou H, Yu Q, 2017)

Елевіт знижує вміст маркерів оксидативного стресу у фолікулярній рідині (Luddi A *et al.*, 2016)

Сучасна формуляція Елевіт з фолевою к-тою і 5-MTHF сприяє досягненню цільового рівня фолатів в еритроцитах матері (906 нмоль/мл) за 4 тижні прийому (Schaefer E *et al.*, 2016)

Елевіт покращує настрої і поведінку здорових породіль (Paoletti AM *et al.*, 2015)

Елевіт сприяє покращенню рівнів мікронутрієнтів у фолікулярній рідині (Oetzka O *et al.*, 2011)

Елевіт сприяє захисту фолікулів від оксидативного стресу (Oetzka O *et al.*, 2010)

Елевіт сприяє досягненню цільового рівня фолатів в еритроцитах матері (906 нмоль/мл) за 4 тижні прийому (Brämwig S *et al.*, 2009)

Здатність Елевіт знижувати ризик вроджених вад розвитку підтверджена у когортному дослідженні (Czeizel AE *et al.*, 2004)

Елевіт знижує ризик виникнення дефектів нервової трубки та інших вад розвитку (Czeizel AE *et al.*, 1996)

2023

2021

2020

2017

2016

2015

2011

2010

2009

2004

1996



ЕЛЕВІТ — диференційований підхід до нутритивної підтримки вагітних і годувальниць



1 таб. на добу

Допомога у нутритивній підтримці під час підготовки до вагітності та для підтримки здорового розвитку плода в I триместрі



1 капсул./таб. на добу

Допомога у нутритивній підтримці та для підтримки здорового розвитку плода в II та III триместрах вагітності



1 капсул./таб. на добу

Для допомоги у задоволенні підвищених харчових потреб жінок, які годують грудьми, та у підтримці розвитку зору та мозку немовляти



* Дієтична добавка. Не є лікарським засобом.

Реклама лікарського засобу Елевіт® Пронаталь. РП №UA/9996/01/01 від 05.07.2019. Реклама дієтичних добавок Елевіт-комплекс 1, Елевіт-комплекс 2, Елевіт-комплекс 3. Дієтичні добавки. Не є лікарськими засобами. Реклама призначена для розповсюдження серед спеціалістів у сфері охорони здоров'я. ТОВ «Байер», м. Київ, 04071, вул. Верхній Вал, 4-Б