

Методы коррекции эндотелиальной дисфункции беременных с гестозом

Л.В. Иткина, Е.В. Мозговая

ГУ НИИ акушерства и гинекологии РАМН им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

В связи с тем, что этиология и патогенез позднего гестоза в настоящее время остаются окончательно не выясненными, актуальной проблемой современного акушерства до сих пор является поиск эффективных методов лечения этого осложнения беременности.

В настоящее время очевидна решающая роль дисфункции эндотелия в развитии гестоза, которая создаёт условия для повышенной адгезии и агрегации тромбоцитов, спазма сосудов, нарушения микроциркуляции, тромботических осложнений. Исходя из современных представлений о механизме развития гестоза, патогенетически обоснованным в его лечении является применение антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов. На сегодняшний день наиболее известным антикоагулянтным средством, применяемым в акушерстве, является гепарин, который не проникает через плаценту и не оказывает вредного влияния на плод. По механизму действия гепарин является прямым ингибитором тромбина, а по биохимическому строению – гликозаминогликаном (ГАГ). ГАГ, синтезируемые в эндотелии, поддерживают отрицательный заряд сосудистой стенки, регулируют водный и питательный обмен, активируют процессы фибринолиза, а, попадая в циркулирующую кровь, оказывают сильнейшее антитромботическое действие и восстанавливают повреждённый эндотелий. Однако при длительном применении гепарина может развиваться ряд тяжёлых осложнений, при его назначении требуется осторожность и строгий контроль состояния беременной. Поэтому более целесообразным представляется применение низкомолекулярных производных гепарина (НМГ), имеющих ряд преимуществ перед нефракционированным гепарином (НФГ): хорошая биодоступность, длительное действие, более предсказуемый антикоагулянтный эффект, низкая частота развития побочных эффектов. Убедительно доказана их безопасность, в т. ч. отсутствие трансплацентарного перехода и тератогенного действия на плод.

Нами было проведено сравнительное исследование эффективности традиционной терапии гестоза, а также с использованием в комплексном лечении НМГ фраксипарина. Всего была обследована 51 пациентка с гестозом – нефропатией I и II степени тяжести в третьем триместре беременности. Все пациентки были разделены на 2 группы. В первую группу вошли беременные, получавшие наряду с общепринятой терапией позднего гестоза препарат НМГ – фраксипарин (23 человека). Вторую группу составили 28 беременных, получавших только традиционную терапию гестоза. Беременные обеих групп были сопоставимы по возрасту, сроку гестации, паритету, характеру сопутствующей соматической и гинекологической патологии.

Все беременные получали общепринятую терапию гестоза, которая включала магниезальную, гипотензивную, седативную, инфузионную терапию, препараты, улучшающие почечный кровоток.

Показанием для назначения фраксипарина служило наличие гестоза – нефропатии I и II степени тяжести. Противопоказаниями к назначению данной терапии являлись декомпенсированный сахарный диабет со свежими кровоизлияниями на глазном дне, тяжёлые формы гестоза (нефропатия III степени, преэклампсия, эклампсия), тяжёлая артериальная гипертензия (более 160/100 мм рт. ст.), нарушение функции печени, полное предлежание плаценты, обострение гастро-дуоденальной язвы, повышенная чувствительность к гепарину, гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) в анамнезе.

Фраксипарин использовался в дозировке 0,3 и 0,6 мл 1 раз в день в виде подкожных инъекций. Дозировка препарата зависела от массы тела (до 70 кг – 0,3 мл, более 70 кг – 0,6 мл) и тяжести гестоза (при нефропатии II степени дозировка увеличивалась до 0,6 мл независимо от массы тела, 16 (69,6 %) беременных получали по 0,6 мл препарата, 7 (30,4 %) человек – по 0,3 мл. Длительность терапии определялась динамикой клинических проявлений гестоза, что при нефропатии I степени составило $6,8 \pm 2,7$ дней, а при нефропатии II степени $8,3 \pm 2,9$ дня.

До и после проведённого курса терапии в обеих группах анализировались клинико-лабораторные данные, показатели тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, а также уровень маркеров эндотелиальной дисфункции и исходы беременности для матери и плода.

При анализе полученных данных выявлено, что в результате традиционной терапии нефропатии I степени наблюдалось снижение уровней систолического АД с $136,4 \pm 0,9$ мм рт. ст. до $121,3 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) и диастолического АД с $88,3 \pm 1,1$ мм рт. ст. до $80,6 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), однако изменения показателей, характеризующих функцию почек не отмечалось. При нефропатии II степени наблюдалось достоверное снижение только уровня систолического артериального давления с $145,4 \pm 3,4$ мм рт. ст. до $131,2 \pm 4,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) при увеличении суточной дозировки клофелина, основного гипотензивного препарата, использованного в исследовании в 1,4 раза: с $0,18 \pm 0,01$ мг/сут до $0,26 \pm 0,01$ мг/сут ($p < 0,001$). Несмотря на некоторое улучшение показателей гемодинамики, отмечено уменьшение на 13 % суточного диуреза (с $1407,9 \pm 43,6$ мл/сут до $1225,0 \pm 29,8$ мл/сут ($p < 0,01$) и прогрессирование протеинурии в 1,2 раза (с $0,12 \pm 0,003$ г/л до $0,15 \pm 0,01$ г/л ($p < 0,05$)).

В группе пациенток, применявших фраксипарин в комплексной терапии нефропатии I степени, в отличие от общепринятой терапии, различий не было выявлено. В то же время, при применении фраксипарина у беременных с нефропатией II степени, при аналогичных изменениях показателей гемодинамики, не отмечалось ухудшения концентрационно-выделительной функции почек.

При анализе показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза до лечения отмечено, что у беременных с гестозом, по сравнению со здоровыми беременными женщинами, интенсивность агрегации была выше. Однако при увеличении тяжести нефропатии от I до II степени происходило ослабление интенсивности агрегации и возрастание нарушений обратимости первичной агрегации тромбоцитов.

При анализе эффективности терапии нефропатии I степени с применением только традиционных средств выявлено усугубление гиперагрегаци-

Показатель	1 группа	2 группа
	Фраксипарин, n = 23	Без НМГ n = 28
Срок преждевременных родов, нед.	35,3 ± 0,5	33,5 ± 0,8
Кесарево сечение при преждевременных родах	3 (13,0 %)	6 (21,4 %)
Прерывание беременности при доношенном сроке, количество	–	3
Кровотечения в родах до 500 мл	–	–
Кровотечения в родах более 500 мл	–	1
Оценка по Апгар, баллы	6,6 ± 0,5	6,0 ± 0,8
Масса тела детей, грамм	2428,3 ± 24,8*	2080,0 ± 71,4
Интенсивная терапия, количество детей	3 (13,0 %)	6 (21,4 %)

Примечание. * – p < 0,05

онных изменений, что проявлялось ускорением времени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 14 % – с $4,3 \pm 0,06$ мин до $3,7 \pm 0,1$ мин ($p < 0,001$) и увеличением количества пациенток с нарушением обратимости первичной агрегации на 25 %. После применения фраксипарина у 50 % беременных агрегация тромбоцитов становилась обратимой. У беременных с нефропатией II степени, в ходе проведения традиционной терапии гестоза наблюдался дальнейший гипоагрегационный сдвиг активности тромбоцитов в виде замедления времени их взаимодействия на $14,6$ % – с $3,5 \pm 0,2$ мин до $4,1 \pm 0,1$ мин ($p < 0,05$), а при добавлении в терапию фраксипарина, дальнейшего угнетения агрегационной активности тромбоцитов не отмечено.

Показатели свертывающей системы у беременных с гестозом характеризовались гиперкоагуляцией, прогрессирующей по мере увеличения тяжести нефропатии. При лечении беременных с использованием общепринятой терапии, не отмечено улучшения показателей коагуляционного потенциала крови, а после добавления в терапию фраксипарина отмечено удлинение индекса АПТВ: с

$0,9 \pm 0,01$ до $1,01 \pm 0,03$ ($p < 0,01$) у беременных с нефропатией I степени.

В нашем исследовании проводился также анализ изменения уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, отражающих воздействие препаратов на функционирование сосудистого эпителия. Анализ данных нашего исследования выявил повышение уровня нитритов крови, как конечных продуктов метаболизма NO, фактора Виллебранда и количества десквамированных эндотелиоцитов у беременных с гестозом соответственно тяжести нефропатии.

После проведения лечения только общепринятыми препаратами, происходило увеличение уровня всех маркеров: нитритов на 14,3 % ($с 7,2 \pm 0,4$ мкМ до $8,4 \pm 0,3$ мкМ ($p < 0,05$)), фактора Виллебранда на 13,9 % ($с 142,4 \pm 5,6$ % до $165,4 \pm 5,8$ % ($p < 0,05$)) при нефропатии I степени и количества циркулирующих эндотелиоцитов в $1,3$ раза ($с 18,0 \pm 1,5 \times 10^4/л$ до $23,7 \pm 1,7 \times 10^4/л$) при нефропатии II степени. После добавления в спектр лечения фраксипарина ухудшения этих показателей не происходило.

При использовании препаратов НМГ в комплексной терапии гестоза, по сравнению с общепринятой терапией, отмечено улучшение показателей, характеризующих благополучие исхода беременности для матери и плода, что отражено в таблице. Уменьшалось число случаев досрочного родоразрешения в связи с прогрессированием гестоза, беременность пролонгировалась на более длительный срок, новорожденные имели более высокую оценку по шкале Апгар, большие ростовые показатели, а также в 2 раза снижалось количество детей, требовавших лечения в условиях палаты интенсивной терапии. Отмечена также достаточно высокая безопасность фраксипарина в отношении геморрагических осложнений: случаев патологической кровопотери и не отмечено.

Таким образом, анализ изменения клинико-лабораторных данных, агрегационной активности

Информация о препарате

ФРАКСИПАРИН® (GlaxoSmithKline)
Надропарин кальция
Раствор для п/к введения
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антикоагулянт прямой.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика тромбозомболических осложнений при общехирургических и ортопедических вмешательствах; у больных с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или сердечной недостаточности в условиях отделения интенсивной терапии; нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда без зубца Q). Лечение тромбозов. Профилактика свёртывания крови во время гемодиализа.

ПРОТИПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к надропарину или любому другому компоненту препарата. Тромбоцитопения при применении надропарина в анамнезе. Признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза, за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином. Органические поражения органов со склонностью к кровоточивости (например, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки). Травмы или оперативные вмешательства на головном или спинном мозге или на глазах. Внутрочерепное кровоизлияние. Острый септический эндокардит. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) у пациентов, получающих Фраксипарин с целью лечения тромбозов, нестабильной стенокардии и инфаркты миокарда без зубца Q. Детский возраст (< 18 лет).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Образование маленькой подкожной гематомы в месте инъекции. Большие дозы могут провоцировать кровотечения различных лока-

лизаций и лёгкую тромбоцитопению (тип I), которая обычно исчезает в процессе дальнейшей терапии. Возможно временное умеренное повышение уровня печёночных ферментов (АЛТ, АСТ).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Особое внимание следует уделять конкретным инструкциям для каждого лекарственного препарата, относящегося к классу низкомолекулярных гепаринов, т. к. в них могут быть использованы различные единицы дозирования (ЕД или мг), вследствие чего недопустимо чередование Фраксипарина с другими НМГ при длительном лечении. Также необходимо обращать внимание на то, какой именно препарат используется – Фраксипарин или Фраксипарин Форте, т. к. это влияет на режим дозирования.

ФОРМА ВЫПУСКА

По 0,3 мл, 0,4 мл, 0,6 мл, 0,8 мл или 1,0 мл препарата в однодозовом стеклянном шприце с защитным корпусом, наконечником с иглой из нержавеющей стали, закрытой колпачком. По 2 или 10 шприцев в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту врача. Регистрационное удостоверение П № 015872/01 от 28.07. 2006 г.

За дополнительной информацией обращайтесь в ЗАО «ГлаксоСмит-Кляйн Трейдинг»: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3, эт. 5. бизнес-парк «Крылатские холмы». Тел. (495) 777-89-00, факс (495) 777-89-01.



GlaxoSmithKline

тромбоцитов, параметров свёртывающей системы крови и исхода беременности для матери и плода показал положительное влияние препарата НМГ фраксипарина в комплексном лечении гестоза, что позволяет рекомендовать его как эффективное средство для лечения сосудистых поврежденных при позднем гестозе.

Для иллюстрации данных нашего исследования приводим клинические примеры:

Пациентка П., 29 лет, страдающая хроническим пиелонефритом, поступила в клинику при сроке беременности 35 недель с диагнозом нефропатии I степени. При поступлении уровень АД 140/90 мм рт. ст., протеинурия 0,19 г/л, явления гиперкоагуляции по данным коагулограммы, повышенные степени и скорости агрегации тромбоцитов, снижение порога чувствительности первичной агрегации. Была начата комплексная терапия гестоза и назначен фраксипарин 0,3 мл 1 раз в день в течение 7 дней. В результате проведенного лечения произошло снижение и стабилизация уровня АД в пределах 120/80–130/80 мм рт. ст., протеинурия в разовой порции мочи не превышала 0,033 г/л, отмечено снижение интенсивности агрегации тромбоцитов. Пациентка была родоразрешена в срок через естественные родовые пути, оценка новорожденного по Ангар 8 баллов. Кровопотеря в родах составила 200 мл. Мать и новорожденный были выписаны домой на 7-е сутки послеродового периода.

Пациентка Д., 36 лет, страдающая гипертонической болезнью IIa стадии, варикозной болезнью и ожирением, предыдущая беременность которой осложнилась тяжёлым гестозом и досрочным прерыванием беременности при сроке 35 недель, поступила в клинику при сроке беременности 34 недели. Уровень АД, несмотря на гипотензивную терапию составлял 150/100–160/100 мм рт. ст., протеинурия 0,066 г/л, снижение суточного диуреза, выраженные отёки голеней, кистей рук, передней брюшной стенки. По данным коагулограммы выявлялась гиперкоагуляция (уровень фибриногена превышал 5 г/л), гиперагрегация тромбоцитов. В результате проведенной терапии с применением фраксипарина 0,6 мл в сутки в течение 10 дней удалось стабилизировать АД в пределах 130/90 мм рт. ст. без увеличения дозировки гипотензивных средств, произошла нормализация диуреза, протеинурии. Отмечено улучшение показателей свёртывающей системы крови (снижение уровня фибриногена до 4–4,2 г/л), снижение интенсивности агрегации тромбоцитов. Беременность была пролонгирована до доношенного срока, пациентка родоразрешена через естественные родовые пути с применением длительной эпидуральной анестезии, оценка новорожденного по Ангар составила 7, через 5 минут – 8 баллов. Кровопотеря в родах – 250 мл. Послеродовый период протекал без осложнений и пациентка с ребёнком выписаны домой на 9-е сутки.

Пациентка Ц., 21 года, первородящая, с миопией высокой степени и дистрофическими изменениями в сетчатке поступила в клинику при сроке беременности 34/35 недель с явлениями гестоза – нефропатии II степени, хронической плацентарной недостаточностью. Уровень АД – 150/100 мм рт. ст., протеинурия в разовой порции мочи 0,099 г/л, по данным тромбограммы – снижение скорости АДФ-индуцированной агрегации. По данным фетометрии – ассиметричная



Надежная защита
от тромботических
осложнений

Фраксипарин[®]
надропарин

Высокая эффективность и
низкий риск кровотечений

Краткая инструкция по медицинскому применению
препарата Фраксипарин (надропарин кальция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Раствор для подкожного введения. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА. Антикоагулянт прямой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Профилактика тромбозомболических осложнений: при общехирургических и ортопедических вмешательствах; у больных с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или сердечной недостаточности в условиях отделения интенсивной терапии, нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда без зубца Q). Лечение тромбозомболий. Профилактика свертывания крови во время гемодиализа. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к надропарину или любому другому компоненту препарата. Тромбоцитопения при применении надропарина в анамнезе. Признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза, за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином. Органические поражения органов со склонностью к кровоточивости (например, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки). Травмы или оперативные вмешательства на головном и спинном мозге или на глазах. Внутречерепное кровоизлияние. Острый септический эндокардит. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин.) у пациентов, получающих Фраксипарин с целью лечения тромбозомболий, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q). Детский возраст (< 18 лет). ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Образование маленькой подкожной гематомы в месте инъекции. Большие дозы могут провоцировать кровотечения различных локализаций и легкую тромбоцитопению (тип I), которая обычно исчезает в процессе дальнейшей терапии. Возможно временное умеренное повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ). ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Особое внимание следует уделять конкретным инструкциям по применению для каждого лекарственного препарата, относящегося к классу низкомолекулярных гепаринов, т.к. в них могут быть использованы различные единицы дозирования (ЕД или мг), вследствие чего недопустимо чередование Фраксипарина с другими НМГ при длительном лечении. Также необходимо обращать внимание на то, какой именно препарат используется – Фраксипарин или Фраксипарин Форте, т.к. это влияет на режим дозирования. ФОРМА ВЫПУСКА. По 0,3 мл, 0,4 мл, 0,6 мл, 0,8 мл или 1,0 мл препарата в однодозовом стеклянном шприце с защитным корпусом, наконечником с иглой из нержавеющей стали, закрытой колпачком. По 2 или 10 шприцев в картонной пачке. УСЛОВИЯ ОТПУСКА. Отпускается по рецепту врача. Регистрационное удостоверение П №015872/01 от 28.07.2006 г.

Для получения дополнительной информации
обращайтесь в ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг»:
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17,
корп. 3, эт. 5, бизнес-парк «Крылатские Холмы»
Тел. (495) 777 8900, факс (495) 777 8901



GlaxoSmithKline

форма гипотрофии плода, повышение резистентности кровотоку в маточных артериях и артерии пуповины без централизации плодового кровотока. После проведенной терапии гестоза с применением фраксипарина 0,6 мл в течение 14 дней, АД стабилизировано в пределах 130/80–130/90 мм рт. ст, протеинурия не более 0,033 г/л, нормализовался диурез, уменьшилась выраженность отеков, показатели интенсивности агрегации тромбоцитов пришли в соответствие с нормой для данного срока беременности. По данным доплерометрии отмечено снижение резистентности кровотока в артерии пупови-

ны. Беременность была пролонгирована до 37 недель, пациентка родоразрешена операцией планового кесарева сечения под эпидуральной анестезией в связи с миопией. Фраксипарин отменен за сутки до родоразрешения. Родился доношенный мальчик с признаками гипотрофии I степени, оценкой по Ангар 7, через 5 минут – 8 баллов. Кровопотеря во время операции составила 600 мл. Послеродовый период протекал без осложнений, мать с ребенком выписаны домой на 12-е сутки.

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline.

Современные проблемы клинической нутрициологии в акушерстве

П.В. Буданов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова РМАПО

Рациональное питание женщин во время беременности определяет как её собственное здоровье, так и полноценное развитие и здоровье будущего ребёнка. Особая роль в этом принадлежит незаменимым аминокислотам, полиненасыщенным жирным кислотам и витаминам. Организм матери во время беременности является единственным источником пищевых веществ для плода.

Рождение здорового ребёнка в современных условиях нашей жизни стало определённой проблемой: у 80–85 % новорождённых наблюдаются различные отклонения в состоянии здоровья. Среди проблем вызывающих тревогу педиатров – замедление физического, нервно-психического и репродуктивного развития детей. Всего за последние 10 лет в России стало в 4 раза больше низкорослых детей и в 2 раза больше детей – инвалидов. Многие врождённые аномалии развития новорождённых – следствие неправильного питания будущей матери, дефицита тех или иных питательных веществ.

Вызывают тревогу данные о распространённости дефицита витаминов в различных регионах России, в т. ч. у беременных и кормящих женщин, а также новорождённых и грудных детей.

Широкомасштабные эпидемиологические исследования, выполненные Институтом питания РАМН, позволили выявить такие важные нарушения в пищевом статусе населения России, как избыточное потребление животных жиров; дефицит большинства витаминов (в т. ч. витаминов антиоксидантного ряда – С, Е, А и β-каротина; дефицит минеральных веществ – кальция, железа; дефицит микроэлементов – йода, фтора, селена, цинка; дефицит растительных и (иногда) животных белков; дефицит полиненасыщенных жирных кислот; выраженный дефицит пищевых волокон. Дефицит витаминов группы В выявляется у 20–100 % обследованных, аскорбиновой кислоты – у 13–50 %, каротиноидов – у 25–94 % при относительно хорошей обеспеченности витаминами А и Е. В целом, прак-

тически не обнаруживается женщин, обеспеченных всеми витаминами. У подавляющего большинства обследованных (70–80 %) наблюдается сочетанный дефицит трёх и более витаминов, т. е. полигиповитаминозные состояния независимо от возраста, времени года, места проживания и профессиональной принадлежности.

Не намного лучше обстоит ситуация с потреблением белка, особенно полноценного, содержащего необходимый набор незаменимых аминокислот в оптимальной пропорции. За последние 10 лет потребление белка населением нашей страны неуклонно снижалось, в частности, у женщин, живущих в городских условиях – с 75 до 51,9 г в сутки, у живущих в сельских условиях – с 89,7 до 54,9 г в сутки. Особенно существенно снизилось среднесуточное потребление животного белка – до 30–34 г в сутки.

Существующая дефицитная структура питания оказывает неблагоприятное влияние, прежде всего на защитные системы организма, подавляя реакции неспецифической резистентности организма, создавая и обуславливая формирование факторов риска любых заболеваний.

Таким образом, недостаточное потребление витаминов является массовым и постоянно действующим фактором, оказывающим отрицательное воздействие на здоровье, развитие и жизнеспособность всей нации.

В период беременности значительно возрастает (на 25 %) потребность женщины в витаминах и минералах. Даже при физиологически протекающей беременности с четвёртого месяца потребность организма женщины в витаминах начинает увеличиваться, так как запасы витаминов и микроэлементов используются для роста плода. Высокая потребность в железе и некоторых витаминах связана с увеличением объёма крови при беременности и кровопотерей во время родов. Секретция грудного молока (в среднем 700–900 мл в сутки) в период кормления ребёнка грудью также способствует истощению запасов витаминов и микроэлементов. Потребность в витаминах у женщин во время беременности и лактации возрастает более чем в 1,5 раза.

Дефицит питательных веществ в прекоцептуальный период и тем более во время беременности, когда потребность женского организма особенно велика, наносит ущерб здоровью матери и ребёнка, повышает риск перинатальной патологии, увеличивает детскую смертность, является одной из причин недоношенности, врождённых уродств, нарушений физического и умственного развития детей.

Дефицит различных нутриентов на ранних этапах онтогенеза (первые 3 месяца беременности) может приводить к нарушениям нормального внутриутробного развития и даже к гибели плода. Так, дефицит витаминов способствует возникновению и развитию железодефицитной анемии,