

# Опыт применения комплексного препарата Элевит Пронаталь® у беременных с заболеваниями щитовидной железы

*Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова, А.А. Нестерова, С.В. Назарова, Ю.А. Евдокимова, М. Аль-Сайед*

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Особенностью современного акушерства является его перинатальная направленность. Известно, что в структуре перинатальных потерь основное место принадлежит врожденным порокам развития (ВПР), внутриутробному инфицированию и хронической внутриутробной гипоксии плода.

По данным ВОЗ, в мире ежегодная частота рождения детей с ВПР составляет 4–6%, что подтверждает особую социальную и медицинскую значимость проблемы [1, 2]. В России среднее число рождений детей с пороками развития составляет 50 000 в год, при этом наиболее частыми и высокостатальными являются ВПР органов системы кровообращения, нервной системы и множественные ВПР [1].

Бесспорно, что число рождений детей с ВПР непосредственно связано с уровнем развития общества и его возможностью применять современные методы профилактики и пренатальной диагностики ВПР плода в полном объеме с максимальным охватом населения репродуктивного возраста. Профилактические мероприятия заключаются, в первую очередь, в устранении факторов риска ВПР, общепризнанными из которых являются:

- незапланированные беременности,
- поздний репродуктивный возраст родителей,
- вирусные инфекции,
- прием лекарственных препаратов с тератогенным действием,
- вредные привычки (алкоголь, табакокурение, наркомания),
- профессиональные вредности,
- недостаточное питание.

По мнению Л.А. Щеплягиной (2001), состояние здоровья в значительной степени определяется особенностями питания населения. Полноценным следует считать питание, обеспечивающее нормальный рост, развитие, профилактику заболеваний и устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды [3]. Очевидно, что полноценное питание определяется не только энергетической ценностью пищи и сбалансированностью рациона по белкам, жирам, углеводам, но и обеспеченностью витаминами и микроэлементами (МЭ).

Витамины – биологически активные вещества (БАВ) с низкой молекулярной массой, большая часть которых не синтезируется в организме (за исключением некоторого количества жирорастворимых – А и D). Функции витаминов многообразны. В частности, они участвуют в клеточном метаболизме, поддержании иммунологической реактивности, обеспечении роста, развития и регенерации клеток и тканей. Все водорастворимые витамины (В<sub>1</sub> – тиамин, В<sub>2</sub> – рибофлавин, В<sub>3</sub> – пантотеновая кислота, В<sub>6</sub> – пиридоксин, В<sub>12</sub> – цианокобаламин, Вс – фолиевая кислота, Н – биотин, РР – никотиновая кислота, С – аскорбиновая кислота) и основная масса жирорастворимых (А – ретинол, D – кальциферол, Е – токоферол, К – менадион) не синтезируются в организме, а поступают с продуктами питания.

При несоответствии между потребностью в витаминах и поступлением их с пищей, нарушении всасывания БАВ в желудочно-кишечном тракте (вследствие заболеваний последнего или анорексий различного генеза) либо изменении метаболизма витаминов (например, при ферментопатиях) развивается гиповитаминоз.

МЭ – это группа химических элементов, содержащихся в организме человека и животных в очень малых количествах, в пределах 10–3–10–12% [4]. МЭ играют важную роль в организме человека: они входят в состав рецепторного аппарата клетки, влияют на активность ферментов, гормонов, участвуют в синтезе последних, являются составляющими белков-переносчиков, оказывают антиоксидантный эффект, влияют на процесс хемотаксиса, фагоцитоза и т. д. Эссенциальными для человеческого организма являются 15 микроэлементов (Fe, I, Cu, Zn, Co, Se, Mn, Cr, Ni, V, Mo, F, Li, Si, As).

Потребность организма в микронутриентах зависит от возраста, пола и ряда физиологических состояний. Наиболее подвержены развитию витаминной и микроэlementной недостаточности плод, дети до 3 лет, женщины во время беременности и лактации.

Дефицит любого из витаминов и/или эссенциальных МЭ имеет значение для человека, при этом наиболее тяжелые последствия для здоровья критических групп населения имеет дефицит фолиевой кислоты, йода, железа и цинка [3, 5].

Оказывая однонаправленное негативное воздействие на ключевые процессы роста, развития, дифференцировки тканей мозга, мышц, кровеносной, иммунной, репродуктивной систем, дефицит этих витаминов и МЭ может иметь катастрофические последствия в виде репродуктивных потерь, тяжелых болезней, нарушений нормального физического и психического развития будущего ребенка.

Особого внимания заслуживает обеспеченность витаминами и МЭ в периконцептуальный период. Этим термином принято обозначать временной промежуток, включающий 4 нед до зачатия и 8 нед после него.

Известно, что даже сбалансированный рацион питания женщины в периконцептуальный период полностью не обеспечивает потребность организма. Это определяется рядом факторов. Во-первых, у соматически здоровой женщины при нормально протекающей беременности, в связи с ростом и развитием плода, значительно увеличивается потребность организма в витаминах и микроэлементах [6, 7]. Во-вторых, даже сбалансированное питание беременной полностью не удовлетворяет ее потребности в эссенциальных витаминах и МЭ. В-третьих, возникновение таких осложнений гестационного процесса, как тошнота и токсическая рвота беременных, ограничивает потребление пищевых продуктов, что не может не сказаться на процессах поступления в организм жизненно важных нутриентов.

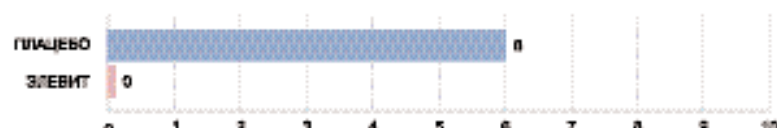
В связи с изложенным актуальна индивидуальная медикаментозная профилактика витаминной и микроэле-

# ЧТОБЫ МАЛЫШ РОДИЛСЯ ЗДОРОВЫМ...

- Поливитаминный комплекс с доказанной эффективностью в отношении профилактики врожденных пороков развития
- Сбалансированная формула Элевит Пронаталь обеспечивает наилучшие условия для роста и развития здорового ребенка
- Положительный опыт применения у более чем 10 миллионов беременных

## Элевит Пронаталь

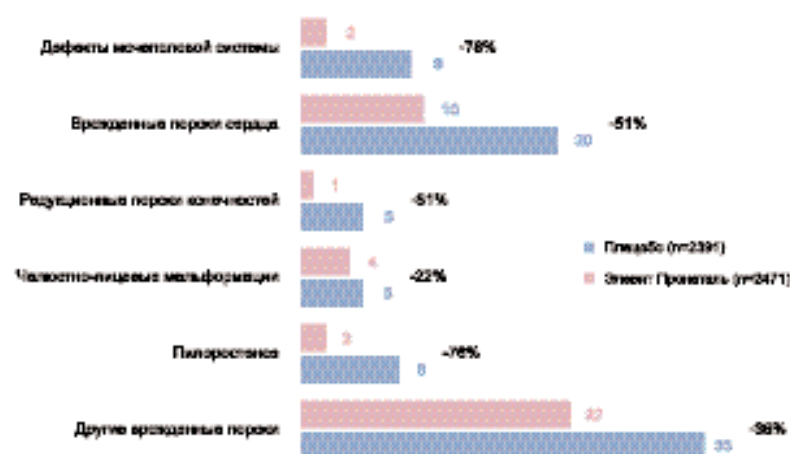
предупреждает развитие дефектов нервной трубки на 100%.<sup>1,2</sup>



Количество дефектов нервной трубки ( $p=0,014$ ,  $n=4156$ )

## Элевит Пронаталь

снижает развитие других врожденных пороков на 46%.<sup>3,4</sup>



Количество других врожденных пороков (дефекты мочеполовой и сердечно-сосудистой системы, дефекты конечностей и др.) ( $p=0,02$ ,  $n=4862$ )

## Исследование эффективности Элевит Пронаталь

- Двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование (в качестве плацебо - микроэлементы)
- Исследование проводилось в течение 7 лет
- Участвовало 5500 беременных
- Проводилось под контролем экспертного комитета ВОЗ
- Опубликовано в "British Medical Journal" и "New England Journal of Medicine"
- Международная премия Фонда Кеннеди 2000 года: Dr. Czeizel, Венгрия - руководитель исследования с Элевит Пронаталь за клиническое подтверждение связи между фолиевой кислотой и дефектами нервной трубки.

**елевит**<sup>®</sup>  
ПРОНАТАЛЬ  
[www.elevite.ru](http://www.elevite.ru)



Bayer HealthCare

За дополнительной информацией обращайтесь: ООО "Байер" г. Киев, 04050, ул. Тургеневская, 55  
Тел.: (044) 482-33-46

1. Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *BMJ* 1993; 306: 1645-1648.  
2. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by Periconceptional vitamin supplementation. *New Eng J Med* 1992;327: 1832-5  
3. Czeizel AE. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities. *Paediatric Drugs* 2000; 2 (6): 437-449.  
4. Czeizel AE. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 78: 151-161.

ментной недостаточности у женщин группы высокого риска их развития.

**Целью** исследования является изучение целесообразности и переносимости профилактического назначения поливитаминного комплекса Элевит Пронаталь® у беременных.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Для осуществления этой цели обследованы 38 беременных (срок 6–14 нед) в возрасте от 17 до 42 лет (средний возраст 28,08±5,8 года), направленных в родильный дом № 72 Городской больницы г. Москвы для лечения токсической рвоты беременных или угрожающего раннего самопроизвольного выкидыша.

Обследование состояло из сбора анамнестических данных, данных о течении настоящей беременности и комплексного клиничко-лабораторного исследования. Последнее включало помимо общепринятого акушерского обследования ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы (объем и эхо-структура железы), УЗИ малого таза, а также оценку гормонального профиля щитовидной железы (свободные фракции Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, ТТГ) и иммунного статуса (антитела к тиреопероксидазе – АТ ТПО).

Все пациентки, помимо патогенетического/симптоматического лечения основного осложнения данной беременности, получали Элевит Пронаталь® согласно рекомендации фирмы-изготовителя по 1 таблетке в день.

При выявлении у беременной патологии щитовидной железы назначали соответствующую медикаментозную терапию с индивидуальной коррекцией суточной дозы йода.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Среди обследованных пациенток первородящих было 22 (57,9%), а повторнородящих – 16 (42,1%) женщин.

В результате комплексного обследования у 17 пациенток патологии щитовидной железы не выявлено (объем железы 11,83±3,7 мл). Средний возраст обследованных этой группы составил 26,76±3,72 года. Патология щитовидной железы диагностирована у 21 беременной пациентки (средний возраст 29,14±7,02 года), которые были разделены на 3 подгруппы.

Первую подгруппу составили 7 (33,3%) пациенток, у которых диагностирован диффузный нетоксический зоб (ДНЗ). Диагноз установлен на основании данных УЗИ (объем щитовидной железы в среднем 23,39±4,74 мл, структура – однородная, изоэхогенная к слонной железе).

Вторую подгруппу составили 3 (14,3%) беременных, у которых выявлен узловой зоб (УЗ). При УЗИ у всех пациенток этой группы в структуре увеличенной в объеме (в среднем 26,87±14,9 мл) щитовидной железы были выявлены узловые образования (не более 1 см в диаметре).

В третью подгруппу вошли 11 беременных, у которых в процессе обследования был поставлен диагноз аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Диагноз выставлен на основании обнаружения в сыворотке крови титра АТ ТПО, в 1,5 раза превышающего нормативные значения. При УЗИ железы составили 18,87±10,9 мл.

Показатели тиреоидного статуса и объема щитовидной железы (по данным УЗИ) в различных подгруппах обследованных представлены в таблице 1.

При анализе анамнестических данных обращает на себя внимание тот факт, что патология щитовидной железы более чем в половине случаев (52,4%) носила наследственный характер.

Из особенностей акушерско-гинекологического анамнеза следует отметить, что у пациенток с зобом и без зоба частота дисфункции яичников (47,6 и 36,3% соответственно) и самопроизвольных выкидышей (28,6 и 21,5%) не отличалась (p>0,05) по группам.

В отличие от других витаминно-минеральных комплексов, поливитаминный комплекс Элевит Пронаталь® не содержит йода, что позволило индивидуализировать коррекцию йодной недостаточности у обследованных пациенток. Все беременные получали различные препараты йода (йодомарин – 73,4%, йодид калия – 26,5%), однако суточная доза йода менялась, составляя в случаях ДНЗ, УЗ или отсутствия патологии щитовидной железы 200–250 мкг, а в случае АИТ – 100 мкг/сут. Помимо этого, пациентки с установленным диагнозом АИТ получали L-тироксин в дозе 50–150 мкг/сут.

На фоне лечения гормональный тиреоидный статус у беременных с и без зоба (см. табл. 1) достоверно не отличался, что свидетельствует об адекватности индивидуального подбора суточной дозы йодсодержащих препаратов (и L-тироксина).

При анализе течения беременности у женщин, страдающих различными формами зоба, и у женщин без зоба обнаружено, что примерно с одинаковой частотой в обеих группах имели место ранний токсикоз, угроза прерывания беременности и железодефицитная анемия (p>0,05). Не было принципиальных различий в особенностях течения беременности и внутри группы пациенток с зобом (табл. 2).

Таблица 1

**Данные УЗИ (объем щитовидной железы) и показатели тиреоидного статуса в группах обследованных**

Группа обследованных	Подгруппа	Своб. Т <sub>3</sub> , рmol/ml	Своб. Т <sub>4</sub> , рmol/ml	ТТГ, мМе/л	Объем щитовидной железы
Без патологии щитовидной железы (n=17)	-	5,1±1,1	12,29±1,6	1,93±1,1	11,83±3,7
С патологией щитовидной железы (n=21)	ДНЗ (n=7)		12,86±2,3	2,17±1,8	23,39±4,74
	УЗ (n=3)	4,9±0,9	12,9±1,96	1,27±0,46	26,87±14,9
	АИТ (n=11)		13,91±2,57	2,67±2,04	18,77±10,9

Таблица 2

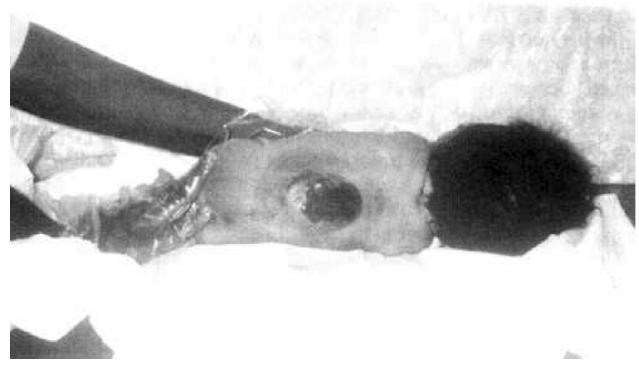
**Особенности течения беременности у обследованных пациенток**

Группа обследованных	Подгруппа	Ранний токсикоз	Угроза прерывания беременности	Анемия беременных легкой степени
Без зоба (n=17)	-	8 (47,1%)	12 (70,6%)	2 (11,8%)
С зобом (n=21)	ДНЗ (n=7)	5 (71,4%)	3 (42,8%)	2 (28,6%)
	УЗ (n=3)	-	3 (100%)	-
	АИТ (n=11)	4 (36,4%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)



**Рис. 1. Анэнцефалия**

Уровень ФК в крови беременной в 10 раз ниже нормы. Наблюдение аспиранта кафедры М.Аль-Сайед (Республика Йемен).



**Рис. 2. Spina bifida**

Уровень ФК в крови беременной в 3 раза ниже нормы. Наблюдение аспиранта кафедры М.Аль-Сайед (Республика Йемен).

Включение поливитаминного препарата Элевит Пронаталь® в комплексную терапию токсической рвоты беременных и угрожающего самопроизвольного выкидыша у обследованных пациенток способствовало быстрой ликвидации клинических проявлений этих осложненных беременностей (в среднем на 2,3 и 1,8 сут соответственно).

Следует отметить, что ни в одном из случаев назначения поливитаминного препарата не было отмечено непереносимости или аллергических реакций к его компонентам. Ни в одном наблюдении нами не было зафиксировано каких-либо нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта беременных. Рекомендации продолжить прием комбинированного поливитаминного препарата получили все пациентки.

Согласно современным данным литературы несбалансированное или недостаточное поступление в организм женщины эссенциальных витаминов и МЭ в период, предшествующий беременности, и во время самой беременности оказывает существенное влияние на состояние здоровья будущего ребенка [8] и может быть сопоставимо с влиянием генетических факторов, а также химических или инфекционных воздействий.

Основными направлениями профилактики гиповитаминозов и дефицита МЭ являются их коррекция с помощью диеты, однако, по данным некоторых исследователей, витаминная недостаточность даже при сбалансированном рационе питания достигает 30% [9].

В связи с этим является актуальным назначение беременным с профилактической целью витаминно-микроэлементных комплексов, в обязательном порядке включающих эссенциальные БАВ и МЭ.

Качественные и количественные процессы становления органов и систем ребенка в постнатальном периоде в значительной мере зависят от зрелости новорожденного и его массы при рождении. Появление маловесных детей очень часто связано с недостаточным питанием матери, в том числе с дефицитом витаминов и микроэлементов [10]. Маловесные дети имеют большой риск нарушений формирования познавательной сферы, отставания роста, развития болезней или ограничений социальных функций и даже смерти, что подчеркивает особую значимость витаминов и МЭ для жизни и здоровья.

Фолиевая кислота (ФК) – группа витаминов, главным представителем которых является птероилглутаминовая кислота (синоним фолацин), играет огромную роль во многих физиологических процессах. Она участвует в синтезе аминокислот (серин, глицин, гистидин, метионин) и, что особенно важно, метидина – компонента ДНК, играет ключевую роль в процессах деления клеток. Во время беремен-

ности значение ФК резко возрастает. Ее участие в пуриновом обмене имеет определяющее значение для нормального эмбриогенеза [11]. Достаточный уровень ФК необходим прежде всего для полноценного формирования нервной системы плода.

Достоверно известно, что нервная трубка закладывается уже на 18-й день после зачатия, мозговые клетки плода начинают интенсивно делиться с третьей недели внутриутробного развития [12, 13], а закрытие нервной трубки происходит на 4-й неделе эмбриогенеза. Влияние каких-либо вредных факторов, в том числе и дефицита фолатов, может привести к развитию дефектов нервной трубки [14, 15], что реализуется в анэнцефалию (рис. 1), энцефалоцеле или spina bifida (рис. 2).

ВПР нервной трубки встречаются в среднем у 1–5 на 1000 новорожденных [14]. Часть генетически обусловленных пороков развития нервной трубки плода связана с нарушением обмена гомоцистеина, на который влияет фолиевая кислота. Гомоцистеинметилтрансфераза катализирует гомоцистеин в метионин. Данный процесс требует присутствия ФК, витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>. Гипергомоцистеинемия возникает при генетически обусловленном дефекте гомоцистеинметилтрансферазы. В свою очередь, гомоцистеин оказывает токсическое воздействие на нервную ткань. Компенсация пониженной активности гомоцистеинметилтрансферазы может быть частично осуществлена путем назначения ФК [16, 17]. В связи с этими положениями и был предложен метод периконцепционного назначения препаратов ФК для профилактики ВПР нервной системы у плода [13]. В результате многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования было доказано, что риск развития вторичных пороков нервной трубки уменьшается на 72% при периконцептуальном приеме ФК [18].

Таким образом, особенно важна роль ФК на этапе предгравидарной подготовки и в ранние сроки беременности. Ее прием до начала беременности снижает риск развития дефектов нервной трубки примерно на 60% [19].

Отмечена прямо пропорциональная зависимость от уровня ФК в организме матери и массой тела ребенка при рождении. В связи с этим у женщин, имеющих дефицит этого витамина, вероятность рождения ребенка с низкой массой тела и врожденным дефицитом ФК возрастает.

При беременности часто формируется отрицательный баланс ФК, обусловленный интенсивной ее утилизацией на нужды плода. Кроме того, ФК используется для обеспечения роста матки, плаценты, а также непрерывно усиливающегося эритропоэза в гемопоэтических органах женщины. Поэтому при беременности наблюдается прогрессивное снижение уровня ФК. Известно участие ФК в гемопоэзе [6],

в результате ее дефицита нарушается созревание как эритроцитов, так и миелоидных клеток, что приводит к анемии и лейкопении, а скрытый дефицит ФК имеется у 4–33% беременных.

Данные многоцентровых исследований, проведенные в начале 90-х годов [2], свидетельствуют, что у 80% женщин в возрасте от 18 до 40 лет уровень содержания ФК находится на субоптимальном уровне.

Следует отметить, что теоретически существует три возможности первичной профилактики ВПР нервной трубки. Во-первых, диета, богатая продуктами, содержащими ФК. Основные источники ФК в пище – это сырые зеленые овощи и некоторые фрукты. Однако эффективность диетного поступления фолатов невелика. При суточной потребности в период зачатия 0,7 мг, суточное диетное поступление составляет лишь 0,2 мг [1]. В связи с этим правительством ряда стран, в том числе и Российской Федерации [20], принято постановление о необходимости дополнительной витаминизации пищевых продуктов ежедневного употребления. Так, Комитетом по медицинским вопросам Великобритании в 2000 г. принято решение о необходимости добавления ФК в муку (240 мг на 100 г) для профилактики фолатзависимых пороков развития.

Однако наиболее эффективным является метод индивидуальной профилактики путем периконцепционного назначения ФК. Учитывая сопутствующий дефицит эссенциальных МЭ у беременных, для этих целей следует использовать поливитаминный препарат, содержащий не менее 0,8 мг ФК в суточной дозе. Помимо ФК, в данный комплекс мероприятий целесообразно включать и другие витамины, участвующие в обмене гомоцистеина, – В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>.

Количество потребляемого женщиной йода также играет важную роль во время беременности, поскольку обеспечение плода этим МЭ происходит исключительно за счет материнского организма.

Во время беременности у женщин без предшествующей тиреоидной патологии отмечается, как правило, снижение йодной обеспеченности. Это объясняют дополнительными потерями йода за счет усиления его почечного клиренса и обеспечения продукции тиреоидных гормонов плода.

На фоне йодной недостаточности могут происходить нарушения в формировании мозга ребенка [21], поскольку тиреоидные гормоны влияют на дифференциацию и миелинизацию нейронов, их мультипликацию, миграцию и апоптоз. Эти нарушения имеют разный спектр проявлений. Во время беременности повышается риск самопроизвольного аборта, мертворождения; развития у ребенка в дальнейшем таких нарушений, как эндемический неврологический кретинизм, проявляющийся умственной отсталостью, глухонемой, спастической диплегией, косоглазием; эндемический микседематозный кретинизм, проявляющийся гипотиреозом и карликовостью.

Дефицит йода вызывает гиперплазию и гипертрофию клеток щитовидной железы матери и плода, что является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание гомеостаза тиреоидных гормонов в организме.

Оптимальным методом коррекции йодной недостаточности у беременных является ежедневный прием 200–300 мкг йода в виде, например, препарата Йодид калия [22].

В последние годы на отечественном фармацевтическом рынке представлены несколько поливитаминных препаратов для беременных женщин. По нашему мнению, наиболее сбалансированным из них является Элевит Пронаталь®. Препарат содержит витамины, макро- и микроэлементы в строго сбалансированном, оптимальном для беременных количестве: 12 основных витаминов, 4 минералов и 3 МЭ.

Количество ФК в одной таблетке 0,8 мг (что достаточно для профилактики фолатзависимых ВПР), содержание железа соответствует требованиям ВОЗ для профилактики железодефицитных состояний при беременности, а отсутствие в составе препарата йода позволяет индивидуально проводить подбор суточной дозы этого эссенциального МЭ у пациенток с патологией щитовидной железы, оптимальное содержание витаминов группы В позволяет использовать препарат для профилактики или лечения токсической рвоты беременных.

Результаты нашего исследования показывают, что включение поливитаминного препарата Элевит Пронаталь® в комплексную терапию осложненного течения I триместра беременности у пациенток с заболеваниями щитовидной железы позволяет осуществить индивидуальную адекватную коррекцию препаратами йода и L-тироксинном, способствует тому, что акушерский и тиреоидный статус беременных с зобом не отличается от беременных, не имеющих данной патологии, и улучшает результаты лечения данного контингента пациенток.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика ВПР у плода и новорожденного: Пособие для врачей. М: МЗ РФ, МОНИАиГ; 2001.
2. Czeizel A.E., Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *New Eng. J. Med.* 1992; 327: 1832–5.
3. Щеплягина Л.А. Пренатальная и постнатальная профилактика и коррекция дефицита микроэлементов у детей. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (19).
4. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение): Практическое руководство для врачей и студентов медицинских вузов. М; 2001.
5. McCance R.A., Widdowson E.M. The determinants of growth and form. *Proc. R. Soc. London Biol.* 1974; 185: 1–17.
6. Шехтман М.М., Никонов А.П. Железодефицитная анемия у беременных и ее лечение. *Лечащий врач.* 2001; 2 (5).
7. "Goodman & Gilman's" The pharmacological Basis of Therapeutics". Eight Edition. Vol. 2.
8. Воронцов И.М. Питание женщины и будущий ребенок. *Мир медицины* 1998; 1–2.
9. Ютанов С.И., Овсянникова О.Б., Воробьева В.А., Тумакова Н.Б., Азова Е.А., Нештакова Н.Л. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на плод и новорожденного: Учебное пособие. Нижний Новгород; 1997.
10. Barker D.J.P. Mothers, babies, and disease in later life. London: Brit. Med. J. Books; 1994.
11. Фред Дж. Шиффман. Патофизиология крови: Пер. с англ. М: Бином; 2001.
12. Kirke P.N., Mills J.L., Whitehead A.S. et al. Methylene tetrahydrofolate reductase mutation and neural tube defects. *Lancet* 1996; 248: 1037–8.
13. Lucas A.A programming by early nutrition in man. In: Bock GR: Whelan J (Eds.): The childhood environment and adult disease. Ciba Foundation Symposium 156. Chichester John Wiley; 1991: 38–50.
14. EUROCAT Working Group. Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal. *J. Epid. Commun. H.* 1991; 45: 52–8.
15. Elwood M., Little J., Elwood J.H. Epidemiology and control of the neural tube defects. Oxford: Oxford University Press; 1992.
16. Fowler B. Disorders of homocysteine metabolism. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1997; 20: 270–85.
17. Hages M., Thorand B., Prinz-Langenohl R. Praevention von Neuralrohrdefekten (NRD) durch perikonzeptionelle Folsaeuregaben. Eine Darstellung des aktuellen Forschungsstandes. *Geburtsh u Frauenheilk* 1996; 56: M59–M65.
18. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results and the medical research council vitamin study. *Lancet* 1991; 338: 131–7.
19. Czeizel A.E. Prevention of Developmental Abnormalities with Particular Emphasis of Primary Prevention. *Цитология и генетика* 2002; 36 (5): 58–72.
20. Постановление МЗ РФ от 16 сентября 2003 г. № 148 "О дополнительных мерах по профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом железа в структуре питания населения".
21. Мельниченко Г.А., Лесникова С.В. Особенности функционирования щитовидной железы во время беременности. *Рус. мед. журн.* 1999; 1 (2).
22. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Йоддефицитные заболевания и беременность. *Рус. мед. журн.* 7 (18): 866–9.