

Фармакогенетика и фармакология фолатов

Подходы XXI века к профилактике врожденных пороков и осложнений беременности

В общей популяции серьезные пороки развития наблюдаются приблизительно у 5% детей (Yagur Y. et al., 2017), однако активный контроль течения беременности, пренатальная диагностика и профилактическое применение современных фармакопрепаратов позволяют уменьшить вероятность рождения ребенка с пороком. Несмотря на широкую известность протекторного действия фолиевой кислоты (ФК), в этой сфере остается множество неразъясненных вопросов.



О современных подходах к фолио-профилактике у планирующих зачатие женщин, беременных и кормящих матерей рассказала **заведующая кафедрой фармакологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Анна Владимировна Зайченко.**

? **Актуально ли в настоящее время применение фолатов в акушерстве, или пороки развития уже под контролем?**

– Несмотря на прогресс медицинской науки, врожденные пороки развития (ВПР) продолжают оставаться одной из наиболее острых медико-социальных проблем современности. На протяжении 4 недель после рождения от причин, связанных с ВПР, в мире ежегодно умирает около 276 тыс. новорожденных (Fischer M. et al., 2017). Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, именно пороками развития обусловлены 20% случаев детской заболеваемости и инвалидности, а также 15-20% летальных исходов. Точной статистики ВПР в Украине не существует, что дополнительно осложняет оптимизацию медицинской помощи таким детям (Антипкин Ю.Г. і співавт., 2015). Создание и поддержание оптимального фолатного статуса вот уже более 30 лет является ядром периконцепционной профилактики ВПР, в первую очередь наиболее опасных и достаточно распространенных подгрупп аномалий развития, а именно **дефектов нервной трубки (ДНТ) и врожденных пороков сердца (ВПС).**

Для профилактики ВПР в большинстве европейских стран **придерживаются стратегии назначения ФК по 400 мкг/сут до зачатия и во время беременности**, поскольку фолаты играют значительную роль в стимуляции эритропоэза, синтезе аминокислот и нуклеиновых кислот, витаминов, участвуют в обмене холина, гистидина, обеспечивают метилирование ДНК и РНК, способствуют развитию быстрорастущих тканей эмбриона, а также созреванию и функционированию плаценты, осуществляют антиагрегационное и эстрогеноподобное действие.

Назначение препаратов ФК сопровождается выраженным снижением риска развития всех ВПР. В частности, обсервационное голландское исследование выявило снижение частоты ВПС на 18% при приеме ФК на ранних этапах беременности (van Beunum I.M. et al., 2010).

Согласно данным статистики, в Украине ежегодно рождается около 4,5 тыс. детей с ВПС, в основном это дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, открытый артериальный проток, тетрада Фалло, коарктация аорты, транспозиция магистральных сосудов, стеноз аорты и легочной артерии. Смертность от подобных пороков составляет около 177 случаев на 100 тыс. живорожденных детей, из которых 90% умирает на первом году жизни (Кривоустов С.П., 2007). Таким образом, этот вопрос по-прежнему актуален и, к сожалению, будет оставаться таковым в ближайшем будущем.

? **Является ли коррекция недостаточности фолатов мерой профилактики невынашивания беременности и плацентарной дисфункции?**

– Безусловно. Фолаты – активные участники цикла однокислотных кислот, чрезвычайно важного для успешного течения беременности в целом и роста плода в частности. Интегральным показателем активности этого цикла является концентрация циркулирующего общего гомоцистеина (ГЦ). **Гипергомоцистеинемия у беременной – предиктор преэклампсии, гестозов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, ДНТ, ранних спонтанных аборт, преждевременных родов, внутриутробной задержки развития плода, а также сосудистых осложнений беременности и родов, в частности тромбозов и тромбоэмболий (Obeid R., Herrmann W., 2005; Ray J.G. et al., 2007; Ronnenberg A.G. et al., 2002; Yajnik C.S. et al., 2005; Аржанова О.Н., 2010; Ефимов В.С., Цакалов А.К., 1999).** Это связано с тем, что ГЦ оказывает на клетку токсическое действие, для снижения которого необходимо превращение ГЦ в метионин. Это возможно исключительно при участии ФК. В связи

с высоким уровнем употребления мяса в отечественной популяции основной причиной гипергомоцистеинемии выступает дефицит фолатов, в отличие, например, от Индии, где распространено вегетарианство, при котором наблюдается недостаток витамина В₁₂ (Katre P. et al., 2010). Кроме детоксикации ГЦ, биологические эффекты фолатов включают их участие в синтезе ДНК и РНК, а также в метаболизме аминокислот. Например, метилирование дезоксиуридилата с образованием тимидилата (часть процесса синтеза ДНК, необходимая для полноценного деления клеток) является зависимой от ФК реакцией (Fischer M. et al., 2017). **Именно эти процессы, предусматривающие наличие достаточного количества ФК (нейтрализация ГЦ путем метилирования, активный синтез ДНК и усиленное деление клеток в период активного роста эмбриона), лежат в основе развития здорового плода, т.е. коррекция фолатной недостаточности у беременных крайне необходима.** Кроме того, существуют данные, что прием препаратов ФК до и в период беременности снижает риск рождения детей с синдромом Дауна (Hollis N.D. et al., 2013; Patterson D., 2008).

? **Известно, что ФК в больших количествах содержится в зелени. Достаточно ли беременным полноценного питания с высоким содержанием овощей и фруктов для поддержания адекватного фолатного статуса?**

– Необходимая норма ФК для беременных составляет 400 мкг/сут (Громова О.А., Торшин И.Ю., 2012). **Женщинам с неотягощенным акушерским анамнезом, планирующим беременность, следует употреблять 400 мкг/сут ФК за 3 мес до зачатия и в течение I триместра беременности, а при наличии факторов риска (случаи ДНТ в акушерском и семейном анамнезе, сахарный диабет, эпилепсия) – значительно больше (Курцер М.А., Гродницкая А.Э., 2011).** Такие дозы ФК содержатся приблизительно в 800 г свежего салата, 500 г свежей петрушки или 500 г вареной печени. Без сомнения, в реальных условиях ежедневно придерживаться таких диетических требований невозможно (Ших Е.В., Махова А.А., 2013). Кроме того, содержание фолатов в пище во многом зависит от технологии ее приготовления. Например, фолаты животного происхождения более стойкие к термическому воздействию, в то время как фолаты растительного происхождения при тепловой обработке разрушаются. Таким образом, концентрация этих веществ в пище зависит не только от продукта, но и от способа и длительности приготовления блюда (McKillop D.J. et al., 2002). Это является обоснованием важности применения фолатных комплексов.

? **Во многих странах мира применяется обогащение продуктов ФК. Считаете ли Вы эту меру профилактики необходимой для Украины?**

– Обязательная фортификация зерновых продуктов (140 мкг ФК / 100 г зерна) в США действует с 1996 г. Затем этой стратегии последовали Канада, Коста-Рика, Чили и еще около 80 стран (Fischer M. et al., 2017; Mills J.L., 2017). Несомненно, обогащение зерновых продуктов ФК сопряжено с масштабным снижением распространенности ДНТ и других ВПР в мире (Atta S.A. et al., 2016). Внедрение фортификации продуктов ФК в Канаде за 22 года способствовало выраженному уменьшению риска ВПС, а именно коарктационных ВПС – на 27%, коарктации аорты – на 23%, дефектов межжелудочковой и межпредсердной перегородки – на 15 и 18% соответственно (Liu S. et al., 2016).

Обогащение пищи ФК особенно актуально в аспекте незапланированных беременностей (согласно данным литературы, они составляют около 50%), поскольку при поздней их диагностике для достижения адекватного фолатного статуса остается недостаточно времени (Mills J.L., 2017).

Недостатками стратегии обязательного обогащения пищевых продуктов ФК являются постоянное пребывание всей популяции под действием этого соединения и значительные риски супрафизиологического поступления фолатов в организм. Этот вопрос до сих пор вызывает активные дебаты в Евросоюзе, поскольку прием высоких доз ФК на протяжении длительного времени способен привести к возрастанию риска развития рака, бронхиальной астмы, когнитивных нарушений, двуплодных беременностей и аутизма у детей, а также к маскированию В₁₂-дефицитной анемии (Fischer M. et al.,

2017). В отличие от фортификации зерна ФК прием средств на основе этой кислоты назначается целевой группе: женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность, беременным и кормящим.

? **Когда нужно начинать применение ФК и какова его продолжительность?**

– Естественно, однозначных рекомендаций не существует, поскольку исходный фолатный статус у каждой отдельно взятой женщины может отличаться. Целесообразно назначать ФК всем женщинам, планирующим беременность.

Известно, что формирование нервной трубки завершается приблизительно на 18-28-й день гестации, т.е. основные ДНТ возникают до этого времени, а первое обращение в женскую консультацию и, соответственно, назначение ФК обычно происходит несколько позже (Katre P. et al., 2010; Detrait E.R. et al., 2005). В связи с этим хочется акцентировать внимание на периконцепционной фолио-профилактике, а именно на начале приема фолатов за 3 месяца до предполагаемого зачатия.

? **Возможна ли передозировка ФК?**

– Возможна, поскольку ФК характеризуется гораздо большей биодоступностью, чем природные фолаты. Она быстро всасывается в тонком кишечнике и с током крови поступает ко всем органам. Белки – транспортеры фолатов – связывают кислоту более активно, чем тетрагидрофолаты – биоактивные производные ФК, что ведет к угнетению транспорта тетрагидрофолатов и, соответственно, к снижению выраженности их эффекта (Ohrvik E., 2013; Tam C. et al., 2012). Кроме того, высокая концентрация ФК повышает риск развития онкологических заболеваний: масштабное исследование (n=25 400) продемонстрировало возрастание риска рака грудной железы на 20% при употреблении ФК в дозе более 400 мкг/сут и на 70% – в дозе свыше 850 мкг/сут (Kim Y.I., 2006; Stolzenberg-Solomon R.Z. et al., 2006).

В исследовании Р. Келли и соавт. (1997) было обнаружено, что назначение ФК в дозе более 800 мкг/сут способно приводить к накоплению неметаболизированной кислоты в сыворотке крови, а R. Obeid и соавт. (2013) указывают на появление этого вещества в крови при назначении доз >200 мкг. Неметаболизированная и, соответственно, биологически неактивная ФК способна блокировать рецепторы, взаимодействующие с активными формами фолатов (Радзинский В.Е., 2014). Таким образом, прием препаратов ФК парадоксально приводит к нарастанию фолатного дефицита.

? **Как осуществляется метаболизм экзогенной ФК в организме?**

– Термин «фолаты» обозначает как природные пищевые вещества фолиевого происхождения (преимущественно в форме полиглутаматов), так и непосредственно ФК – полностью окисленную моноглутаматную форму витамина В₉. Метаболизм этих двух форм существенно отличается: пищевые фолаты проходят простые химические преобразования в слизистую оболочку кишечника, активно всасываются и транспортируются по организму. В свою очередь, ФК нуждается в двухэтапной трансформации, происходящей преимущественно в печени при воздействии ферментов. Только активированная в каскаде биохимических превращений молекула ФК включается в метаболические процессы (Patel K.R., Sobczynska-Malefora A., 2017). Таким образом, синтетическая ФК – это пролекарство, для превращения в активный метаболит требуются специальные ферменты фолатного цикла, в частности метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР).

Основной активной формой ФК является L-5-метилтетрагидрофолат (L-5-МТГФ), составляющий около 98% фолатов плазмы крови (Pietrzik K. et al., 2010; Гринберг Д.А. и соавт., 2012).

? **Сегодня все более актуальной становится проблема XXI века – из-за нелетальных мутаций и генного полиморфизма у каждой второй женщины синтетическая ФК может не усваиваться, так как отсутствует фермент, который метаболизирует ФК до активного фолата, или снижена его активность. Так ли это?**

– Да, к сожалению, не у всех женщин возможно достижение биологического эффекта от употребления

