

# Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации

**Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период и во время беременности – актуальный вопрос современного акушерства. Многочисленные клинические исследования, рандомизированные испытания и метаанализы указывают на эффективность приема препаратов фолиевой кислоты (особенно в составе поливитаминного комплекса Элевит Пронаталь с дозой фолиевой кислоты 800 мкг в 1 таблетке препарата, как это было показано в работах профессора А. Цейцеля) на ранних сроках беременности для снижения риска врожденных пороков развития (ВПР). В какой дозировке должны использоваться препараты фолиевой кислоты, для того чтобы защитные эффекты реализовались у большинства женщин?**

Рассмотрим данный вопрос на примере дефектов нервной трубки (ДНТ). ДНТ включают анэнцефалию, мозговые грыжи, расщелины позвоночника и возникают вследствие неполноценного закрытия нервной трубки на 22–28-й день с момента зачатия. Встречаемость ДНТ варьирует от 1 до 6 случаев на 1000 новорожденных. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется примерно 324 тыс. случаев ДНТ.

По данным клинических исследований и метаанализов, для уменьшения риска ДНТ у каждой женщины к началу беременности уровень фолатов в крови должен быть оптимальным (не менее 906 нмоль/л фолатов в эритроцитах). Очевидно, что вопрос о наиболее эффективной защитной дозировке фолиевой кислоты не может не учитывать данные об оптимальных уровнях фолатов в эритроцитах.

Не менее важно отметить, что достаточная обеспеченность беременной фолиевой кислотой способствует не только профилактике ВПР плода, но и обеспечивает другие положительные воздействия на здоровье матери и ребенка. Например, анализ когорты мать-ребенок (n=1027) показал, что более высокое потребление фолатов, витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> в период беременности и лактации снижает риск острого лимфобластного лейкоза у детей. Достаточное потребление фолатов также способствует снижению риска артериальной гипертензии (АГ), что чрезвычайно важно для нормального протекания беременности.

В настоящее время в научной литературе имеется около 40 тыс. статей в реферируемых медицинских журналах по исследованиям воздействий фолатов на различные аспекты физиологии человека, в том числе на беременность

(более 7 тыс. статей). Исследовательский интерес к различным эффектам фолатов (в частности, к вопросам дозировки фолиевой кислоты) постоянно растет (рис. 1).

## Результаты

Был собран список из 1048 научных публикаций по клинической эффективности различных дозировок фолатов. Данные публикации были подвергнуты экспертному анализу, в результате которого были выделены наиболее релевантные публикации, цитируемые в настоящей статье. Далее рассмотрены сравнительная эффективность потребления фолатов в составе диеты и препаратов, динамика стабилизации уровней фолатов в плазме крови и эритроцитах при различных дозировках фолиевой кислоты, важнейшие вопросы о compliance приема препаратов фолиевой кислоты и о так называемой «фортификации» продуктов питания. Рассматриваются дозозависимость эффективности защиты беременной от гипергомоцистемии и АГ, дозозависимые эффекты воздействия фолиевой кислоты на другие физиологические эффекты фолатов (уровни холина и бетаина) и общее соматическое здоровье женщины.

## Потребление фолатов из диеты и препаратов: сравнительная эффективность

Дефицит диетарного потребления фолатов широко распространен даже в западных странах.

Исследование когорты женщин в Канаде (n=35 107), проведенное в 2004 г., показало, что только 18% женщин репродуктивного возраста потребляли 400 мкг/сут фолиевой кислоты. По данным комитета EFSA Евросоюза, во многих европейских странах уровни потребления фолатов с пищей оставляют желать лучшего: так, суточное потребление фолатов составляет менее 75% от минимально допустимого для здоровых женщин (400 мкг/сут) и не более 40–50% от оптимального уровня потребления (600–800 мкг/сут; рис. 2).

В целом, по данным доказательных исследований, прием препаратов фолиевой кислоты в сочетании с обогащенной фолатами диетой в период прегравидарного существенно снижает риск развития расщелины губы и неба. Наибольшее снижение риска наблюдалось в группе матерей, рацион которых содержал более 200 мкг/сут фолатов и которые принимали препарат фолиевой кислоты (в составе мультивитаминного препарата или монопрепарат с дозировкой не менее 400 мкг/сут).

В данной группе беременных риск рождения ребенка с пороком развития снижался почти в 4 раза (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,09–0,72) по сравнению с группами, в которых не проводился прием препаратов фолиевой кислоты.

Установлено существование дозозависимого эффекта диетарного потребления фолатов и снижения риска развития ДНТ. Анализ данных по когорте женщин (n=23 228) показал, что прием каждых дополнительных 500 мкг/сут фолатов с диетой и препаратами способствует снижению частоты встречаемости ДНТ на 0,8 случая на 1000 беременностей (95% ДИ 0,5–1,1). По сравнению с женщинами, принимавшими менее 150 мкг/сут фолатов, распространенность ДНТ среди женщин, потребляющих 150–399; 400–799; 800–1199 и >1200 мкг/сут фолатов, снижалась на 34; 30; 56 и 77% соответственно (корреляция, p=0,016).

В более ранних исследованиях (1980-е гг.) уже был установлен дозозависимый эффект воздействия диетарного потребления фолатов на профилактику ДНТ при приеме по крайней мере в течение первых 6 нед беременности. Например, сравнение данных группы женщин, родивших детей с ДНТ (n=144), и данных двух независимых контрольных групп (женщин, родивших детей без ДНТ) указало на достоверный защитный эффект более высокого потребления фолатов. По сравнению с квартилем самого низкого потребления фолатов более высокое их потребление снижало риск ДНТ на 28–84%. Так, при сравнении с первой контрольной группой скорректированные отношения шансов для 2-го, 3-го и 4-го квартилей потребления фолатов составили, соответственно, 0,72 (0,25–2,08); 0,37 (0,11–1,23) и 0,31 (0,10–0,97). Для 2-й контрольной группы были получены схожие результаты: скорректированное отношение шансов (ОШ) составило 0,44 (0,17–1,13); 0,34 (0,13–0,90) и 0,16 (0,06–0,49).

Тем не менее недавние исследования показали, что потребление фолиевой кислоты в составе препаратов является наиболее значимым предиктором концентраций фолатов в эритроцитах.

Обследование женщин репродуктивного возраста (n=1162; в возрасте 15–45 лет), проведенное в 2007–2009 гг. в Канаде, показало, что участницы, принимавшие препараты фолиевой кислоты (400 мкг/сут и более), в 2 раза реже имели субоптимальные уровни фолатов в эритроцитах (<906 нмоль/л) по сравнению с участницами, не принимавшими препаратов (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,24–0,92). В японском исследовании группы беременных (n=641) проводилась оценка потребления фолатов в составе диеты и препаратов на основе данных дневников диеты, собираемых

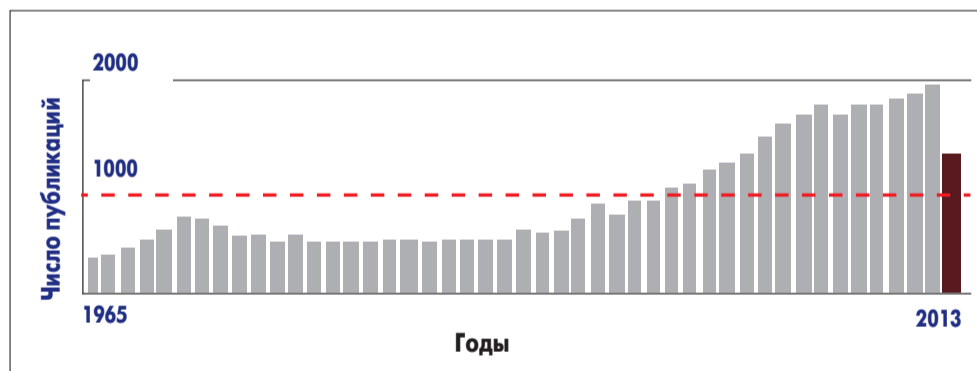


Рис. 1. Научные публикации по фолатам (1965–2013 гг., база данных PubMed) – более 1000 в год

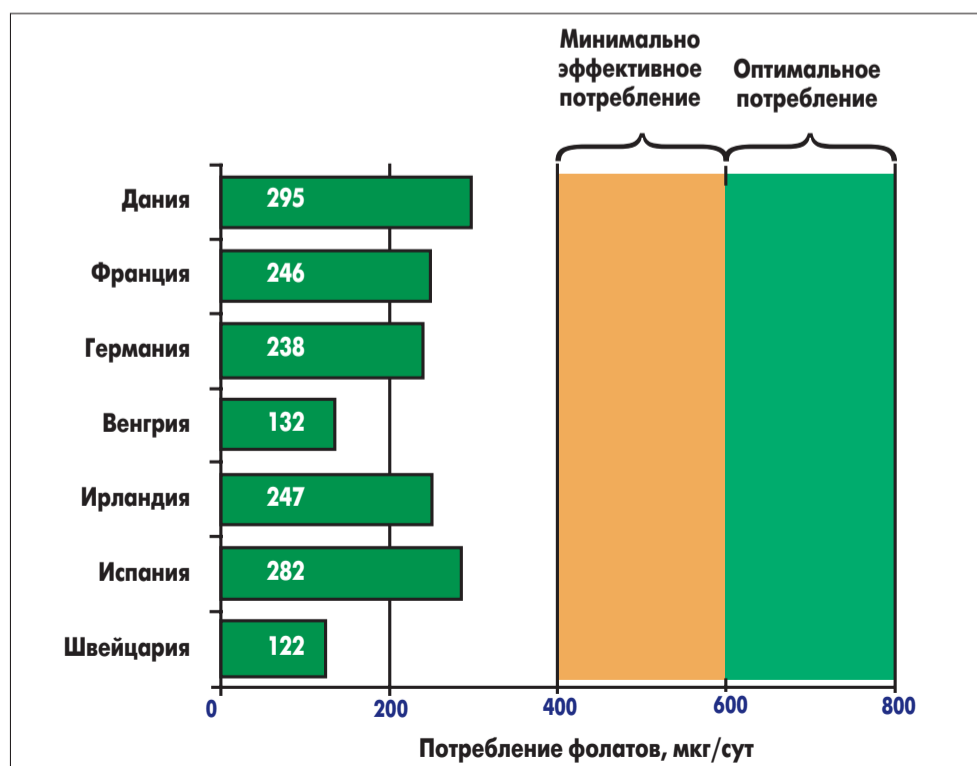


Рис. 2. Суточное потребление фолатов с пищей

600–800 мкг – оптимальное потребление при беременности, лактации и подготовке к зачатию.

Продолжение на стр. 34.

# 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. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/9996/01/01 від 01.08.2014. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

О.А. Громова, О.А. Лиманова, И.Ю. Торшин, Н.В. Керимкулова, К.В. Рудаков,  
ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава РФ; ФУПМ Московского физико-технического института

## Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации

Продолжение. Начало на стр. 32.

в течение 6 лет (2003–2008 гг.). Только у пациенток, принимавших препараты фолиевой кислоты в дозировке 400 мкг/сут, было отмечено достоверное повышение уровней фолатов в сыворотке, в то время как потребление сбалансированной по фолатам диеты не оказывало влияния на увеличение концентрации фолатов в крови.

### Динамика стабилизации уровней фолатов в плазме крови и эритроцитах при различных дозировках фолиевой кислоты

Общественная организация «Институт медицины» (ИОМ, США) является одним из лидирующих центров независимой медицинской экспертизы в этой стране и предоставляет тщательные и документально обоснованные систематические анализы по различным областям. Проведенный ИОМ экспертный анализ обеспеченности беременных фолатами показал, что дозировка 300 мкг/сут фолиевой кислоты является минимально допустимой для предотвращения фолатного дефицита у беременных.

Оказалось, что дозировки в 100 и 200 мкг/сут недостаточны для оказания сколько-нибудь заметного эффекта. Оптимальной дозировкой фолиевой кислоты для беременных является доза в 600 мкг/сут, так как именно при этой дозировке поддерживается достаточная концентрация фолатов в эритроцитах у беременных (не менее 906 нмоль/л).

В большинстве исследований по дозозависимым эффектам фолатов изучаются именно уровни фолатов в эритроцитах как наиболее информативный показатель снижения риска ДНТ и других ВПР. Прием препаратов на основе фолиевой кислоты способствует медленному накоплению фолатов в эритроцитах. В относительно краткосрочных исследованиях (менее 40 нед

приема), особенно при использовании дозировок фолиевой кислоты не более 400 мкг/сут, не достигаются стабильные концентрации фолатов в эритроцитах. Увеличение дозировки и длительности приема фолиевой кислоты существенно ускоряет накопление фолатов в эритроцитах.

Во многих клинических исследованиях был подтвержден этот важный дозозависимый эффект. Данные рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований указывают на то, что время полувыведения фолатов из эритроцитов ( $T_{1/2}$ ) составляет 8 нед. Соответственно, по фармакокинетическим принципам можно оценить время достижения стабильных концентраций фолатов в эритроцитах. Например, для удержания колебаний концентрации в диапазоне не более 1% требуется курс приема фолиевой кислоты в течение времени, которое составляет  $\sim 5 \times T_{1/2}$ , т. е. не менее 40 нед (естественно, при условии приема достаточных суточных доз фолиевой кислоты).

Подчеркнем, что дозирование фолиевой кислоты имеет принципиальное значение для быстрого накопления фолатов в эритроцитах. Сравнение приема фолиевой кислоты в дозах 140 ( $n=49$ ) и 400 ( $n=48$ ) мкг/сут проводилось в группах женщин репродуктивного возраста в течение 40 нед. В качестве конечной точки использовали достижение уровней фолатов в эритроцитах более 906 нмоль/л. Через 40 нед доза фолиевой кислоты в 400 мкг/сут соответствовала меньшей частоте встречаемости пациенток с субоптимальными уровнями фолатов в эритроцитах (т. е. менее 906 нмоль/л): 400 мкг/сут – 18%, 140 мкг/сут – 35%. В группе плацебо субоптимальные уровни фолатов составили 58% как в начале, так и в конце исследования. Тем не менее при приеме не только 140 мкг/сут, но и 400 мкг/сут фолиевой кислоты уровни

фолатов в эритроцитах не достигли плато насыщения даже к 40-й неделе приема. Исследование эффектов приема фолиевой кислоты (1000 мкг/сут в течение 2 лет) в когорте пожилых участников ( $n=276$ ) показало, что данная дозировка приводит к стабилизации уровней фолатов в эритроцитах (т. е. к достижению плато насыщения) только через 12 мес приема. Разница в 6 мес составила 1,78 мкмоль/л (95% ДИ: 1,62–1,95 мкмоль/л), 12 мес – 2,02 мкмоль/л (95% ДИ 1,85–2,18 мкмоль/л), 18 мес – 2,09 мкмоль/л (95% ДИ 1,92–2,27 мкмоль/л) 24 мес – 1,98 мкмоль/л (95% ДИ 1,18–2,15 мкмоль/л).

Прием фолиевой кислоты в дозировке 800 мкг/сут в составе поливитаминовых препаратов сокращает время достижения оптимального уровня фолатов в эритроцитах. Прием 800 мкг/сут женщинами в возрасте 18–35 лет позволил достичь уровней фолатов в эритроцитах более 906 нмоль/л уже через 4 нед приема, а дозировка в 400 мкг/сут была недостаточной для достижения этого уровня фолатов за то же время. Тем не менее плато уровней фолатов в эритроцитах не было достигнуто даже через 16 нед приема.

Потребление фолатов в дозе 800 мкг/сут по сравнению с дозировкой 400 мкг/сут приводит к достоверно более высоким уровням фолатов в эритроцитах. В группе женщин ( $n=32$ ; 18–46 лет), придерживавшихся в течение 12 нед специальной диеты, потребление фолатов составило либо 400 мкг/сут ( $n=15$ ) или 800 мкг/сут ( $n=17$ ). Потребление 800 мкг/сут привело к уровням фолатов сыворотки на 67% выше ( $31 \pm 3$  нмоль/л), чем потребление 400 мкг/сут ( $18,6 \pm 2,9$  нмоль/л;  $p=0,005$ ), а уровни фолатов в эритроцитах – на 33% выше (400 мкг/сут –  $1172 \pm 75$ ; 800 мкг/сут –  $1559 \pm 70$  нмоль/л;  $p=0,001$ ).

Крупное исследование дозозависимых эффектов приема фолиевой кислоты было проведено в Китае.

При сборе данных для группы женщин детородного возраста ( $n=1108$ ; 24–42 лет) был исходно определен глубокий гиповитаминоз по фолатам, находящийся на грани с авитаминозом (уровни фолатов в эритроцитах составили в среднем 590 нмоль/л, тогда как для профилактики ВПР необходимо достижение концентрации не менее 906 нмоль/л). Даже при условии такого глубокого дефицита фолатов уровень в 906 нмоль/л был достигнут на ранее чем через 3 мес непрерывного приема препаратов фолиевой кислоты в дозе 400 мкг/сут.

Потребность женщины в фолатах во время лактации менее изучена, по сравнению с периодом беременности. Между тем, грудное молоко – единственный источник всех нутриентов (в том числе фолатов) для ребенка. В рандомизированном исследовании кормящих женщин ( $n=42$ ) участницы получали 1000 мкг/сут фолиевой кислоты или плацебо в течение 6 мес. Стабилизация уровней фолатов в эритроцитах отмечена уже к концу 3-го месяца

исследования. Через 6 мес значения фолатов в эритроцитах составили 840 нмоль/л (плацебо – 667 нмоль/л;  $p<0,05$ ), а гемоглобина – 140 г/л (плацебо – 134 г/л;  $p<0,02$ ). В то же время без приема фолиевой кислоты во время лактации отмечено снижение уровней фолатов в молоке с 224 до 187 нмоль/л и увеличение уровней гомоцистеина в плазме с 6,7 до 7,4 мкмоль/л (рис. 3).

Усвоение фолиевой кислоты и быстрая достижения оптимальных уровней фолатов в плазме крови и эритроцитах существенно зависят от массы тела. В исследовании здоровых добровольцев (187 мужчин и 129 женщин) участники принимали по 0; 50; 100; 200; 400; 600 или 800 мкг/сут фолиевой кислоты в течение 12 нед ( $n=38-42$  чел. на каждую группу). Анализ собранных данных по уровням фолатов в крови показал, что использование массы тела как параметра регрессии объясняет до 70% вариации уровней фолатов в эритроцитах. Соответственно, нормы потребления фолиевой кислоты в идеале должны указываться не как фиксированное число (например, 400 мкг/сут, заведомо недостаточное для пациенток с повышенной массой тела и для беременных), а как потребление на килограмм массы тела (10 мкг/кг/сут и т.д.).

Таким образом, необходимый для конкретной пациентки репродуктивного возраста уровень потребления фолатов существенно зависит от массы и индекса массы тела. Крупномасштабное нутрициологическое исследование NHANES показало, что увеличение ИМТ у женщин репродуктивного возраста связано с более низким уровнем фолатов в сыворотке ( $p<0,001$ ). Было подсчитано, что для достижения оптимального уровня кислоты в эритроцитах женщинам с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м<sup>2</sup> необходимо принимать фолиевую кислоту на 350 мкг/сут больше, чем женщинам с ИМТ <20,0 кг/м<sup>2</sup>.

### О приверженности к приему препаратов фолиевой кислоты

Говорить об эффективности тех или иных доз фолиевой кислоты имеет смысл, только если пациентки действительно принимают препарат с фолиевой кислотой. Данный аспект представляет собой существенную проблему во всем мире и в большей степени в западных странах.

Изучение особенностей употребления добавок фолиевой кислоты в когорте беременных ( $n=782$ ; Испания) указало на факторы, препятствующие достижению оптимального уровня потребления фолатов для профилактики ВПР. В данном исследовании среднее потребление фолиевой кислоты в период прегравидарный составило 304 мкг/сут, причем только 19% обследованных принимали фолиевую кислоту к моменту зачатия, 30% – в первом триместре и 66% – во втором. Несоблюдение режима потребления фолатов (недостаточное потребление или, наоборот, передозировка фолатов – более 1000 мкг/сут) было более распространено среди таких женщин: мигранток, с низким уровнем образования, курильниц, с незапланированной беременностью, не наблюдающихся регулярно у гинеколога, а также у тех, у которых уже есть дети.

Австралийское исследование осведомленности беременных о необходимости приема препаратов фолиевой

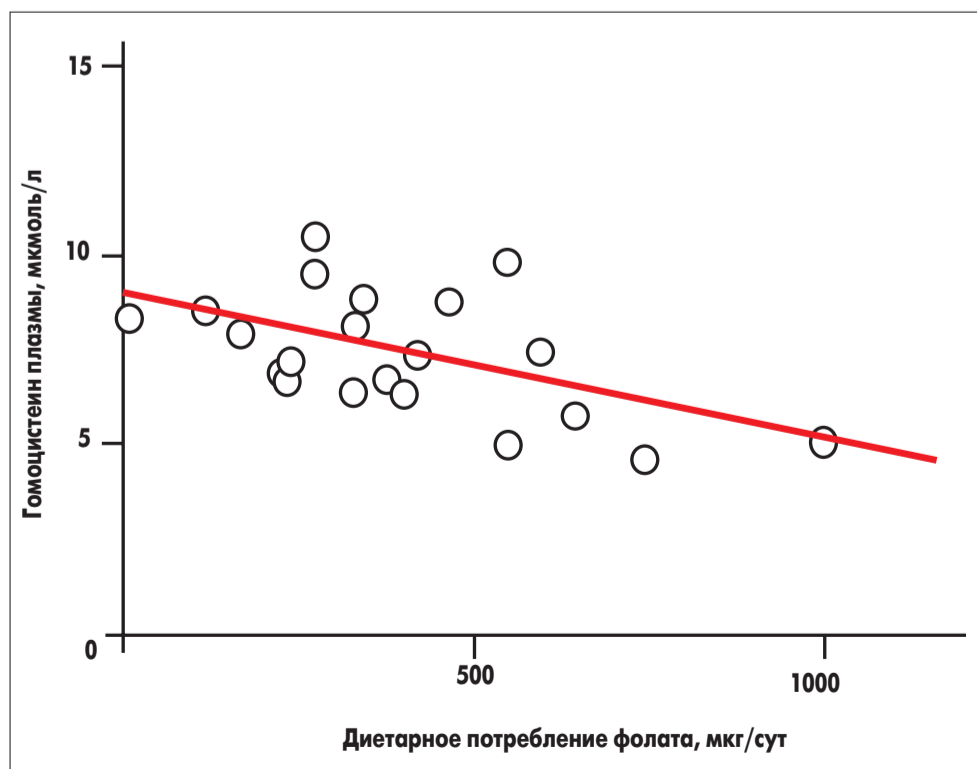


Рис. 3. Корреляция между потреблением фолатов с диетой и препаратами и уровнями гомоцистеина

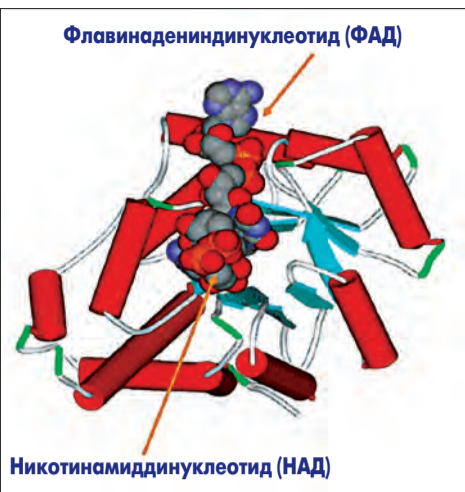


Рис. 4. Структура метилтетрагідролатредуктазы

кислоты до зачатия (в частности, в составе поливитаминных комплексов) для предотвращения пороков развития показало, что только 62% женщин были информированы о необходимости приема фолиевой кислоты до начала беременности. Среди женщин, которые впервые узнали о необходимости приема фолиевой кислоты уже во время беременности, были женщины более молодого возраста; имеющие первую беременность; состоящие в гражданском браке; не имеющие высшего образования; курящие, не занимающиеся физической культурой; не планировавшие свою беременность.

Однократное проведение компьютеризированного консультирования женщин репродуктивного возраста (n=446;

18-45 лет) о необходимости приема фолиевой кислоты для нутрициальной поддержки беременности достоверно увеличивало информированность пациенток и прием препаратов фолиевой кислоты в течение последующих 6 мес. Женщинам проводили 15-минутный компьютеризированный тест-консультацию и выдавали по 200 таблеток фолиевой кислоты. Через 6 мес в группе прошедших консультирование почти в 2 раза больше участниц помнили, что фолиевая кислота, во-первых, предотвращает врожденные дефекты развития (46 против 27%; ОШ 1,72; 95% ДИ 1,32-2,23), во-вторых, она наиболее важна на ранних сроках беременности (36 против 17%; ОШ 2,11; 95% ДИ 1,50-2,97). Кроме того, в группе прошедших компьютерное консультирование участниц в 1,5 раза чаще соблюдался режим регулярного приема фолиевой кислоты (32 против 21%; ОШ 1,54; 95% ДИ 1,12-2,13).

#### В фантоме «фортификации»

Следует отметить, что искусственное добавление синтетической фолиевой кислоты в продукты питания («фортификация») не является эффективным и безопасным методом восполнения фолатного дефицита у беременных. Во-первых, при такой практике содержание реально активных фолатов неизвестно и в существенной степени зависит от технологических условий приготовления пищи (температура выпечки

хлеба, время варки макарон и др.). Во-вторых, при неограниченном потреблении таких «фортифицированных» продуктов питания может легко возникнуть передозировка синтетической фолиевой кислоты.

Анализ результатов повсеместно введенной в США обязательной «фортификации» всех мучных изделий показал, что при использовании так называемых «фортифицированных» продуктов уровень потребления фолиевой кислоты может в 2 раза превышать рекомендуемые уровни ее суточного потребления и увеличивает процент людей, которые потребляют синтетическую фолиевую кислоту в количествах выше верхнего допустимого уровня потребления (1000 мкг/сут).

В крупнейшем клинико-эпидемиологическом исследовании серии NHANES был проведен мониторинг эффектов «фортификации» продуктов питания фолиевой кислотой путем сравнения данных по США в периоды до введения «фортификации» (1988-1994 гг.) и после нее (1999-2010 гг.). Было установлено, что концентрации фолатов сначала показали резкое увеличение в первые годы «постфортификационного» периода, а в последующие годы было отмечено достоверное снижение (на 17% в сыворотке и на 12% в эритроцитах).

Этот крайне неожиданный феномен (снижение концентраций фолатов в крови при увеличенном потреблении фолиевой кислоты) может возникать вследствие блокировки метаболизма фолатов синтетической фолиевой кислотой (так называемый фолиевый парадокс, данная проблема подробно проанализирована в работе О.А. Громовой, И.Ю. Торшина и соавт.).

Синтетическая фолиевая кислота не является эндогенным метаболитом фолатов и поэтому крайне медленно перерабатывается в организме. Передозировка фолиевой кислоты, возникающая в результате употребления «фортифицированных» продуктов, перегружает и без того замедленные метаболические пути переработки фолатов и вызывает физиологический дефицит активных эндогенных фолатов.

Например, дигидрофолат (ДГФ), образующийся из избыточной синтетической фолиевой кислоты, является эффективным ингибитором фермента етилтетрагідролатредуктазы – основного фермента фолатного метаболизма (рис. 4). Ингибирование этого фермента ведет к ослаблению интенсивности биотрансформаций в цикле фолатов и, следовательно, приводит к дефициту активных фолатов, которые накапливаются в эритроцитах и необходимы для профилактики ВПР.

Передозировка фолиевой кислоты (прием более 1000 мкг/сут), возникающая в результате «фортификации» продуктов питания, может быть достаточно опасна, может стимулировать пролиферативные процессы и способствовать набору избыточной массы тела (рис. 5).

#### Эффективность защиты от гипергомоцистеинемии

Как известно, гомоцистеин является побочным продуктом фолатного метаболизма. При дефиците фолатов уровни гомоцистеина в плазме крови возрастают. Гомоцистеин стимулирует воспаление и дисфункцию эндотелия сосудов, поэтому его часто называют

«сосудистым ядом» и говорят об «обезвреживании» гомоцистеина. Повышение гомоцистеина во время беременности нарушает инвазию трофобласта, провоцирует невынашивание беременности и возникновение преэклампсии.

Положительные эффекты приема достаточных доз фолатов на снижение уровней гомоцистеина у пациенток с повышенными уровнями гомоцистеина (женщины в возрасте 18-35 лет, гомоцистеин более 10 мкмоль/л) отмечаются уже в течение нескольких недель после начала приема. В 4-недельном плацебо-контролируемом исследовании эффективности диеты, обогащенной проверенными продуктами с высоким содержанием природных фолатов, среднее потребление фолатов увеличилось с 263 мкг/сут (95% ДИ 225-307) до 618 мкг/сут (95% ДИ 535-714). В результате среднее увеличение уровней фолатов в сыворотке составило 37% (15-63%), гомоцистеин достоверно снизился с 12,0 мкмоль/л (95% ДИ 10,9-13,3) до 11,3 мкмоль/л (95% ДИ 10,2-12,5), но не достиг нормальных значений.

Дефицит фолатов ассоциирован не только с патологиями беременности, но и с целой группой соматических фолатзависимых заболеваний (например, сердечно-сосудистых). Более высокая дозировка фолиевой кислоты способствует более выраженному снижению уровней гомоцистеина в группе пациентов с ишемической болезнью сердца (n=101; контроль n=71). Сравнение эффектов приема фолиевой кислоты в дозировках 200; 400 и 800 мкг/сут в течение 6 мес показало эффективность дозировки 800 мкг/сут – снижение гомоцистеина увеличивалось в ответ на повышение дозы фолиевой кислоты: 200 мкг/сут (-20,6%); 400 мкг/сут (-20,7%) и 800 мкг/сут (-27,8%) (рис. 6).

В рандомизированном исследовании группы пожилых участников в возрасте 60-90 лет (n=133; 70% женщин) пациенты получали 0; 100; 400; 1000 или 2000 мкг/сут фолиевой кислоты в течение 6 нед. Отмечено дозозависимое снижение уровней гомоцистеина с увеличением дозы фолиевой кислоты (p=0,06).

Клинические исследования указали на существование минимальной дозы фолиевой кислоты, необходимой для сколько-нибудь эффективного снижения концентраций гомоцистеина в крови. В рандомизированном исследовании дозозависимого эффекта фолиевой кислоты на уровни гомоцистеина в плазме крови (n=316) участники в течение 12 нед ежедневно получали фолиевую кислоту в дозировках 0 (плацебо); 50; 100; 200; 400; 600 или 800 мкг/сут. В результате было установлено, что потребление фолиевой кислоты в дозировке 392 мкг/сут является минимальной дозой, при которой отмечается достоверное снижение уровней гомоцистеина в среднем на 22% (рис. 7).

Дозозависимые эффекты фолиевой кислоты на концентрацию гомоцистеина в крови были подтверждены в метаанализе 25 рандомизированных контролируемых исследований (n=2596).

Потребление фолиевой кислоты в дозах 200; 400; 800; 2000 и 5000 мкг/сут было связано со снижением гомоцистеина на 13% (95% ДИ 10-16%), 20% (17-22%), 23% (21-26%), 23% (20-26%)



Рис. 5. Эффекты избытка и недостатка потребления фолиевой кислоты

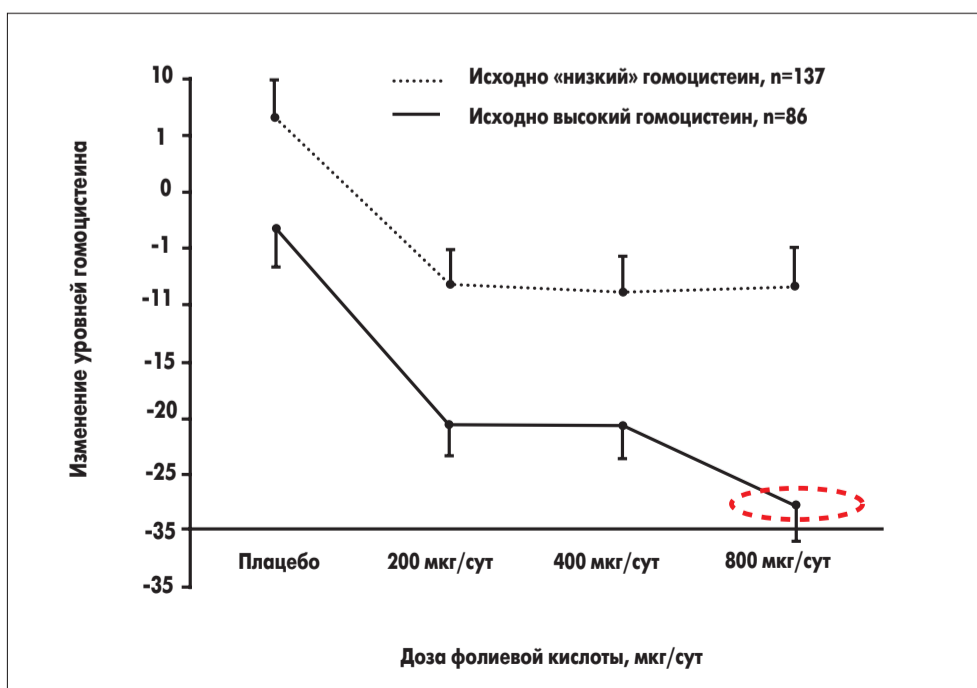


Рис. 6. Отклик гомоцистеина на прием фолиевой кислоты в течение 26 нед у пациентов с ИБС и в группе здоровых добровольцев

Продолжение на стр. 36.

О.А. Громова, О.А. Лиманова, И.Ю. Торшин, Н.В. Керимкулова, К.В. Рудаков,  
ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава РФ; ФУПМ Московского физико-технического института

# Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в преэвгидарный период, во время беременности и в период лактации

Продолжение. Начало на стр. 32.

и 25% (22-28%) соответственно. Дополнение фолиевой кислоты витамином В<sub>12</sub> приводило к дополнительному снижению гомоцистеина на 7% (95% ДИ: 4; 9%). Таким образом, по данным доказательной медицины, дозировка фолиевой кислоты в 800 мкг/сут столь же эффективна, как и более высокие дозировки в 2000 и 5000 мкг/сут.

Снижая уровень гомоцистеина, фолаты осуществляют важное положительное влияние на функцию эндотелия и профилактуют риск развития АГ. В крупномасштабном клинико-эпидемиологическом исследовании здоровья медсестер Nurses' Health Study II (n=93 803; женщины в возрасте 27-44 лет) в течение 8 лет наблюдений было выявлено 7373 случая заболевания АГ. После поправок на предикторы было установлено, что у женщин репродуктивного возраста, которые потребляли по меньшей мере 1000 мкг/сут фолатов (диета + препараты), риск развития АГ был в 2 раза ниже по сравнению с теми, кто потреблял менее 200 мкг/сут фолатов (относительный риск 0,54; 95% ДИ 0,45-0,66; p<0,001). Снижение абсолютного риска составило около 8 случаев на 1000 человек в год (6,7 и 14,8 случая соответственно). Среди женщин, которые не принимали фолиевую кислоту в составе специальных препаратов, потребление фолатов с продуктами питания даже в количествах более 400 мкг/сут не влияло на риск АГ. Антигипертензивный эффект фолатов в дозе 800 мкг/сут наиболее выражен у пациенток моложе 35 лет с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> (рис. 8; 9).

## Воздействие на другие физиологические эффекты фолатов: холин, бетаин

Фолатный метаболизм играет важную роль прежде всего в эпигенетических процессах, т. е. изменениях экспрессии генов, осуществляемых вследствие метилирования ДНК и изменения структуры хроматина. Метилирование ДНК происходит при участии специального субстрата — SAM (S-аденозилметионин), который метилирует последовательности ДНК посредством ДНК-метилтрансфераз.

S-аденозилметионин синтезируется при участии различных форм активных фолатов, поэтому нарушения фолатного метаболизма приводят к измененным состояниям метилирования ДНК и, таким образом, к нарушениям пластичности клеток эмбриона и формированию пороков развития плода. Биотрансформации неактивной фолиевой кислоты в активные фолаты осуществляются рядом ферментов и взаимосвязаны с метаболизмом холина и бетаина. Соответственно, эффекты фолатов на организм беременной и плода можно отслеживать по влиянию не только на их уровни, но и уровни соответствующих метаболитов — бетаина и др.

Метаболизмы холина и фолиевой кислоты взаимосвязаны. В исследовании

здоровых женщин репродуктивного возраста (n=43; 18-45 лет) участницы сначала придерживались диеты с низким содержанием фолатов (135 мкг/сут) в течение 7 нед с последующей рандомизацией на прием 400 или 800 мкг/сут фолатов в течение 7 нед. При потреблении фолатдефицитной диеты снижались уровни фосфатидилхолина (p=0,001) и сфингомиелина (p=0,009). Увеличение уровней фосфатидилхолина при приеме фолатов с пищей происходило в ответ на прием 800 мкг/сут (p=0,03), но не 400 мкг/сут (p=0,85).

Двойное слепое рандомизированное исследование различных доз фолиевой кислоты (0-800 мкг/сут) в группе пожилых участников (n=308; 50-75 лет) показало дозозависимое увеличение уровней бетаина (p=0,018), причем максимальное увеличение (15%) наблюдалось при дозировках более 400 мкг/сут.

Кросс-секционный анализ когорты женщин (n=1477) показал, что уровень гомоцистеина был на 8% ниже при самом высоком квинтиле потребления холина и бетаина (тренд; p=0,07), причем ассоциация между гомоцистеином и холином была более выражена у женщин с потреблением фолиевой кислоты менее 400 мкг/сут (p=0,03).

Таким образом, данные клинических исследований позволяют утверждать, что фолиевая кислота в дозе 800 мкг/сут достоверно повышает синтез бетаина и осфатидилхолина, которые являются маркерами активности фолатного метаболизма.

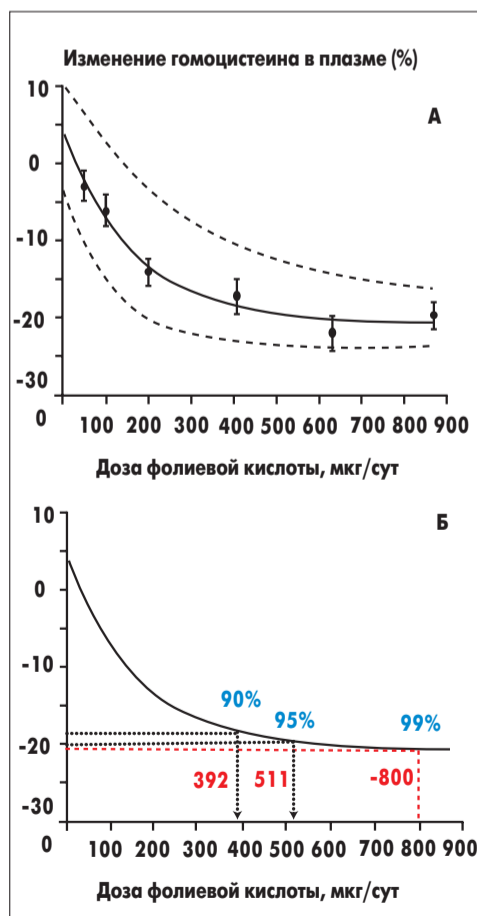


Рис. 7. Процент изменений гомоцистеина плазмы после 12 нед приема различных доз фолиевой кислоты

Штрих-пунктирные линии указывают на границы 95% доверительного интервала. На рисунке Б прерывистые линии обозначают минимальные дозы фолиевой кислоты, необходимые для достижения 90% эффективности в снижении гомоцистеина

## Дозировка фолатов и соматическое здоровье женщины

Крупномасштабный анализ когорты женщин (n=62 739) показал, что адекватное потребление фолатов важно для профилактики рака молочной железы. Сравнение пациенток в самом низком (менее 296 мкг/сут) и самом высоком квинтиле (более 522 мкг/сут) потребления указало на 22% снижение риска заболеть даже после поправок на вмешивающиеся факторы (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,67-0,90; p=0,001).

Метаанализ исследований потребления фолатов и риска колоректального рака (13 исследований; n=725 134; 5720 случаев рака) показал, что после поправок на комплекс вмешивающихся факторов более высокое потребление фолатов (диета + препараты) снижало риск заболевания в среднем на 15% (0,85; 95% ДИ 0,77-0,95). Увеличение общего потребления фолатов на каждые 100 мкг/сут приводило к снижению риска в среднем на 2%.

Достаточное потребление фолиевой кислоты приостанавливает процесс потери слуха. В аудиометрическом исследовании участники (n=728) ежедневно принимали фолиевую кислоту (800 мкг/сут) или плацебо в течение 3 лет. Измерение порогов слуха на разных частотах показало, что прием 800 мкг/сут фолиевой кислоты улучшал слух в диапазоне низких частот по сравнению с группой плацебо (p=0,020).

## Заключение

Исследовательский интерес к вопросам эффективности и безопасности различных дозировок фолиевой кислоты (100; 200; 400; 800 и более мкг/сут) и длительности курса приема фолатов (2 нед, 1 мес, 2 мес, 3 мес, 6 мес, 12 мес, 24 мес и т.д.) с целью максимально эффективной профилактики ВПР постоянно растет. В настоящее время бытует ошибочное мнение, что профилактическая доза фолатов, составляющая 100-400 мкг/сут, вполне достаточна для эффективной профилактики ВПР для всей популяции беременных, в том числе у тех, кто принимал оральные контрацептивы, имеет повышенную массу тела и др. Также ошибочно считают, что фолаты необходимы только в первые недели беременности (например, только до 28-го дня беременности). Прием поливитаминных препаратов с фолиевой кислотой во время лактации способствует насыщению фолатами молока и, соответственно, оптимальному процессу развития организма новорожденного.

Приводимые в настоящей работе результаты клинико-эпидемиологических исследований, выполненных в разных странах и даже континентах, свидетельствуют о том, что дозировки фолиевой кислоты от 100 до 400 мкг/сут явно недостаточны как для здоровых женщин, так и для женщин с повышенным риском дефицита фолатов: пациенток с повышенным ИМТ (более 25-30 кг/м<sup>2</sup>); страдающих АГ, гипергомоцистеинемией; употребляющих алкоголь и лекарственные препараты, нарушающие обмен фолатов, молодых женщин со второй и более беременностью. В то же время для наиболее эффективной профилактики ВПР и фолатзависимых заболеваний необходимо принимать фолиевую кислоту в дозе 800 мкг/сут в составе поливитаминных препаратов, начиная с прекоцепции (лучше в течение 6-9 мес до наступления беременности), затем в течение всей беременности и периода лактации «до последней капли молока».

Список литературы находится в редакции. 3v

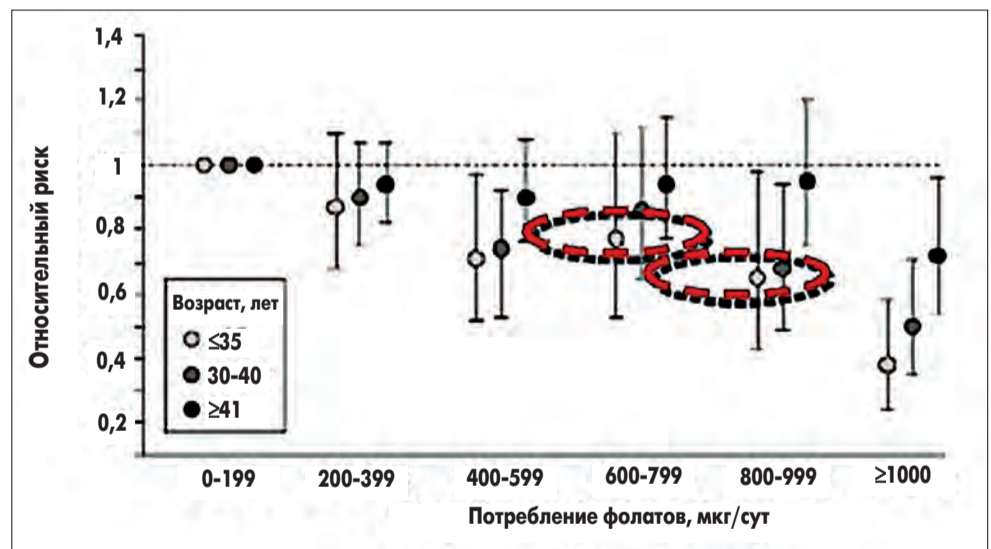


Рис. 8. Антигипертензивный эффект фолатов 800 мкг/сут наиболее выражен у пациенток моложе 35 лет

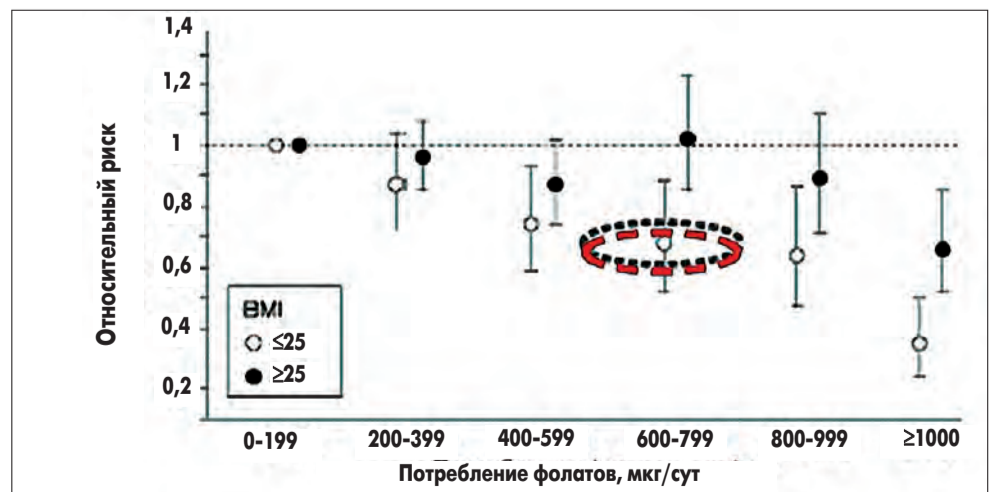


Рис. 9. Антигипертензивный эффект фолатов 800 мкг/сут наиболее выражен у молодых пациенток с ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>