

# Прием фолиевой кислоты/поливитаминов перед зачатием для первичной и вторичной профилактики дефектов нервной трубки и других врожденных пороков развития

Клиническое руководство Общества акушеров и гинекологов Канады № 324 (май 2015)<sup>1</sup>

По имеющимся данным, от 4 до 5% детей рождаются с серьезными врожденными аномалиями, при этом у 2-3% из них пороки развития, возможные дефекты и повреждения можно было распознать еще во время беременности при помощи неинвазивных (ультразвукового скрининга) или инвазивных методов диагностики. У остальных 2% детей данные нарушения, как правило, определяются при рождении или на протяжении первого года жизни. При этом прием женщиной пероральных форм фолиевой кислоты (ФК) – до момента зачатия и на ранних этапах беременности – играет важную роль в профилактике таких врожденных пороков развития, как дефекты нервной трубки (ДНТ), мочевыводящих путей, конечностей, пороки сердца, типичные расщелины лица (верхней губы, мягкого и твердого неба).

Предмет изучения первоначального междисциплинарного исследования ДНТ – эффективность приема ФК для их вторичной профилактики. Оценка проводилась методом произвольного выбора в условиях двойной анонимности, с участием 1195 беременных с повышенным риском развития у плода врожденных пороков из 33 центров. Частота рецидивов ДНТ снизилась с 3,5% в группе пациенток, не получавших ФК, до 1% в рандомизированной группе тех, которые ежедневно принимали дополнительно 4 мг до начала и в течение первых 6 недель беременности.

Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) эффективности приема ФК для первичной профилактики стало вторым междисциплинарным изучением ДНТ. В соответствии с полученными результатами, в группе пациенток, принимавших ФК в дозе 0,8 мг/день, которую составили 2471 женщина, не было зарегистрировано ни одного случая ДНТ. В то же время в контрольной группе, состоящей из 2391 женщины, не принимавших ФК, было отмечено 6 случаев ДНТ. Эти результаты подтверждают данные, представленные в опубликованных ранее РКИ, и указывают на то, что прием во время беременности поливитаминных комплексов, в состав которых входит ФК, снижает риск развития ДНТ.

Эти два знаковые РКИ позволили установить рациональные дозы приема ФК (основываясь на начальном мнении экспертов) для проведения первичной и вторичной профилактики ДНТ. Следует отметить, что данные исследования проводились в популяции женщин, не принимавших дополнительные препараты ФК или в рацион которых не входили продукты питания с повышенным ее содержанием, что характерно для североамериканской культуры питания.

## Дополнительный прием ФК при сопровождении беременности

Прием женщиной ФК до наступления беременности (с пищевыми продуктами или в составе поливитаминных комплексов) необходим, поскольку является основным ее источником при трансплацентарной передаче фолатов/ФК эмбриону или плоду.

По этой причине, в соответствии с Канадским руководством по правильному питанию (Eating Well with Canada's Food Guide, 2009), беременные и женщины на этапе прекоцептуальной подготовки должны придерживаться режима здорового питания. И, что особенно важно, – употреблять продукты с высоким содержанием ФК (брокколи, шпинат, горох, брюссельскую капусту, зерновые, чечевицу, апельсины и др.).

При консультировании семейных пар, которые планируют беременность, следует обратить внимание на то, что риск рецидивов ДНТ у плода зависит от обоих родителей. Однако несмотря на то, что высокий риск обусловлен наличием репродуктивных нарушений как у матери, так и у отца, принимать повышенные дозы ФК необходимо только матери (до зачатия и во время I триместра беременности).

## Роль ФК в профилактике врожденных аномалий плода

ДНТ относится к серьезным врожденным аномалиям, возникающим вследствие отсутствия закрытия нервной трубки в верхней, средней или нижней части позвоночника на 3-4-й неделе после оплодотворения (с 26-го по 28-й день после зачатия).

В Канаде после 1998 г. благодаря обогащению пищевых продуктов ФК и усиленному приему женщинами поливитаминных комплексов, а также усовершенствованию проведения дородовой диагностики удалось достичь уменьшения количества случаев ДНТ у новорожденных.

Было доказано, что прием поливитаминных комплексов, в состав которых входит ФК, позволяет снизить риск некоторых других врожденных аномалий, таких как пороки сердца, дефекты мочевыводящих путей, ротовая расщелина и дефекты конечностей.

Следует учитывать то, что высокий риск рецидивов врожденных аномалий при последующих беременностях может

быть обусловлен влиянием генетических факторов на усвоение ФК. Подтверждают это отличающиеся показатели распространенности ДНТ в различных регионах или группах людей, а также 1% случаев рецидивов даже у женщин, принимавших ФК в дозах 4-5 мг для профилактики ДНТ.

На сегодняшний день в качестве главной причины развития ДНТ принято рассматривать мультифакторную наследственность – совокупность генетических и внешних факторов. Среди других причин, способствующих увеличению риска развития ДНТ, следует выделить моногенные, хромосомные и тератогенные факторы. Однако связь последних с дефицитом ФК или приемом содержащих ее поливитаминных комплексов в настоящее время является недостаточно изученной.

## Возможные последствия приема увеличенных доз ФК

По имеющимся сведениям, прием ФК в ежедневной дозировке 0,4-1 мг не оказывает негативного воздействия на здоровье беременной или развитие плода. Риск токсического воздействия на мать или плод при пероральном приеме ФК в составе поливитаминных комплексов или обогащенных пищевых продуктов незначителен, поскольку ФК представляет собой растворимый в воде витамин и ее избыток, как правило, быстро выводится с мочой.

## Рекомендации по приему ФК

Исходя из показателей риска тератогенных или генетических врожденных аномалий плода, связанных с дефицитом ФК, или риска его развития в материнском организме, были сформированы 3 клинические группы.

Расчет дозы ФК в составе назначаемых поливитаминных комплексов для оптимального соотношения «риск – польза» проводили на основании средних показателей содержания фолатов в эритроцитах женской популяции Канады (после обогащения пищевых продуктов). Следует подчеркнуть, что все участницы исследования из всех 3-х групп риска возобновили или продолжили прием поливитаминных комплексов с ФК в дозе 1 мг на 12-й неделе беременности. Также были минимизированы какие-либо неизвестные или потенциальные риски, связанные с приемом дополнительного количества ФК и его влиянием на здоровье матери и плода.

Группа низкого риска – женщины и их партнеры-мужчины с отсутствием в персональном или семейном анамнезе врожденных дефектов, связанных с дефицитом ФК.

Группа умеренного риска – женщины с одним из приведенных ниже персональных или сопутствующих сценариев (1-5) или их партнеры-мужчины с персональным сценарием (1 или 2).

1. Позитивный персональный или семейный анамнез других врожденных дефектов, связанных с недостатком ФК (включающий только специфические: аномалии сердца, конечностей, расщелины лица, дефекты мочевыводящих путей, гидроцефалию).

2. ДНТ в семейном анамнезе у родственников 1-й и 2-й степени родства.

3. Диабет у матери (1 или 2 типа) с вторичным тератогенным риском для плода. Измерение содержания фолатов в эритроцитах может стать составляющей оценки, проводимой перед зачатием с целью определения стратегии приема поливитаминных комплексов с ФК (в дозе 1 мг, если уровень фолатов в эритроцитах <906, и 0,4-0,6 мг, если >906).

4. Прием лекарственных средств, оказывающих вторичное тератогенное воздействие на плод посредством подавления фолатного цикла. К ним относятся: антиконвульсанты (карбамазепин, вальпроевая кислота, фенитоин, примидон, фенобарбитал), метформин, метотрексат, сульфасалазин, триамтерен, триметоприм (как в ко-тримоксазоле) и холестирамин.

5. Недостаточное всасывание ФК в желудочно-кишечном тракте матери, осложненное наличием различных факторов, в том числе и хирургического профиля, которые повлияли на снижение уровня фолатов в эритроцитах (болезнь Крона или целиакия, операция шунтирования желудка, прогрессирующие заболевания печени, гемолиз, злоупотребление алкоголем).

Группа повышенного/высокого риска – женщины с ДНТ или те, у которых уже были беременности с ДНТ, и их партнеры-мужчины с положительным персональным анамнезом.

## Рекомендации

Женщинам из группы низкого риска развития ДНТ или других врожденных аномалий, связанных с дефицитом ФК, и их партнерам-мужчинам с низким риском следует придерживаться диеты, состоящей из продуктов, содержащих большое количество фолатов, а также ежедневно принимать поливитаминные комплексы, в состав которых входит 0,4 мг ФК, курсом не менее 2-3 мес до момента зачатия. Женщинам во время всей беременности и еще 4-6 недель после родов, пока продолжается кормление грудью (II-2A), следует продолжить курс приема ФК в той же дозе (0,4 мг).

Женщинам из группы умеренного риска развития ДНТ или других врожденных аномалий, связанных с дефицитом ФК, и их партнерам-мужчинам с умеренным риском рекомендованы диета из богатых фолатами продуктов и ежедневный прием поливитаминных комплексов, содержащих 1 мг ФК, на протяжении не менее 3 мес до момента зачатия. Женщинам следует придерживаться указанных диеты и режима приема в течение 12 недель гестационного срока (I-A). С 12-й недели и до окончания беременности и еще 4-6 недель после родов, пока продолжается кормление грудью, ежедневная доза дополнительного приема ФК в составе поливитаминных комплексов должна составлять 0,4-1 мг (II-2A).

Женщины и их партнеры-мужчины с повышенным или высоким риском развития ДНТ или других врожденных аномалий, с ДНТ в анамнезе, а также те женщины, у которых ранее отмечались беременности с этой врожденной аномалией, должны соблюдать диету из богатых фолатами продуктов, а также ежедневно принимать поливитаминные комплексы, содержащие 4 мг ФК, в течение не менее 3 мес до момента зачатия и до 12-й недели гестации. Женщины этой группы начиная с 12-й недели гестации и до окончания беременности и еще 4-6 недель после родов, пока продолжают кормить грудью, должны ежедневно дополнительно принимать 0,4-1 мг ФК в составе поливитаминных комплексов (I-A). Аналогичных диеты и режима приема следует придерживаться тем женщинам, у которых ранее была беременность с ДНТ (II-2A). Для получения суточной дозы ФК, которая составляет 4 мг, женщина должна принимать поливитаминные комплексы, содержащие 1 мг ФК, и отдельно ФК в форме таблеток по 1 мг 3 р/сут.

Принимая во внимание те сложности, с которыми могут столкнуться некоторые клиники при выполнении указанных рекомендаций, а также учитывая условия доступа к продукту (отпуск по рецепту, свободная продажа, покрытие страховкой) и необходимость соблюдать ежедневный прием нескольких таблеток, можно порекомендовать следующую упрощенную методику:

- группы с низким или умеренным риском: употребление богатых фолатами пищевых продуктов перед зачатием и во время I триместра в дополнение к ежедневному приему безрецептурных поливитаминных комплексов, содержащих 1 мг ФК;

- группа с повышенным/высоким риском: употребление богатых фолатами пищевых продуктов перед зачатием и во время I триместра в дополнение к ежедневному приему отпускаемых по рецепту поливитаминных комплексов, содержащих 5 мг ФК.

При этом необходимо учитывать следующее: принимать ФК следует в наиболее безопасных и минимальных эффективных дозах.

## Заключение

Таким образом, прием ФК (в составе пищевых продуктов и/или поливитаминных комплексов) позволяет снизить или минимизировать риск развития некоторых врожденных аномалий плода, включая ДНТ и связанную с ними гидроцефалию, а также типичных расщелин лица (верхней губы с или без дефектов твердого и мягкого неба), врожденных пороков сердца, аномалий мочеполового тракта, дефектов конечностей, а также некоторых видов онкологических заболеваний у детей.

Перевел с англ. **Антон Вовчек**

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

R.D. Willson et al., J Obstet Gynecol Can 2015; 37(6):

534-549.

<sup>1</sup> Вместо утратившего силу клинического руководства № 201 (декабрь 2007).

# Елевіт® Пронаталь – вітамінно - мінеральний комплекс з потужною доказовою базою



- На 92% знижує ризик розвитку дефектів нервової трубки\*
- На 58% знижує ризик розвитку вад серця\*
- На 79% знижує ризик розвитку вад сечостатевої системи\*
- На 81% знижує ризик розвитку вад кінцівок\*



\*Czeizel A.E. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Pediatric Drugs*. 2000 Nov-Dec;2(5):437-49.

Реклама для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для спеціалістів охорони здоров'я. Повна інформація наведена в інструкції для застосування.  
РП №ЦА/9996/01/01 від 01.08.2014. ТОВ «Байер» 04071, вул. Верхній Вал 4-Б.  
В мистецтві використана графіка (художнє зображення)  
L.UK.MKT.05.02.2017.0231