

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-95-104

# Оценка эффективности и комплаентности применения Вожея® у женщин на этапе прегравидарной подготовки и в ранние сроки беременности

И.Н. Кононова<sup>1,2</sup>, Е.Н. Карева<sup>1,3</sup>, Е.В. Стебеньяева<sup>4</sup>, Н.А. Шмакова<sup>5</sup>, И.В. Грабан<sup>6</sup>, Т.А. Огурцова<sup>7</sup>, Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>, С.В. Орлова<sup>8</sup>

<sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ООО «МЦДПО», Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>4</sup>ООО «СМАРТЛАБ», Екатеринбург, Россия

<sup>5</sup>ООО МЦ «АНГИО ЛАЙН ПЛЮС», Екатеринбург, Россия

<sup>6</sup>ООО Медицинский центр «Эдельвейс», Арамил, Россия

<sup>7</sup>ГБУЗ СО «ЕКПЦ», Екатеринбург, Россия

<sup>8</sup>РУДН, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность, безопасность и переносимость комплекса Вожея® для профилактики железодефицитной анемии и дефицита фолиевой кислоты у женщин на прегравидарном этапе и в ранние сроки беременности, а также комплаентность пациенток относительно его применения.

**Материал и методы:** проспективное многоцентровое клиническое наблюдательное исследование проведено в четырех медицинских центрах и женских консультациях г. Екатеринбурга в 2022 г. В исследование включено 87 женщин с латентным железодефицитом (уровень ферритина составлял менее 15 нг/мл). Первую группу составили 37 женщин на этапе прегравидарной подготовки, вторую — 50 беременных пациенток на сроке до 12 нед. гестации. Все пациентки получали комплекс Вожея® по 1 таблетке 1 раз в день в течение трех месяцев. Оценка клиничко-лабораторной эффективности (отсутствие объективных признаков анемии, динамика уровня гемоглобина, ферритина, фолатов крови) и переносимости (частота развития нежелательных явлений, переносимость приема по визуально-аналоговой шкале) проводилась через 30, 60 и 90 дней после начала приема.

**Результаты исследования:** начиная с 1-го месяца приема исследуемого комплекса в обеих группах наблюдалась положительная динамика клиничко-лабораторных показателей. Прирост уровня гемоглобина к 3-му месяцу терапии в группе прегравидарной подготовки составил 17 (13,9%) единиц, уровень ферритина увеличился в 6,3 раза (клинически значимый через 2 мес. приема), уровень фолатов плазмы крови — в 4,6 раза. Во 2-й группе прирост уровня гемоглобина, учитывая прогрессирующую беременность, за 3 мес. приема исследуемого продукта составил 19 (17%) единиц, уровень ферритина увеличился в 5,9 раза (клинически значимый — через 2 мес. приема), уровень фолатов плазмы крови увеличился в 3,9 раза. В 1-й группе нежелательные явления отмечались только у 2/37 (5,4%) пациенток — наблюдалось темное окрашивание стула на 2-м месяце наблюдения. Во 2-й группе в течение 1-го месяца приема продукта отмечалось развитие нежелательных явлений в виде тошноты в 3/50 (6%) случаях. Все пациентки отметили хорошую переносимость продукта, что обеспечило высокую комплаентность.

**Заключение:** пероральная поддержка гомеостаза железа и фолиевой кислоты приемом комплекса Вожея® в течение трех месяцев на этапе прегравидарной подготовки и в ранние сроки беременности является обоснованным вариантом благодаря высокой эффективности, хорошей переносимости с минимальным риском развития побочных эффектов, что обуславливает высокую комплаентность.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** железа пирофосфат, фолиевая кислота, прегравидарная подготовка, беременность, активный метаболит фолиевой кислоты, метилтетрагидрофолат, глюкозаминовая соль, Quatrefolic, микронизированное микроинкапсулированное железо, Вожея, комплаентность.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Кононова И.Н., Карева Е.Н., Стебеньяева Е.В. и др. Оценка эффективности и комплаентности применения Вожея® у женщин на этапе прегравидарной подготовки и в ранние сроки беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(2):95–104. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-95-104.

## Assessment of the efficacy and compliance with Vojea® in women during the pregravid preparation and the early stages of pregnancy

I.N. Kononova<sup>1,2</sup>, E.N. Kareva<sup>1,3</sup>, E.V. Stebenyayeva<sup>4</sup>, N.A. Shmakova<sup>5</sup>, I.V. Graban<sup>6</sup>, T.A. Ogurtsova<sup>7</sup>, Yu.E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, S.V. Orlova<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>LLC "Interregional Center for Continuing Professional Education", Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>LLC "SMARTLAB", Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>5</sup>LLC Medical Center "ANGIO LINE PLUS", Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>6</sup>LLC Medical Center "Edelweiss", Aramil, Russian Federation

<sup>7</sup>Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>8</sup>Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to assess the clinical efficacy, safety and tolerability of Vojea® in the prevention of iron-deficiency anemia and folic acid deficiency in women during the preconception (pregravid) period and early stages of pregnancy, as well as to evaluate patient compliance with this product.

**Patients and Methods:** this prospective multi-center observational study was performed in 2022 in four medical centers and women's health clinics of Ekaterinburg. The study included 87 women with latent iron deficiency (mean ferritin level below 15 ng/ml). The first group consisted of 37 women during the pregravid preparation period, and the second group consisted of 50 pregnant patients with up to 12 weeks of pregnancy. Patients received the Vojea® once daily for three months. Clinical and laboratory efficacy (the absence of objective anemia signs and the changes in hemoglobin level, folate and ferritin blood tests over time), as well as tolerability (the rate of adverse events, tolerability of the taken product evaluated using the visual analog scale) was assessed at days 30, 60 and 90 after the beginning of treatment.

**Results:** beginning from the first month of treatment with the studied complex, some positive changes in clinical symptoms and laboratory findings were reported in both groups. By the third month of therapy, the increment of hemoglobin level in the pregravid preparation group was 17 (13.9%) units, the level of ferritin increased by 6.3 times (clinically significant after two months of the product intake), and the level of blood serum folates increased by 4.6 times. In group 2, the increment of hemoglobin level, as pregnancy was progressing, in three months of the product intake reached 19 units (17%), the level of ferritin increased by 5.9 times (clinically significant after two months of treatment), and the level of blood serum folates increased by 3.9 times. In group 1, adverse events were reported only in 2/37 (5.4%) patients who had dark stool color on the 2<sup>nd</sup> month of follow-up. In group 2, such adverse events as nausea were reported in 3/50 (6%) patients during the 1<sup>st</sup> month of product intake. All patients informed that the product was well tolerated which ensured high patient compliance.

**Conclusion:** maintaining iron and folic acid homeostasis by oral intake of the Vojea® complex during three months in the preconception period and early stages of pregnancy is a feasible option based on its high efficacy and good tolerability with the minimal risk of side effects, encouraging high patient compliance.

**KEYWORDS:** ferric pyrophosphate, folic acid, pregravid preparation, pregnancy, active metabolite of folic acid, methyltetrahydrofolate, glucosamine salt, Quatrefolic, micronized microencapsulated ferric iron, Vojea, compliance.

**FOR CITATION:** Kononova I.N., Kareva E.N., Stebenyeva E.V. et al. Assessment of the efficacy and compliance with Vojea® in women during the pregravid preparation and the early stages of pregnancy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):95–104 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-95-104.

## ВВЕДЕНИЕ

Железодефицитные и фолатдефицитные состояния являются одними из самых распространенных в мире как среди гинекологических пациенток репродуктивного возраста, так и у женщин во время беременности<sup>1,2</sup>. Дефицит таких жизненно важных микронутриентов, как железо и фолиевая кислота, может способствовать развитию ряда заболеваний, в том числе гинекологических, со снижением репродуктивного потенциала, осложняя течение физиологических процессов в организме, течение соматических заболеваний [1, 2]. Дефицит железа и фолатов в период гестации может приводить к развитию различных осложнений беременности, фетоплацентарной недостаточности и патологическому течению родов [3, 4]. Репродуктивная значимость вышеуказанных дефицитов основана также на возможном формировании пороков развития плода и развития когнитивных нарушений у новорожденного [5, 6].

В настоящее время клинические рекомендации международных врачебных сообществ включают назначение железа и фолиевой кислоты женщинам на прегравидарном этапе, во время беременности, в послеродовом периоде<sup>3,4</sup> [7].

Однако рекомендуемое пероральное применение препаратов железа имеет ряд ограничений. Низкая биодоступность и плохая приверженность пациенток терапии вследствие неблагоприятного профиля безопасности, а также риски передозировки из-за возможного возникновения ферроптоза и связанных с ним заболеваний привели к поиску новых решений [8]. Одним из них стала разработка технологии микроинкапсуляции железа с его последующей микроинкапсуляцией в лецитиновую оболочку. Уменьшение размера частиц пирофосфата железа увеличивает соотношение площади поверхности молекулы и скорости растворения, что влияет на биодоступность. Микроинкапсуляция частиц фосфолипидным слоем обеспечивает защиту железа от воздействия ферментов слюны и желудочного сока, взаимодействия со щелочными соками, солями желчных кислот, кишечной флорой и свободными радикалами, следовательно, обеспечивает высокий профиль безопасности, а особый механизм эндоцитоза микроэлемента М-клетками тонкого кишечника позволяет увеличить площадь всасывания железа и обеспечивает его таргетную доставку макрофагами по лимфе в депо-органы, что значительно увеличивает биодоступность [9].

<sup>1</sup> The global prevalence of anaemia in 2011. (Electronic resource.) URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/177094> (access date 01.02.2023).

<sup>2</sup> WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020. (Electronic resource.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569880/> (access date 01.02.2023).

<sup>3</sup> World Health Organization (2017). Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/publications/item/9789241513067> (access date 01.02.2023).

<sup>4</sup> World Health Organization (2016). Guideline: Iron supplementation in postpartum women. (Electronic resource.) URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/249242> (access date 01.02.2023).

Применение фолиевой кислоты также сопровождается некоторыми ограничениями: полиморфизм ряда ферментов не позволяет метаболизировать фолиевую кислоту до активных фолатов; обогащение продуктов питания фолиевой кислотой в ряде случаев приводит к передозировке фолатов с формированием большого количества неметаболизированной фолиевой кислоты с ее потенциальными токсическими эффектами; применение высоких доз фолиевой кислоты способствует маскировке  $V_{12}$ -дефицитной анемии в обход реакции метилирования [10]. Для решения данных проблем разработан активный метаболит фолиевой кислоты Quatrefolic®. Глюкозаминовая соль 5-метилтетрагидрофолата обладает повышенной растворимостью в сравнении с ее предшественниками, всасывается в тонком кишечнике с помощью ненасыщенного переносчика и может сразу вступать в реакции фолатного цикла, без прохождения реакций с участием дефектных ферментов вследствие полиморфизма гена. Это обеспечивает лучший ответ в виде достижения необходимого уровня фолатов крови, что особенно важно на этапе планирования беременности и во время гестации для профилактики ряда осложнений: внутриутробных пороков развития плода, эндотелиальных дисфункций и депрессивных расстройств у матери [11].

Сочетание двух высокотехнологичных молекул — активного фолата Quatrefolic® (глюкозаминовая соль 5-метилтетрагидрофолата) и микронизированного микроинкапсулированного пирофосфата железа в России представлено в итальянском комплексе Вожея® (производитель BMG Pharma). Доказательная база ранее проведенных исследований подтверждает, что компоненты комплекса позволяют решать ряд фармакокинетических и фармакодинамических проблем в восполнении дефицита основных микронутриентов (железа и фолиевой кислоты) у женщин репродуктивного возраста [12–14]. Для расширения доказательной базы эффективности комплекса инициировано и проведено многоцентровое проспективное клиническое исследование.

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность, безопасность, переносимость комплекса Вожея® для профилактики железодефицитной анемии и дефицита фолиевой кислоты у женщин на прегравидарном этапе и в ранние сроки беременности, а также комплаентность пациенток относительно его применения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое проспективное клиническое наблюдательное исследование в четырех клинических центрах г. Екатеринбурга в период с мая по октябрь 2022 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 27.06.2022, выписка из протокола заседания локального этического комитета РНИМУ им. Н.И. Пирогова № 220. Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

**Критериями включения** являлись: 1) датированная и подписанная форма информированного согласия; 2) возраст от 18 до 45 лет; 3) состояние прегравидарной подготовки или беременность до 12 нед. 4) уровень ферритина менее 15,0 нг/мл по данным лабораторного исследования; 5) решение врача о назначении исследуемого продукта амбулаторно.

**Критериями не включения** были: 1) наличие клинических или лабораторных признаков железодефицитной анемии (уровень Hb менее 110 г/л у беременных и 120 г/л у небеременных); 2) прием других препаратов/добавок, содержащих железо или фолиевую кислоту / фолаты, метотрексат и противосудорожные препараты; 3) противопоказания к применению исследуемого продукта.

Все включенные в исследование пациентки в рамках протокола осуществляли 5 визитов к врачу: визит скрининга (визит 1), визит включения в исследование с назначением комплекса через 1–7 дней после визита скрининга (визит 2) и 3 визита наблюдения через  $30 \pm 7$  дней (визит 3),  $60 \pm 7$  дней (визит 4) и  $90 \pm 7$  дней (визит 5) от назначения исследуемого комплекса.

На этапе скрининга проводился сбор социодемографической информации (возраст, рост, масса тела) и данных акушерско-гинекологического анамнеза (число беременностей и родов, наличие в анамнезе детей с пороками развития нервной трубки, бесплодия, невынашивания беременности, срок беременности (для беременных), факт приема ранее препаратов железа и развития побочных эффектов с их описанием, факт приема ранее фолиевой кислоты с указанием дозировки). Проводилась оценка наличия субъективных признаков анемии — жалоб на слабость, головокружение, усталость, снижение работоспособности, а также оценка клинических симптомов анемии с помощью физического осмотра, в частности, оценивалось наличие бледности кожных покровов и слизистых. Лабораторная диагностика осуществлялась централизованно в лаборатории «СИТИЛАБ» (г. Екатеринбург) и включала: гематологические и феррокинетические показатели (с референсными значениями): гемоглобин (110–160 г/л у беременных и 121,3–148,70 г/л у небеременных), гематокрит (34,79–44,27%), эритроциты ( $3,83\text{--}4,86 \times 10^{12}/\text{л}$ ) средний объем эритроцитов (81,30–100,12 (фл); показатели обмена железа (с референсными значениями): сывороточный ферритин ( $>15,0$  нг/мл), сывороточное железо (5,8–34,5 мкмоль/л, насыщение трансферрина (15,0–50,0%); показатели обмена фолиевой кислоты: концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови (3,1–19,9 нг/мл).

В скрининге участвовала 121 женщина, но всем критериям включения соответствовали только 87 пациенток, которых и включили в исследование. Согласно дизайну все женщины были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 37 пациенток, планирующих беременность; 2-ю группу составили 50 беременных пациенток (срок до 12 нед.). Данным пациенткам на 2-м визите включения амбулаторно был назначен комплекс Вожея® внутрь по 1 таблетке 1 раз в день в соответствии с информацией из листка-вкладыша. Врачом была рекомендована продолжительность приема 3 мес.

На каждом визите наблюдения — через  $30 \pm 7$  дней (визит 3),  $60 \pm 7$  дней (визит 4) и  $90 \pm 7$  дней (визит 5) от назначения исследуемого комплекса — проводился опрос пациенток аналогично визиту скрининга на предмет наличия жалоб (субъективные признаки анемии), физикальный осмотр (клинические признаки анемии) с одновременным назначением контрольного лабораторного обследования (оценивались в динамике те же показатели крови, что и во время скрининга). Дополнительно оценивалась переносимость применения продукта путем опроса пациенток по 5-балльной визуально-аналоговой шкале: 1 балл означал плохую переносимость, 2 балла — хорошую ближе



к плохой, 3 балла — хорошую переносимость, 4 балла — хорошую ближе к отличной, 5 баллов — отличную.

Для оценки профиля безопасности во время опроса фиксировались все нежелательные явления (НЯ) на фоне применения исследуемого комплекса, с их описанием в случае развития.

Для статистической обработки данных использовались стандартные пакеты программ (SPSS 23.0, MedCalc 12.5.0). Количественные и качественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50). Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, применялись:  $n$ ,  $M \pm SD$ , где  $n$  — число наблюдений,  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — стандартное отклонение. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы ( $Me$ ) и квартилей ( $Q1$ ;  $Q3$ ). Достоверность различий проверялась с помощью параметрических и непараметрических методов статистики. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона, при сохранении нормального распределения показателей —  $t$ -тест парных образцов. При сравнении качественных показателей в двух связанных группах использовался тест  $\chi^2$  по методу МакНемара, если распределение было нормальным, и точный тест МакНемара в случае неправильного распределения. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принималась величина  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные демографических показателей и акушерско-гинекологического анамнеза по группам представлены в таблице 1. Ни у одной из пациенток в анамнезе не отмечено детей/беременностей с пороками развития нервной трубки.

Первый и второй месяцы приема исследуемого комплекса завершили все 87 пациенток, третий — 85, т. е. полностью завершили курс приема более 97,7% пациенток. Только 2 (4%) пациентки из группы беременных не завершили курс по причине несоблюдения требований протокола.

При анализе жалоб у пациенток в 1-й и 2-й группах выявлено наличие субъективных признаков анемии в 8/37 (22%) и 12/50 (24%) случаях соответственно. На фоне приема исследуемого комплекса произошло полное разрешение субъективных признаков в обеих группах уже на 1-м месяце приема с сохранением результата в течение оставшегося срока наблюдения. Возникновения клинических признаков анемии также не отмечалось в ходе всех визитов наблюдения.

Анализ лабораторных показателей продемонстрировал положительную динамику по всем изученным лабораторным параметрам уже после 30 дней приема исследуемого продукта в обеих группах, эта динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения (табл. 2 и 3).

Прирост уровня гемоглобина через 3 мес. терапии в группе прегравидарной подготовки составил 17 (13,9%) единиц, уровень ферритина увеличился в 6,3 раза (клинически значимый — через 2 мес. приема), уровень фолатов плазмы крови — в 4,6 раза.

Количество женщин с нормальным уровнем гемоглобина ( $\geq 120$  г/л у небеременных женщин) и нормальным

**Таблица 1.** Демографические показатели и данные акушерско-гинекологического анамнеза пациенток

**Table 1.** Patient demographic characteristics and data of obstetrics and gynecological history

Показатель Characteristics	Планирующие беременность Planning a pregnancy (n=37)	Беременные до 12 нед. Pregnant women up to 12 weeks (n=50)
Возраст, годы Age, years (M±SD)	25,3±2,1	25,4±2,2
Рост, см / Height, cm (M±SD)	161,03±3,2	161,42±2,8
Масса тела, кг / Weight, kg (M±SD)	59,47±4,46	58,84±4,41
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup> (M±SD)	22,9±1,36	22,6±1,39
Число беременностей, среднее Number of pregnancies, M	1	1,18
Число родов, среднее Number of deliveries, M	0,45	0,52
Невынашивание беременности Miscarriages, n (%)	9/37 (24,3)	18/50 (36)
Бесплодие / Infertility, n (%)	0	10/50 (20)
Срок беременности, нед. Pregnancy term, weeks, (M±SD)	НП	5,5±2,8
Наличие признаков токсикоза беременности Presence of pregnancy toxicity signs, n (%)	НП	7/50 (14)
Терапия железом в анамнезе Iron therapy in medical history, n (%)	18/37 (48,7)	33/50 (66)
Случаи побочных эффектов на фоне терапии железом Adverse events amid iron therapy, n (%)	18/18 (100)	33/33 (100)
Прием фолиевой кислоты в анамнезе / Folic acid intake in medical history, n (%)	22/37 (59,5)	42/50 (84)
Назначаемая ранее доза фолиевой кислоты, мкг (среднее) / Earlier administered dosage of folic acid, µg (M)	461	612

уровнем ферритина (15–150 нг/мл), а также нормальным уровнем фолиевой кислоты в плазме ( $\geq 3$  нг/мл) в группе планирующих беременность на 1, 2 и 3-м месяцах наблюдения составило 35/37 (94,6%), 37/37 (100%) и 37/37 (100%) соответственно. Отметим, что число пациенток с отсутствием предлатентного железодефицита (сывороточный ферритин  $\geq 40$  нг/мл) на 2-м и 3-м месяцах приема исследуемого комплекса составило 31/37 (83,8%) и 37/37 (100%) соответственно.

Во 2-й группе прирост уровня гемоглобина, учитывая прогрессирующую беременность, за 3 мес. приема ис-

**Таблица 2.** Динамика лабораторных показателей крови на фоне приема комплекса Вожея® в группе прегравидарной подготовки, M±SD**Table 2.** Changes in the blood test parameters during the intake of Vojea® complex in the pregravid preparation group, M±SD

Лабораторный показатель Test parameter	Исходно Baseline (n=37)	После начала приема / After the therapy start			Статистическая значимость различий Statistical significance of differences, p-value
		30 дней (n=37)	2 мес. (n=37)	3 мес. (n=37)	
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	122,1±11,5	125,8±11,5	136,95±12,6	139,11±13,2	p <sub>1-2</sub> =0,005 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>1-4</sub> =0,0001
Гематокрит, % Hematocrit, %	36,1±2,5	43,6±4,1	44,4±4,2	45,49±4,1	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>1-4</sub> =0,0001
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л Erythrocytes, 10 <sup>12</sup> /l	3,98±0,3	4,02±0,4	4,25±0,4	4,26±0,4	p <sub>1-2</sub> =0,528 p <sub>1-3</sub> =0,613 p <sub>1-4</sub> =0,572
Средний объем эритроцитов, 10 <sup>-15</sup> /л Mean corpuscular volume, 10 <sup>-15</sup> /l	89,1±8,1	89,98±8,2	95,9±9,2	95,2±9,1	p <sub>1-2</sub> =0,725 p <sub>1-3</sub> =0,002 p <sub>1-4</sub> =0,002
Сывороточный ферритин, нг/мл Serum ferritin, ng/ml	12,4±1,1	17,72±1,5	54,45±4,9	77,8±7,3	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>1-4</sub> =0,0001
Сывороточное железо, мкмоль/л Serum iron, μmol/l	21,1±1,8	22,6±2,1	27,5±2,4	27,2±2,3	p <sub>1-2</sub> =0,374 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>1-4</sub> =0,0001
Индекс насыщения трансферрина железом Transferrin saturation index	26,3±2,5	23,04±2,1	27,37±2,4	27,6±2,5	p <sub>1-2</sub> =0,038 p <sub>1-3</sub> =0,026 p <sub>1-4</sub> =0,013
Концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови, нг/мл Folic acid concentration in blood serum, ng/ml	3,8±0,2	6,105±0,5	16,9±1,3	17,5±1,2	p <sub>1-2</sub> =0,0028 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>1-4</sub> =0,0001

**Примечание.** p<sub>1-2</sub> — статистическая значимость различий между показателями перед лечением и через месяц после начала терапии, p<sub>1-3</sub> — статистическая значимость различий между показателями перед лечением и через 2 мес. после начала терапии, p<sub>1-4</sub> — статистическая значимость различий между показателями перед лечением и через 3 мес. после начала терапии.

**Note.** p<sub>1-2</sub> — the significance of differences between the values before therapy and one month after the beginning of therapy; p<sub>1-3</sub> — the significance of differences between the values before therapy and two months after the beginning of therapy; p<sub>1-4</sub> — the significance of differences between the values before therapy and three months after the beginning of therapy.

следуемого продукта составил 19 единиц (17%), уровень ферритина увеличился в 5,9 раза (клинически значимый — на 2-м месяце приема), уровень фолатов плазмы крови — в 3,9 раза.

Доля женщин в этой группе с нормальным уровнем гемоглобина (≥110 г/л) и нормальным уровнем ферритина (15–150 нг/мл), а также нормальным содержанием фолиевой кислоты в плазме (≥3 нг/мл) в группе беременных на 1, 2 и 3-м месяцах наблюдения составила 98, 100 и 100% соответственно. На 2-м и 3-м месяцах наблюдения уровень ферритина превышал 40 нг/мл у 98% (49/50) и 100% (48/48) пациенток, что говорило об отсутствии предла-тентного железодефицита по завершении курса приема исследуемого комплекса.

В течение всего периода наблюдения доля пациенток с отличной и хорошей переносимостью исследуемого комплекса (4 и 5 баллов) составляла 100% в каждой из групп.

В 1-й группе НЯ отмечались только у 2/37 (5,4%) пациенток — наблюдалось темное окрашивание стула на 2-м месяце наблюдения. Во 2-й группе в течение 1-го месяца приема продукта отмечалось развитие НЯ

в виде тошноты в 3/50 (6%) случаях с разрешением события в ходе оценки на последующих визитах, что, по всей видимости, могло быть также связано с симптомами токсикоза беременности.

Из 87 пациенток общей выборки, включенных в исследование, 51 женщина ранее принимала препараты железа. Сравнение спектра НЯ в этой выборке на фоне приема железосодержащих препаратов в анамнезе и на фоне приема Вожея® в течение трех месяцев показало лучший профиль безопасности в случае применения последнего (см. рисунок).

## ОБСУЖДЕНИЕ

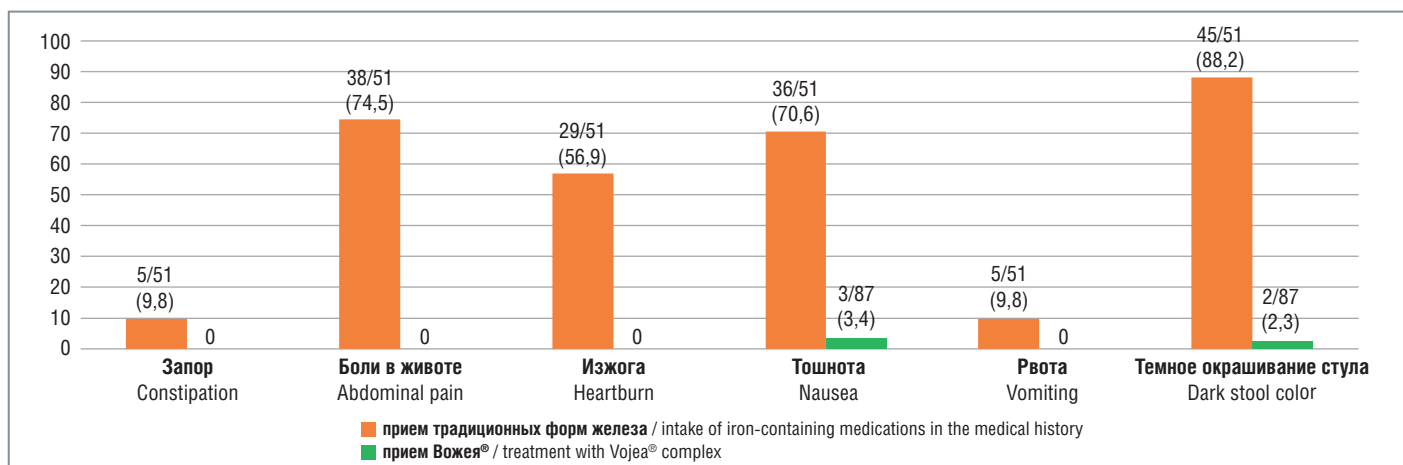
Применение комплекса Вожея® у женщин, находящихся на этапе прегравидарной подготовки, и беременных в I триместре показало высокую эффективность в профилактике клинических и лабораторных признаков железодефицитной анемии и дефицита фолиевой кислоты. У всех пациенток наблюдалось не только поддержание в норме показателей уровня гемоглобина кро-

**Таблица 3.** Динамика лабораторных показателей крови на фоне приема комплекса Вожея® в группе беременных  
**Table 3.** Changes in the blood test parameters during the intake of Vojea® complex in the group of pregnant women

Лабораторный показатель Test parameter	Исходно Baseline, (n=50)	После начала приема / After the therapy start			Достоверность различий Statistical significance of differences, p-value
		30 дней / 30 days (n=50)	60 дней / 60 days (n=50)	90 дней / 90 days (n=50)	
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l, M±SD	113,34±10,7	125,94±11,6	135,34±12,9	132,66±12,4	p <sub>1-2</sub> =0,004 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>1-4</sub> =0,0001
Гематокрит Hematocrit, %, M±SD	35,93±3,2	43,72±4,2	45,07±4,4	43,02±4,0	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>1-4</sub> =0,0001
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л Erythrocytes, 10 <sup>12</sup> /l, M±SD	3,79±1,1	4,08±0,31	4,15±0,3	4,08±0,43	p <sub>1-2</sub> =0,616 p <sub>1-3</sub> =0,729 p <sub>1-4</sub> =0,658
Средний объем эритроцитов, 10 <sup>-15</sup> /л / Mean corpuscular volume, 10 <sup>-15</sup> /l, M±SD	87,22±7,3	89,35±8,3	95,33±9,3	91,89±9,2	p <sub>1-2</sub> =0,823 p <sub>1-3</sub> =0,004 p <sub>1-4</sub> =0,006
Сывороточный ферритин, нг/мл / Serum ferritin, ng/ml, M±SD	12,62±1,2	19,20±1,6	56,79±5,4	74,58±7,2	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>1-4</sub> =0,0001
Сывороточное железо, мкмоль/л / Serum iron, μmol/l, M±SD	20,99±1,7	22,46±1,9	26,94±2,3	26,01±2,2	p <sub>1-2</sub> =0,007 p <sub>1-3</sub> =0,002 p <sub>1-4</sub> =0,002
Индекс насыщения трансферрина железом Transferrin saturation index, M±SD	24,19±2,2	23,08±2,14	27,04±2,5	26,27±2,3	p <sub>1-2</sub> =0,043 p <sub>1-3</sub> =0,072 p <sub>1-4</sub> =0,061
Концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови, нг/мл / Folic acid concentration in blood serum, ng/ml, M±SD	4,324±0,3	7,684±0,6	17,812±1,5	16,64±1,4	p <sub>1-2</sub> =0,0023 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>1-4</sub> =0,0001

**Примечание.** p<sub>1-2</sub> — достоверность различий между показателями перед лечением и через месяц после начала терапии, p<sub>1-3</sub> — достоверность различий между показателями перед лечением и через 2 мес. после начала терапии, p<sub>1-4</sub> — достоверность различий между показателями перед лечением и через 3 мес. после начала терапии.

**Note.** p<sub>1-2</sub> — the significance of differences between the values before therapy and one month after the beginning of therapy; p<sub>1-3</sub> — the significance of differences between the values before therapy and two months after the beginning of therapy; p<sub>1-4</sub> — the significance of differences between the values before therapy and three months after the beginning of therapy.



**Рисунок.** Спектр НЯ на фоне приема железосодержащих препаратов в анамнезе и на фоне приема комплекса Вожея®, n/N (%)

**Figure.** Range of AE amid the intake of iron-containing medications in the medical history and amid the treatment with Vojea® complex, n/N (%)

ви и фолиевой кислоты в плазме крови, но и достижение нормального уровня ферритина (в рамках референсных значений) к 3-му месяцу приема данного комплекса. Ни у одной из пациенток не наблюдалось развитие клинических признаков анемии во время контрольных осмотров. При этом разрешение субъективных признаков анемии произошло у большинства пациенток уже через 1 мес. после начала приема исследуемого комплекса с сохранением результата на протяжении всего периода наблюдения. Положительная динамика наиболее информативных лабораторных показателей крови (гемоглобин, сывороточный ферритин, концентрация фолиевой кислоты в плазме крови) была отмечена после 1-го месяца приема с клинически значимым приростом в последующие 2 мес. Так, в обеих группах к 3-му месяцу приема исследуемого комплекса прирост уровня гемоглобина в среднем составил 18 единиц, уровень ферритина увеличился в 6 раз с клинически значимыми результатами (уровень более 40 нг/мл) через 60 дней приема комплекса, уровень фолатов плазмы крови увеличился в среднем в 4 раза. Важно, что и перенасыщения организма железом и фолатами по данным проведенных исследований не обнаружено.

Показатели, зарегистрированные после применения изученного нами комплекса, оказались сопоставимы с результатами применения других железосодержащих препаратов и фолиевой кислоты. Так, в нескольких отечественных работах применение препарата, содержащего 50 мг элементного железа (152 мг fumarata железа) и 500 мкг фолиевой кислоты, у пациенток с латентным железодефицитом на этапе планирования беременности привело к повышению содержания ферритина до 30 мкг/мл и более после трех месяцев приема [15, 16]. В настоящем исследовании повышение уровня ферритина до аналогичных значений отмечалось уже через 2 мес. приема, что могло свидетельствовать о высокой биодоступности.

Отметим, что применение продукта с сукросомальным железом в суточной дозе 30 мг в течение двух месяцев для коррекции выраженного железодефицита у беременных II триместра показало не столь выраженный прирост показателей ферритина, что, по всей видимости, было обусловлено степенью дефицита железа и большими сроками прогрессирующей беременности [17].

Действительно, основным, наиболее значимым параметром оценки эффективности применения железосодержащих препаратов для профилактики анемии является повышение показателя сывороточного ферритина — в нашем исследовании в 6 раз, со значительным ростом уже через 30 дней, но клинически значимым через 60 дней после приема комплекса. Отметим, что нормализация уровня ферритина, выполняющего роль основного внутриклеточного депо железа, т. е. его клинически значимый уровень, оценивается величиной более 30–40 нг/мл [18]. Как показывают исследования, более ранняя дотация железа (в том числе профилактическая, на стадии предлатентного дефицита железа и латентного дефицита железа, на ранних сроках беременности) позволяет получить быстрый и выраженный положительный эффект [19]. Прогностическая роль сывороточного ферритина как предиктора анемии, его значимое повышение на фоне приема исследуемого комплекса в сочетании с подъемом уровня гемоглобина свидетельствовали о рекомендательном значении ком-

плекса в рамках стратегии менеджмента профилактики железодефицитных состояний.

В настоящем исследовании доля женщин с гематологическими, феррокинетическими показателями и показателем фолиевой кислоты, соответствующими референсным значениям лаборатории, через 30, 60 и 90 дней наблюдения составила в среднем 97, 100 и 100% соответственно, что свидетельствовало о хорошем эффекте комбинации микроинкапсулированного железа и активного метаболита фолиевой кислоты.

Анализ акушерского анамнеза выявил во всех группах пациенток доминирование репродуктивных потерь, что свидетельствовало о нахождении данных пациенток в группе риска по невынашиванию беременности. Пациенток с наличием детей с поражением нервной трубки плода в анамнезе среди включенных в исследование не оказалось. Возможно, это связано с тем, что при пороках нервной трубки плода происходило в большинстве случаев самопроизвольное прерывание беременности в ранние сроки, даже до посещения врача и проведения диагностических мероприятий (УЗИ), при этом генетический паспорт abortного материала в рутинном режиме в России не используется. Подход к подготовке и ведению таких пациенток должен учитывать в том числе достаточное снабжение организма фолатами. В последние годы клинические исследования по профилактике осложнений беременности, связанных с дефицитом в организме фолиевой кислоты, обращают внимание врача на дополнительный прием активных фолатов. Как показали исследования, активные фолаты — 5-метилтетрагидрофолат — обеспечивают лучшее насыщение фолатами эритроцитов крови, что особенно важно при подготовке к беременности [20]. Стоит отметить, что метаболит фолиевой кислоты Quatrefolic® является основным фолатом пуповинной крови плода [21]. Актуальность дополнительной дотации активных метаболитов фолиевой кислоты также обусловлена распространенностью полиморфизма генов ферментов фолатного цикла. В гомозиготном варианте полиморфизма отмечается более низкая усвояемость фолиевой кислоты — примерно 20–25% [22], что может иметь неблагоприятные последствия для развития плода и исхода беременности [23]. Данные факты определяют значимость оригинального комплекса Вожея® для беременных и планирующих беременность.

Помимо клинико-лабораторной эффективности, применение комплекса Вожея® в рамках настоящей работы показало высокий профиль безопасности, включающий минимальное число побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и отличную переносимость комплекса в подавляющем большинстве случаев. Сопоставление профиля безопасности изучаемого комплекса с возникавшими ранее НЯ на фоне приема других форм железа (в частности, со стороны ЖКТ) в виде диспепсических явлений у этих же пациенток свидетельствовало о преимуществе исследуемого продукта практически по всем параметрам (боль в животе, изжога, рвота, тошнота), что предопределило высокую приверженность пациенток применению данного комплекса. По профилю безопасности исследованный комплекс также сопоставим с сукросомальным железом [24] и превосходит другие современные железосодержащие препараты [16, 25].



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в исследовании данные подтверждают целесообразность применения женщинами комплекса Вожея® в течение не менее трех месяцев для профилактики развития железо- и фолатдефицитных состояний. Безусловно, наблюдательный характер клинического исследования без активной группы сравнения не позволяет экстраполировать результаты на всю популяцию беременных и женщин, находящихся на этапе планирования. Однако в настоящей работе представлен первый опыт применения оригинального комплекса Вожея® у данной категории пациенток в реальной клинической практике. Планируются дальнейшие клинические исследования в данном направлении для расширения доказательной базы и опыта применения продукта у гинекологических пациенток. Преодоление гепсидинового барьера благодаря уникальной технологии микронизации и микроинкапсуляции железа, а также барьера полиморфизма генов ферментов фолатного цикла благодаря активному фолату Quatrefolic® дает возможность проведения дальнейших клинических исследований применения комплекса Вожея® у пациенток группы риска по развитию железодефицитных и фолатдефицитных состояний различного профиля, включая бесплодие и невынашивание, воспалительные и даже онкологические заболевания.

Пероральная поддержка в течение трех месяцев гомеостаза железа и фолиевой кислоты комплексом Вожея® на этапе прегравидарной подготовки и в ранние сроки беременности обоснована клинической эффективностью, минимальным риском побочных эффектов и высокой комплаентностью. ▲

## Литература

1. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетрашвили Н.К. и др. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019;5:156–168. DOI: 10.18565/aig.2019.5.156-168.
2. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований). *Онкогематология*. 2018;13(1):45–53. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53.
3. Siddiqui M.Z., Goli S., Reja T. et al. Prevalence of Anemia and Its Determinants among Pregnant, Lactating, and Non-pregnant Nonlactating Women in India. *SAGE Open*. 2017;7(3):1–10. DOI: 10.1177/2158244017725555.
4. Means R.T. Iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients*. 2020;12(2):447. DOI: 10.3390/nu12020447.
5. Van Gool J.D., Hirche H., Lax H., De Schaepdrijver L. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reprod Toxicol*. 2018;80:73–84. DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.05.004.
6. Jouglaux J.L., Rioux F.M., Church M.W. et al. Mild maternal iron deficiency anemia during pregnancy and lactation in guinea pigs causes abnormal auditory function in the offspring. *J Nutr*. 2011;141(7):1390–1395. DOI: 10.3945/jn.110.135715.
7. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины. Версия 2.0 / [Коллектив авторов]. StatusPraesens, 2020.
8. Tolkien Z., Stecher L., Mander A.P. et al. Ferrrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117383. DOI: 10.1371/journal.pone.0117383.
9. Maladkar M., Sankar S., Yadav A. A Novel Approach for Iron Deficiency Anaemia with Liposomal Iron: Concept to Clinic. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2020;8(9):27–41. DOI: 10.4236/jbm.2020.89003.

10. Froese D.S., Fowler B., Baumgartner M.R. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):673–685. DOI: 10.1002/jimd.12009.
11. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food). Scientific Opinion on (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid, glucosamine salt, as a source of folate added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA Journal*. 2013;11(10):3358. DOI: 10.2903/j.efs.2013.3358.
12. Blanco-Rojo R., Pérez-Granados A.M., Toxqui L. et al. Efficacy of a microencapsulated iron pyrophosphate-fortified fruit juice: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in Spanish iron-deficient women. *Br J Nutr*. 2011;105(11):1652–1659. DOI: 10.1017/S0007114510005490.
13. Miraglia N., Agostinetti M., Bianchi D., Valoti E. Enhanced oral bioavailability of a novel folate salt: comparison with folic acid and a calcium folate salt in a pharmacokinetic study in rats. *Minerva Ginecol*. 2016;68(2):99–105. PMID: 27008238.
14. Кононова И.Н., Карева Е.Н., Доброхотова Ю.Э. Активный метаболит 4-го поколения фолиевой кислоты Quatrefolic® и микроинкапсулированное микроинкапсулированное железо Lipofer®: инновационные подходы в восполнении дефицита фолиевой кислоты и железа у женщин. *Обзор литературы. РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(1):18–27. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-18-27.
15. Соловьева А.В., Алейникова Е.Ю., Чегус Л.А. и др. Железодефицитные состояния у женщин с ранней потерей беременности и их коррекция. *Акушерство и гинекология*. 2022;4:155–162. DOI: 10.18565/aig.2022.4.155-162.
16. Михайлова О.И., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д. Эффективная прегравидарная подготовка у женщин с железодефицитом. *Медицинский совет*. 2023;5:35–40. DOI: 10.21518/ms2023-096.
17. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Побединская О.С. Железодефицитная анемия как фактор риска плацентарной недостаточности и перинатальных осложнений. *Акушерство и гинекология*. 2016;12:125–130.
18. Барковская Н.А., Вартапов В.Я., Куркина О.В. и др. Проблемы диагностики и лечения железодефицитной анемии в повседневной акушерской практике. *Вестник акушерской анестезиологии*. 2021;4(42):4–14. DOI: 10.24412/2686-8032-2021-442-4-14.
19. Джобавва Э.М., Кнышева И.Г., Артизанова Д.П. Дефицит железа во время беременности: эффективность терапии и ключевые точки клинической практики. *Акушерство и гинекология*. 2023;3:109–114. DOI: 10.18565/aig.2023.64.
20. Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Brämswig S., Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):156–161. DOI: 10.1093/ajcn/84.1.156.
21. Obeid R., Kasoha M., Kirsch S.H. et al. Concentrations of unmetabolized folic acid and primary folate forms in pregnant women at delivery and in umbilical cord blood. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(6):1416–1422. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29361.
22. Carboni L. Active Folate Versus Folic Acid: The Role of 5-MTHF (Methylfolate) in Human Health. *Integr Med (Encinitas)*. 2022;21(3):36–41. PMID: 35999905.
23. Пустотина О.А., Ахмедова А.Э. Роль фолатов в развитии осложненной беременности. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;35:67–74.
24. Федорова Т.А., Борзыкина О.М., Бакуридзе Э.М. и др. Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с гинекологическими заболеваниями с использованием липосомального железа. *Гинекология*. 2017;19(1):68–72.
25. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К., Гоголева И.В. Систематический анализ фармакологических свойств протеин сукцинилата железа. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;13:20–29.

## References

1. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetraashvili N.K. et al. Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual disorders and micronutrient sufficiency in screening women of reproductive age. *Obstetrics and gynecology*. 2019;5:156–168 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.5.156-168.
2. Sakhin V.T., Madzhanova E.R., Kryukov E.V. et al. Anemia of chronic disease: features of pathogenesis and possible therapeutic correction



- (literature review and results of own research). *Oncohematology*. 2018;13(1):45–53 (in Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53.
3. Siddiqui M.Z., Goli S., Reja T. et al. Prevalence of Anemia and Its Determinants among Pregnant, Lactating, and Non-pregnant Nonlactating Women in India. *SAGE Open*. 2017;7(3):1–10. DOI: 10.1177/2158244017725555.
4. Means R.T. Iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients*. 2020;12(2):447. DOI: 10.3390/nu12020447.
5. Van Gool J.D., Hirche H., Lax H., De Schaepdrijver L. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reprod Toxicol*. 2018;80:73–84. DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.05.004.
6. Jougleux J.L., Rioux F.M., Church M.W. et al. Mild maternal iron deficiency anemia during pregnancy and lactation in guinea pigs causes abnormal auditory function in the offspring. *J Nutr*. 2011;141(7):1390–1395. DOI: 10.3945/jn.110.135715.
7. Pregravid preparation. Clinical Protocol of the Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists. Version 2.0 / [Authors team]. Status Praesens, 2020 (in Russ.).
8. Tolkien Z., Stecher L., Mander A.P. et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117383. DOI: 10.1371/journal.pone.0117383.
9. Maladkar M., Sankar S., Yadav A. A Novel Approach for Iron Deficiency Anaemia with Liposomal Iron: Concept to Clinic. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2020;8(9):27–41. DOI: 10.4236/jbm.2020.89003.
10. Froese D.S., Fowler B., Baumgartner M.R. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J Inher Metab Dis*. 2019;42(4):673–685. DOI: 10.1002/jimd.12009.
11. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food). Scientific Opinion on (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid, glucosamine salt, as a source of folate added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA Journal*. 2013;11(10):3358. DOI: 10.2903/j.efsa.2013.3358.
12. Blanco-Rojo R., Pérez-Granados A.M., Toxqui L. et al. Efficacy of a microencapsulated iron pyrophosphate-fortified fruit juice: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in Spanish iron-deficient women. *Br J Nutr*. 2011;105(11):1652–1659. DOI: 10.1017/S0007114510005490.
13. Miraglia N., Agostinetti M., Bianchi D., Valoti E. Enhanced oral bioavailability of a novel folate salt: comparison with folic acid and a calcium folate salt in a pharmacokinetic study in rats. *Minerva Ginecol*. 2016;68(2):99–105. PMID: 27008238.
14. Kononova I.N., Kareva E.N., Dobrokhotova Yu.E. Fourth-generation folic acid active metabolite Quatrefolic® and micronized, microencapsulated iron Lipofer®: innovative approaches for iron and folic acid deficiencies in women (a review). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(1):18–27 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-18-27.
15. Solov'yeva A.V., Aleynikova Ye.Yu., Chegus L.A. et al. Iron deficiency states in women with early pregnancy loss and their correction. *Obstetrics and gynecology*. 2022;4:155–162 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2022.4.155-162.
16. Mikhailova O.I., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Mirzabekova D.D. Effective preconception preparation for women with iron deficiency. *Meditsinskiy sovet*. 2023;5:35–40 (in Russ.). DOI: 10.21518/ms2023-096.
17. Radzinskiy V.Ye., Ordiyants I.M., Pobedinskaya O.S. Iron deficiency anemia as a risk factor for placental insufficiency and perinatal complications. *Obstetrics and gynecology*. 2016;12:125–130 (in Russ.).
18. Barkovskaya N.A., Vartanov V.Ya., Kurkina O.V. et al. Problems of diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in routine obstetric practice. *Obstetric anesthesia digest*. 2021;4(42):4–14 (in Russ.). DOI: 10.24412/2686-8032-2021-442-4-14.
19. Dzhobava E.M., Knysheva I.G., Artizanova D.P. Iron deficiency in pregnancy: effectiveness of therapy and key points in clinical practice. *Obstetrics and gynecology*. 2023;3:109–114 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2023.64.
20. Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Brämswig S., Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):156–161. DOI: 10.1093/ajcn/84.1.156.
21. Obeid R., Kasoha M., Kirsch S.H. et al. Concentrations of unmetabolized folic acid and primary folate forms in pregnant women at delivery and in umbilical cord blood. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(6):1416–1422. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29361.
22. Carboni L. Active Folate Versus Folic Acid: The Role of 5-MTHF (Methylfolate) in Human Health. *Integr Med (Encinitas)*. 2022;21(3):36–41. PMID: 35999905.
23. Pustotina O.A., Akhmedova A.E. The role of folates in the development of pregnancy complications. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;35:67–74 (in Russ.).
24. Fedorova T.A., Borzykina O.M., Bakuridze E.M. et al. Correction of iron deficiency anemia in patients with gynecological diseases using liposomal iron. *Gynecology*. 2017;19(1):68–72 (in Russ.).
25. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K., Gogoleva I.V. Systematic analysis of the pharmacological properties of iron succinylate protein. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018;13:20–29 (in Russ.).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Кононова Ирина Николаевна** — д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; заместитель директора ООО «МЦДПО»; 125424, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 73, оф. 252; ORCID iD 0000-0003-3483-9464.

**Карева Елена Николаевна** — д.м.н., профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор кафедры фармакологии лечебного факультета ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-9441-3468.

**Стебеньева Екатерина Валерьевна** — врач акушер-гинеколог ООО «СМАРТЛАБ»; 620016, Россия, г. Екатеринбург, ул. Краснолесья, д.28, кв. 63.

**Шмакова Надежда Александровна** — врач акушер-гинеколог первой категории ООО МЦ «АНГИО ЛАЙН ПЛЮС»; 620027, Россия, г. Екатеринбург, ул. Еремина, д. 3, этаж 1; ORCID iD 0000-0002-4797-3876.

**Грабан Ирина Владимировна** — врач акушер-гинеколог высшей категории ООО Медицинский центр «Эдельвейс»; 624000, Россия, г. Арамил, ул. 1 Мая, д. 2а.

**Огурцова Татьяна Александровна** — акушер-гинеколог высшей категории ГБУЗ СО «ЕКПЦ»; 620137, Россия, г. Екатеринбург, ул. Комсомольская, д. 9; ORCID iD 0000-0001-6180-0288.

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2786-6181.

**Орлова Светлана Владимировна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой диетологии и клинической нутрициологии РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0002-4689-3591.

**Контактная информация:** Кононова Ирина Николаевна, e-mail: irkonmed@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 02.03.2023.**

**Поступила после рецензирования 24.03.2023.**

**Принята в печать 14.04.2023.**

## ABOUT THE AUTHORS:

**Irina N. Kononova** — Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; Deputy Director, LLC "Interregional Center for Continuing Professional Education"; office 252, 73, Volokolamskoe Hwy, Moscow, 125424, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3483-9464.

**Elena N. Kareva** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the P.V. Sergeev Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; Professor of the Department of Pharmacology of the Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9441-3468.

**Ekaterina V. Stebenyaeva** — obstetrician-gynecologist, LLC "SMARTLAB"; apt. 63, 28, Krasnolesiya str., Yekaterinburg, 620016, Russian Federation.

**Nadezhda A. Shmakova** — obstetrician-gynecologist of the first category, LLC Medical Center "ANGIO LINE PLUS", 3, Eremin str., Yekaterinburg, 620027, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4797-3876.

**Irina V. Graban** — obstetrician-gynecologist of the highest category, LLC Medical Center "Edelweiss"; 3a, 1<sup>st</sup> of May str., Aramil, 624000, Russian Federation.

**Tatiana A. Ogurtsova** — obstetrician-gynecologist of the highest category, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; 9, Komsomolskaya str., Yekaterinburg, 620137, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6180-0288.

**Yuliya E. Dobrokhotova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2786-6181.

**Svetlana V. Orlova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Nutrition and Nutritional Science, Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4689-3591.

**Contact information:** Irina N. Kononova, e-mail: irkonmed@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 02.03.2023.

Revised 24.03.2023.

Accepted 14.04.2023.

**Вожея®**  
vojea®

ДЛЯ БЕЗОПАСНОГО ВОСПОЛНЕНИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И ФОЛАТОВ У ЖЕНЩИН,  
ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ И БЕРЕМЕННЫХ<sup>1-3</sup>



Fe<sup>+++</sup>  
30 мг

Микронизированное  
микроинкапсулированное  
железо<sup>3</sup>

+

Fol  
400 мкг

**Quatrefolic®**

Активный фолат нового поколения<sup>3</sup>

6

Улучшенная биодоступность железа и фолиевой кислоты  
за счет инновационных технологий<sup>4,5</sup>

НЯ

Минимальный риск побочных явлений<sup>2,6</sup>

1. Кононова И.Н., Карева Е.Н., Доброхотова Ю.Э. Активный метаболит 4-го поколения фолиевой кислоты Quatrefolic® и микронизированное микроинкапсулированное железо Lipofer®: инновационные подходы в восполнении дефицита фолиевой кислоты и железа у женщин. Обзор литературы. РМЖ. Мать и дитя. 2022; 1: 18-27. 2. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food). Scientific Opinion on (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid, glucosamine salt, as a source of folate added for nutritional purposes to food supplements. EFSA Journal 2013;11(10):3358. 3. Листок-вкладыш с информацией для потребителей биологически активной добавки к пище "Вожея" ("VOJEJA"). 4. Dra. Francesca Reig Bart (1999) Iron Absorption after Oral Administration of Different Dosage Forms. <https://www.kingnature.ch/content/uploads/Estudio-CSK-Lipofer-1999.pdf> 5. Miraglia H et al. Enhanced oral bioavailability of a novel folate salt: comparison with folic acid and a calcium folate salt in a pharmacokinetic study in rats. Minerva Ginecol. 2016; 68(2):99-105. 6. Pleyea-Condriatovic A. et al. Efficacy and Tolerability of a Novel Food Supplement

Фирма-изготовитель: BMG Pharma S.p.A. Viale Restelli 1, 20124 Milano, Италия. (адрес места осуществления деятельности по изготовлению продукции: SOCHIM International S.p.A. Via Ghisolfi 86, 20007 Cornaredo (MI), Италия.)

Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей/импортер: ООО «Си Эс Си ПИД», 115230 г. Москва, Варшавское шоссе, дом 47, корпус 4, этаж 14

Quatrefolic® – зарегистрированная торговая марка Gnosis S.p.A.