

Почему фолиевой кислоты недостаточно для предупреждения врожденных пороков развития?

Актуальной проблемой современной медицины является эффективная профилактика преждевременных родов и формирования у плода различных аномалий внутриутробного развития, включая пороки сердца и дефекты нервной системы. Согласно данным государственной статистики в 2009 г. врожденные пороки развития (ВПР) занимали первое место среди причин инвалидности детей в Украине, значительно опережая другие заболевания. Распространенность врожденных аномалий у детей в возрасте до 17 лет в нашей стране характеризуется тенденцией к повышению: 19,49% в 1999 г. против 26,7% в 2009 г. (Л.Г. Кирилова и соавт., 2010). Медицинская и социальная значимость этой патологии крайне высока: в Украине ВПР занимают второе место в структуре смертности детей первого года жизни (О.И. Тимченко и соавт., 2010).

Частота врожденных пороков сердца в Украине составляет 6-8 случаев на 1000 родов (Г.С. Сенаторова и соавт., 2013), что приблизительно в 3 раза превышает европейские показатели. Второе место после пороков сердца занимают дефекты нервной трубки (ДНТ): ежегодно в мире рождается 300-400 тыс. детей с подобными аномалиями (А.М. Cordero et al., 2015). Распространенность ДНТ варьирует в зависимости от географической локализации, например, во Франции частота *spina bifida* составляет 0,7 на 10 тыс. новорожденных (J.E. Tolmie et al., 1996). По данным О.И. Тимченко и соавт. (2010), частота ДНТ в Украине составляет $1,73 \pm 0,02\%$, что значительно превышает этот показатель в странах Евросоюза. Распространенность ДНТ в США — около 0,1%, а в странах СНГ — приблизительно в 4,5 раза выше (В.О. Бицадзе и соавт., 2007).

Врожденный порок развития — это классический пример мультифакторного заболевания, так как возникают в результате комбинированного воздействия генетических факторов и влияния окружающей среды, в том числе нехватки фолиевой кислоты (ФК). Эта кислота является кофактором фермента, задействованного в биосинтезе ДНК и РНК, а также поставщиком метиловых групп в циклах метилирования (J.M. Scott et al., 1994).

С целью исследования влияния ФК на риск преждевременных родов и рождения малого для гестационного возраста плода (МГВП) Q. Zhang и соавт. (2016) проанализировали базы данных MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, CINAHL, CBM и выявили достоверную связь применения ФК на ранних сроках беременности и снижения частоты преждевременных родов (относительный риск — ОР 0,68, 95% доверительный интервал — ДИ 0,52-0,90). ФК также показала выраженный протективный эффект касательно рождения МГВП как при начале применения до зачатия (ОР 0,70; 95% ДИ 0,57-0,85), так и после него (ОР 0,84; 95% ДИ 0,81-0,89).

Незарашение верхней губы и твердого неба также тесно связаны с недостатком ФК. А. Paulos и соавт. (2016) установили, что обогащение муки ФК в Чили за 10 лет привело к уменьшению подобных дефектов на 9%. Это можно объяснить тем, что ткани эмбриона нуждаются в интенсивной выработке ДНК, а угнетение этого процесса при нехватке ФК способно привести к рото-лицевым расщелинам (A. Aydogdu et al., 2014).

Несмотря на широкую доступность природных источников ФК (зеленые листовые овощи, бананы, бобовые), фолиеводефицитные состояния широко распространены среди женщин репродуктивного возраста во всем мире (J. Hajdar et al., 2010; G.E.A. Elsheikh, 2004).

Не вызывает сомнений тот факт, что периконцепционная профилактика с помощью ФК снижает риск развития врожденных пороков, таких как ДНТ, на 50-70% (А.Е. Szeizel et al., 1992; L. Altic et al., 2016; А. Milunsky et al., 1991). Исследования свидетельствуют о том, что достаточное прекоцепционное употребление ФК также способно предупредить до 50% врожденных аномалий сердца и черепно-лицевой области, мочевыделительной системы (M.L. Watkins, 1998; R.H. Finnell et al., 2004; M.V. Forrester et al., 2000).

В целом ряде стран (США, Центральной Америке, Канаде, Чили, некоторых странах СНГ, таких как Казахстан и Узбекистан) на государственном уровне принята программа обогащения ФК продуктов питания (PanAmerican Health Organization, 2004; Д. Сулейманова, 2009; Л.Р. Кулмурзаева, 2006). Подобное обогащение, проводящееся в США с 1996 г., позволило сократить распространенность ДНТ с 10,7 (1995-1996 гг.) до 7,0 (2009-2011 гг.) случаев на 10 тыс. рожденных живыми детей (J. Williams et al., 2015). Вопрос о такой стратегии неоднократно поднимался и в Украине, но до сегодняшнего дня по-прежнему остается нерешенным. Однако имеются данные о неблагоприятном влиянии массового назначения ФК. В частности, это вещество способно стимулировать рост злокачественных клеток или клеток с преканцерогенными повреждениями (J.L. Mills et al., 2009). О.И. Тимченко и соавт. (2010) отмечают, что в отечественных условиях (чрезмерная доля мучных изделий в рационе, высокая заболеваемость злокачественными новообразованиями, значительная часть населения старше 60 лет) фортификация муки ФК нецелесообразна.

Открытие благотворного влияния ФК на формирование плода привело к внедрению во всем мире рекомендаций по приему фолатных добавок для женщин, планирующих зачатие, а также беременных. Недавнее популяционное исследование Z. Li и соавт. (2014) подтвердило, что прекоцепционный прием ФК в дозе 400 мкг/сут существенно уменьшает риск спонтанных преждевременных родов.

Большинством европейских и американских рекомендаций (U.S. Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, USA Food and Drug Administration (FDA), Reino Unido Junta de Sanidad y Consumo de Espana, Belgian Superior Health Council и др.) установлена необходимая профилактическая доза в размере 400 мкг ФК минимум за месяц до зачатия и на протяжении первого триместра беременности. Подобные рекомендации существуют и в Украине (Приказ МОЗ Украины от 15.07.2011 № 417).

Многие исследования указывают на важность применения фолатов в более широкий период: за три месяца до зачатия и на протяжении всей беременности и периода лактации (L. Leemans, 2012).

Однако синтетическая ФК и пищевые фолаты являются биологически неактивными соединениями. Физиологически соразмерные дозы ФК подлежат биотрансформации во всасывающих клетках верхних отделов тонкого кишечника, превращаясь в 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту (5-МТГФК), или L-метилфолат — единственную форму витамина B₉, обладающую биологической активностью и способную принимать участие в синтезе ДНК, репликации клеток и метилировании (A.J. Wright et al., 2007).

Преобразование неактивных форм ФК в активные обеспечивается действием фермента метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). Однако при превышении рекомендованных доз ФК нормальный механизм всасывания дополняют другие механизмы транспорта, например пассивная

диффузия, в результате чего в кровь попадает неизмененная ФК. В исследовании P. Kelly 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 циркуляции при назначении доз >200 мкг. Неметаболизированная и, соответственно, биологически неактивная ФК способна блокировать рецепторы, взаимодействующие с активными формами фолатов (В.Е. Радзинский, 2014). Таким образом прием препаратов ФК парадоксально приводит к нарастанию фолатного дефицита.

Обсервационные исследования показали, что прием стандартных препаратов ФК в повышенных дозах ассоциируется с увеличенным риском возникновения ожирения, атопии, аллергии и бронхиальной астмы у детей, а также негативным влиянием на психомоторное развитие (L. Yang et al., 2015; D. Valera-Gran et al., 2014).

В ходе клинических испытаний было установлено, что у части беременных прием ФК не привел к улучшению фолатного статуса вследствие носительства определенных вариантов гена, локализованного на коротком плече 1-й хромосомы и кодирующего активность фермента МТГФР (A. Ebadifar, 2016). В случае носительства С677Т и А1298С полиморфизмов гена МТГФР синтезируется низкоактивная термолабильная форма фермента, что приводит к нарушению метаболизма ФК (S.S. Kang et al., 1991). Низкие концентрации фолатов крови в совокупности со сниженной активностью МТГФР приводят к возрастанию уровня токсичного гомоцистеина и снижению уровня метионина плазмы, в результате чего угнетается ДНК-метилтрансфераза и возникает гипометилирование ДНК, приводящее к ВПР (S. Melnyk et al., 2000; Y.J. Menezo et al., 2016). Гипергомоцистеинемия является крайне неблагоприятным состоянием, поскольку ассоциируется со снижением когнитивных способностей, увеличением частоты спонтанного прерывания беременности, преждевременных родов, рождения МГВП, преэклампсии (A.D. Smith, 2016; N. Shahbazian et al., 2016; N.E. Bergen et al., 2012; Y.J. Acilmis et al., 2011).

Мутация гена, кодирующего выработку МТГФР, присутствует приблизительно у половины населения европейских стран. Эти данные могут быть экстраполированы и на украинское население (L. Leemans, 2012). Установлено, например, что частота нормального 677СС-генотипа среди жителей Харьковской области составляет только 52,26%, а нормального 1298АА-генотипа — 52% (Е.Я. Гречанина и соавт., 2008). Женщины с подобным генным полиморфизмом характеризуются большим риском спонтанного прерывания беременности или рождения детей с ВПР сердца, нервной и мочевыделительной системы (L. Leemans, 2012).

Вышеуказанные факты стали причиной поиска альтернативной формы ФК, которой оказался Метафолин® — стабильная кальциевая соль 5-МТГФК. Это вещество является аналогом 5-МТГФ — конечным продуктом преобразований синтетической ФК и других природных фолатов в слизистой оболочке кишечника. После приема внутрь Метафолин® распадается на 5-МТГФ и ионы кальция, практически полностью всасывается, поступает в плазму крови и накапливается в эритроцитах, а затем непосредственно вступает в обмен фолатов, избегая многоэтапного процесса восстановления. Метафолин® способен полностью метаболизироваться без участия МТГФР. Вследствие этого его

