

Значення фолатів для репродуктивного здоров'я жінки

По матеріалам науково-практичної конференції з міжнародним участям
«Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки», г. Київ, 15-16 мая

Фолиева кислота (ФК) являється важним вітаміном, який характеризується значительной пользой для репродуктивного здоров'я. Прием фолатів в потрібне время знижує ризик розвитку дефекта нервної трубки (ДНТ) – одного из самых распространенных врожденных пороков.

О важности первичной профилактики и роли государственного влияния в вопросах профилактики врожденных пороков развития ДНТ рассказал **Д.М. Асупа** (США) в докладе «Врожденные пороки развития нервной трубки и фолаты. Практические рекомендации для клиницистов, не специализирующихся в области генетики».



Общеизвестно, что дефицит ФК при беременности способен привести к развитию аномалий нервной системы (анэнцефалии, мозговой грыже, spina bifida и др.), мочеполового тракта, врожденным порокам сердца и челюстно-лицевой области (волчьей пасти) и др. Наиболее распространенной аномалией развития плода является ДНТ. Кроме того, на сегодня имеются данные о том, что предконцепционное назначение 0,4 мг ФК способно предотвратить ДНТ, а пренатальный скрининг и диагностика пороков развития плода стали неотъемлемыми составными акушерской практики.

ДНТ развиваются вследствие нарушения ее закрытия либо в некоторых случаях в результате повторного открытия. Новорожденные со spina bifida чаще выживают, особенно при интенсивной терапии и хирургическом лечении. Однако эти дети становятся тяжелыми инвалидами с параличами и нарушениями тазовых функций. Иногда встречаются легкие проявления этого порока в виде кифоза или сколиоза. Как правило, у таких лиц отмечается отставание в умственном развитии, психологически они менее адаптивны к окружающей среде.

На сегодня показатели распространенности аномалий развития плода в развивающихся странах противоречивы и разрозненны. Так, в различных регионах Индии, по данным некоторых эпидемиологических исследований, распространенность ДНТ достаточно высока: от низкой 1,1/1000 живорожденных в г. Калькутта до высокой 18/1000 живорожденных в штате Раджастхан. О масштабах проблемы можно судить по показателю распространенности ДНТ в США, который, согласно данным исследования, в период между 1985 и 1994 гг. составил 1/1000 живорожденных детей.

В целом, в мире врожденные пороки развития наблюдаются почти в 17% случаях рождения детей, почти 4% случаев – это серьезные пороки развития, влияющие на качество жизни.

Пороки – это многофакторные заболевания, которые возникают в результате влияния на прерасположенный макроорганизм комплекса неблагоприятных факторов внешней среды. Чем выше генетическая предрасположенность организма, тем менее интенсивным и менее длительным должно быть воздействие повреждающего агента. Для многофакторных болезней характерно наличие большого количества клинических вариантов. Они образуют ряд переходных состояний: от минимальных клинических стертых форм до тяжелых проявлений. Причины 40-60% случаев развития аномалий остаются неизвестными.

Формирование пороков развития происходит преимущественно в период эмбрионального морфогенеза, т.е. на протяжении 4 нед после зачатия, в результате нарушения процессов размножения, миграции, дифференциации и гибели клеток. Плод

в отличие от эмбриона более резистентен к различным негативным влияниям.

Таким образом, одной из главных причин врожденных пороков развития является дефицит ФК у матери во время зачатия.

ФК – наиболее активная форма витамина В₉. Наряду с ФК физиологической активностью обладают и ее производные, в том числе соли (фолаты), ди-, три-, полиглутаматы и др. Восстановленная форма ФК в качестве коферментов (как акцептор и донор одноуглеродных единиц) принимает участие в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, метилировании нуклеиновых кислот, протеинов и липидов, в ферментативных реакциях при обмене таких аминокислот, как серин, глицин, гистидин, метионин, играя жизненно важную роль в синтезе ДНК и делении клетки. У человека ФК не синтезируется, а поступает в организм вместе с пищей либо благодаря синтезу микрофлорой кишечника.

Адекватное потребление фолатов способствует поддержанию важнейших для здоровья функций у женщин репродуктивного возраста.

В мире было проведено много исследований, которые говорят о том, что ФК и мультивитамины предотвращают развитие ДНТ, результаты первых из них опубликованы в 1980-х гг.

Ключевое значение для предотвращения возникновения ДНТ имеет первичная профилактика. Это объясняется особенностью обмена фолатов, имеющий период накопления, который длится, по разным данным, от 4 до 12 нед. Поэтому, согласно рекомендациям по приему фолатов в США, все женщины, планирующие беременность или которые могут забеременеть, должны принимать ФК в дозе 400-800 мкг в сутки, начиная не позднее чем за 1 мес до зачатия и 2-3 мес после наступления беременности. В Европе рекомендованная доза ФК до и после зачатия – 400 мкг в сутки.

Отдельную категорию пациенток, требующих особого внимания, составляют женщины с ДНТ в анамнезе. В большинстве стран мира данной когорте рекомендуют принимать препарат ФК в период до и после зачатия в значительно более высокой дозе – 4-5 мг в сутки. При этом некоторые авторы считают, что прием фолатов должен проводиться за 12 нед до зачатия (перезировка фолатами невозможна, поскольку избыток выводится с мочой).

Методы лабораторного определения фолатного статуса впервые были разработаны в 1950-е гг. Несмотря на то что фолат накапливается главным образом в печени, фолатный статус можно оценивать по показателям мочи, сыворотки крови, плазмы или красных кровяных клеток с помощью различных методов (микробиологического, радиоизотопного, ферментного или хемилюминесцентного анализа).

При этом считается, что наличие ФК в сыворотке крови указывает на его недавнее поступление в организм, а данных одного исследования не достаточно, чтобы определить границу между временным сокращением количества поступающего с питанием фолата и состоянием хронического дефицита. Однако повторные низкие значения содержания ФК в сыворотке на протяжении месяца свидетельствуют о низком фолатном статусе или истощении запасов ФК в организме.

В то же время концентрация фолата в эритроцитах реагирует на изменения в его поступлении в организм медленно, поскольку красные кровяные клетки накапливают ФК только во время эритропоэза.

Таким образом, концентрация фолата в эритроцитах является полезным показателем длительного фолатного статуса.

Исследования, в которых определялось значение адекватного уровня фолата в эритроцитах матери, показали, что его значение ≥ 906 нмоль/л (400 нг/мл) ассоциировано с очень низким уровнем ДНТ – 0,8 на 1000 новорожденных. При проведении эксперимента на модели определено, для того чтобы с нуля достичь достаточного уровня ФК необходимо в течение 6-12 нед принимать фолаты. Если использовать такие современные фолаты, как L-метилфолат, то скорость аккумуляции будет выше.

На сегодня разработаны стратегии увеличения приема ФК, среди которых выделяют три направления: прием естественных фолатов, обогащение пищи витаминами (фортификация), прием ФК в периоды до и после зачатия.

Количества фолатов, входящих в продукты питания (например, в цветную капусту и брокколи), недостаточно для повышения уровня ФК в организме, это связано с низкой биодоступностью, которая к тому же снижается при тепловой обработке продуктов. В типичной западной диете обычно не содержится такого количества фолатов, которое бы ассоциировалось с самым низким уровнем ДНТ. Например, для того чтобы пополнить суточную дозу фолатов, необходимо выпить 9 стаканов апельсинового сока.

Кроме того, степень всасывания и усвоения фолатов и ФК зависит от вида пищи, способа ее приготовления и состояния желудочно-кишечного тракта. Ухудшать усвоение ФК могут лекарственные средства: противовоспалительные препараты, антимагнетолиты ФК, гипогликемические, диуретические и сульфаниламидные препараты.

Поэтому нельзя сказать, что хорошее питание обеспечит достаточный уровень фолатов.

Второй способ повышения уровня ФК в организме человека – это фортификация пищи синтетической ФК. В США с 1998 г. согласно постановлению Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) вступили в силу регуляторные меры по обогащению продуктов питания (круп, муки, хлеба и макарон) ФК (витамином В₉) в концентрации 140 мкг на 100 г продукта с целью увеличения ее потребления в общей популяции до 100 мкг в сутки. Эту программу, действующую до настоящего времени, обозначили термином «фортификация фолатами пищевых продуктов», что дало возможность уменьшить частоту возникновения ДНТ на 30% и анэнцефалий на 30%.

В 2012 г. 74 страны приняли нормативные акты об обязательном обогащении пшеничной муки ФК. В Чили было проведено популяционное исследование, результаты которого показали снижение частоты развития ДНТ благодаря фортификации муки.

Несмотря на проводимые мероприятия, по данным литературы, менее чем у 25% женщин детородного возраста, в том числе у тех, кто употребляет пищу, обогащенную фолатами, уровень последних в эритроцитах превышает 906 нмоль/л. По результатам исследований, проведенных в США, с 2000 г. в популяции отмечается уменьшение количества фолата как в плазме, так и в эритроцитах. Кроме того, не менее интересными являются данные о том, что только 10% женщин, родивших ребенка,

действительно принимали фолаты, 56% пациенток, которые хотели бы забеременеть, принимали ФК ежедневно. Лишь 10% женщин, принимавших фолаты, узнали о важности профилактики ДНТ от врачей.

С целью повышения охвата популяции женщин репродуктивного возраста профилактическими мероприятиями по предупреждению врожденных пороков развития и своевременного назначения ФК, а также учитывая тот факт, что женщины более охотно соблюдают режим приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК), компанией «Байер Хелскэр Фармасьютикалс» разработан КОК с фолатом, содержащий 451 мкг левомефолата кальция, основными характеристиками которого являются:

- стабильная форма природного фолата, содержащаяся в пище, это основной фолат обнаруживаемый в крови;
- биологически активный и не нуждается в метаболизме в отличие от ФК;
- непосредственно утилизируется организмом;
- по физиологической активности и биодоступности сравним с ФК;
- в отличие от ФК не маскирует симптомы дефицита витамина В₁₂.

Несмотря на то что преимущества приема фолатов в период зачатия с целью предотвращения ДНТ уже доказаны, на сегодня существует несколько направлений, требующих дальнейшего исследования. Речь идет об определении наиболее реалистичного и экономически эффективного метода охвата популяций, подверженных наиболее высокому риску; наиболее оптимальной дозы и других потенциальных положительных эффектов на исход беременности.

Кроме того, несмотря на наличие внушительной доказательной базы, указывающей на связь между дефицитом фолатов и повышенным риском развития ДНТ, нельзя исключать влияние дефицита других микроэлементов на развитие данной патологии, что требует проведения дальнейших исследований с целью определения связи между распространенностью дефицитов других витаминов и микроэлементов и риском ДНТ.

Таким образом, наша работа должна базироваться на активной жизненной позиции врача и быть ориентирована на общество, поскольку женщины, которые самостоятельно придут к врачу за ФК или другими витаминами, ничтожно малое количество.

Член-корреспондент НАМН Украины, президент Ассоциации перинатологов Украины, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Юрий Петрович Вдовиченко рассказал о взаимосвязи фолатного обмена с репродуктивным здоровьем.

– Влияние фолатов на развитие беременности не вызывает сомнений как в процессах имплантации, развития плаценты, так и в процессах функционирования эндотелия сосудов беременных.

Метаболизм фолатов (производных ФК) является важным звеном первичного метаболизма клетки. Обмен фолатов является поставщиком одноуглеродных фрагментов для таких жизненно важных клеточных процессов, как регенерация метионина, биосинтез пуриновых нуклеотидов и превращение уридинмонофосфата в тимидилат, что обуславливает анемию при гиповитаминозе В₉ вследствие нарушения деления клеток, метилирования ДНК и РНК.

Дефицит фолата, а также нарушение функции метаболизирующих гомоцистеин ферментов (MTHFR, CBS, MTR, MTRR



являются ключевыми) приводят к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению его общего уровня в плазме. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим, атерогенным и тромбофилическим действием, механизм которого определяется несколькими биохимическими каналами и связан с нарушением эндотелиальной функции. Это обуславливает повышенный риск развития таких патологических процессов, как плацентарная дисфункция, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гипертонические расстройства, невынашивание беременности и преждевременные роды (ПР). ПР являются сложной медико-социальной проблемой во всем мире. Так, в США на выхаживание недоношенных детей расходуется более 26 млрд в год. Стоимость стационарного лечения недоношенных детей, рожденных на 25-27-й неделе гестации, в 28 раз выше стоимости пребывания в стационаре доношенных новорожденных.

На сегодняшний день роль в патогенезе невынашивания беременности нарушения фолатного цикла ни у кого не вызывает сомнения. Однако важно понимать, что ФК с биохимической точки зрения не является биологически активным фолатом, таким она становится, трансформируясь в организме активного метаболита 5-метилтетрагидрофолата под влиянием фермента метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). При этом 50-62% людей в мире не способны адекватно усваивать ФК даже при условии полноценного питания через ферментопатию, но могут усваивать активный метаболит фолат. Фолатный статус определяется всасыванием фолатов в кишечнике, которое, в свою очередь, определяется генетически детерминированными ферментами системы MTHFR.

Важно учитывать, что 40-50% женщин в популяции являются гетерозиготными по дефектному гену, что уменьшает активность ферментной системы MTHFR до 70%, а всасывание фолатов на 30%. 10-20% женщин являются гомозиготными по дефектному гену, что снижает активность MTHFR до 30%.

Уменьшение содержания некоторых витаминов группы В и ФК в пищевых продуктах вызывает гипергомоцистеинемия (ГГЦ) не только у гомозиготных носителей, но и у лиц без мутации гена MTHFR в связи со снижением активности соответствующего фермента. ГГЦ приводит к развитию оксидативного стресса вследствие угнетения ферментов, расщепляющих асимметричный диметиларгинин, избыток которого приводит к инактивации NO-синтазы, нарушению биодоступности оксида азота и накоплению свободных радикалов кислорода.

Повреждающее действие ГГЦ при беременности связано с микротромбообразованием и нарушением микроциркуляции, нарушением фетоплацентарного кровообращения, дефектами имплантации плода. На поздних стадиях беременности ГГЦ является причиной развития хронической плацентарной дисфункции и дистресса плода.

Кроме перечисленных осложнений дефицит фолатов во время беременности приводит к фолиеводефицитной анемии, которая сопровождается снижением уровня фолатов в сыворотке крови (норма 6-20 нг/моль).

Факторами риска развития фолиеводефицитной анемии являются дефицит не только ФК, но и железа; недостаточность фермента, транспортирующего фолиевую кислоту в биологически активный фолат; наличие в анамнезе гемолиза любого происхождения; многоплодная беременность; постоянный прием противосудорожных препаратов; состояние после резекции значительной части тонкого кишечника.

С целью изучения уровня осведомленности населения о роли фолатов в организме женщины проведен медико-социологический опрос, в котором предлагалось ответить на три вопроса: «Слышали ли вы когда-нибудь о ФК?», «Знаете ли вы о том, что ФК предупреждает врожденные ДНТ?», «Сколько недель прошло до первого визита к врачу после обнаружения вами беременности?». Результаты этого опроса показали следующее: сведения о ФК имели лишь 50% украинских женщин против 70% женщин из стран ЕС; о роли ФК в профилактике ДНТ было известно 4 против 42%; количество женщин, обратившихся к врачу в течение первой недели после обнаружения беременности, в Украине втрое меньше, чем в Европе: 9 против 31%.

Существование профилактических мероприятий, направленных на профилактику фолатной недостаточности, регламентируется приказом МЗ Украины № 417 от

15.07.2011 г. «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине» и приказом МЗ Украины № 782 от 29.12.2005 г.

Первый приказ направлен на профилактику пороков центральной нервной системы (ЦНС) плода, второй – на профилактику анемии беременных. Исходя из суточной потребности ФК, составляющей 400 мкг, которая увеличивается вдвое во время беременности и в период лактации, согласно приказу № 417 рекомендован ежедневный прием ФК в дозе 400 мкг до наступления беременности и в ранние сроки (до 12 нед) беременности для профилактики пороков ЦНС плода.

Кроме того, прекоцепционное обеспечение женщин легкоусвояемыми формами фолатов способствует решению одной из ключевых проблем современного здравоохранения – сокращению количества ПР.

Подготовила **Наталья Карпенко**

Прим. ред.

С целью профилактики ДНТ и других пороков развития плода используется современный поливитаминный комплекс Элевит, который отличается точным соблюдением дозировок витаминов и микроэлементов, необходимых для восполнения потребности женщин в витаминах и минералах во время беременности, а также при планировании беременности и кормлении грудью.

Эффективность Элевита доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании, проведенном с 1984 по 1991 год, в котором приняли участие 5500 беременных. Безопасность препарата подтверждается 15-летним опытом его применения у беременных в странах Европы.

Клінічно доведено, що прийом Елевіту на 92% зменшує ризик розвитку дефектів нервової трубки*

*Czeizel AE. Primary Prevention of Neural-Tube Defects and Some Other Major Congenital Abnormalities // Paediatric Drugs November 2000, Volume 2, Issue 6, p. 437-449.
Реклама лікарського засобу. Випускається без рецепта. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № ІА/9996/01/01 від 25.08.2009. Для розміщення на сайтах конференцій, симпозіумів з медичної тематики.