

Ю.В. Давыдова, д. мед. н., профессор, руководитель отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

# Профилактика перинатальных осложнений: эффективная защитная концентрация фолиевой кислоты

**В XXI веке после многолетних дебатов о целесообразности приема фолиевой кислоты (в том числе о ее эффективных дозах) для профилактики акушерских и перинатальных осложнений профильными медицинскими ассоциациями ведущих стран мира были разработаны рекомендации относительно сроков назначения и продолжительности курса приема препаратов, содержащих фолиевую кислоту.**

В 1960-х гг. J.L. Hibbard и M.S. Mitchell выдвинули гипотезу о наличии связи развития дефектов нервной трубки (ДНТ) плода с низким уровнем фолиевой кислоты у матери. В 70-80-х гг. прошлого столетия предпринимались попытки проведения обсервационных исследований с целью снижения риска развития ДНТ путем прекоцепционного назначения фолиевой кислоты [10].

Однако после получения результатов двух рандомизированных контролируемых исследований, а также ряда когортных исследований возник вопрос о дозе фолиевой кислоты, необходимой для профилактики ДНТ [1, 15].

Так, на основании данных наблюдения семей, в которых были случаи ДНТ, была доказана эффективность дозы фолиевой кислоты 4 мг/сут. В масштабном исследовании семей, в которых не было случаев ДНТ, была продемонстрирована эффективность дозы 0,8 мг/сут для прекоцепционной профилактики [14].

Учитывая результаты данных исследований, в 1997-1998 гг. целым рядом национальных и международных организаций, таких как Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США, Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) и другие, были разработаны рекомендации по фортификации муки фолиевой кислотой. На сегодняшний день более 50 стран во всем мире используют фортификацию муки и других продуктов фолиевой кислотой, что обеспечило снижение частоты развития ДНТ. Вместе с тем проводились дальнейшие исследования с целью определить оптимальную дозу и длительность приема препаратов фолиевой кислоты женщинами репродуктивного возраста.

На основании результатов исследования, проведенного в 1995 г., Daly и соавт. доказали, что оптимальной дозой для профилактики ДНТ является концентрация фолиевой кислоты в эритроцитах матери 906 нмоль/л, а дальнейшее увеличение дозы не приводит к снижению частоты случаев ДНТ. Однако двадцать лет спустя ученые получили совершенно различные данные [5].

Так, в 2014 г. Crider и соавт. опубликовали результаты двух когортных исследований, проведенных в Китае, в которых оценивалась эффективность доз фолиевой кислоты 0,1 мг/сут, 0,4 мг/сут, 4 мг/сут и 4 мг/неделя. В данном исследовании доказано, что для профилактики ДНТ эффективная концентрация фолиевой кислоты в эритроцитах матери составляет 1500 нмоль/л, эта доза на 66% больше, чем установленная в исследованиях Daly и соавт. [3, 5].

На сегодняшний день доказано, что на метаболизм и его регуляцию (в том числе при участии фолиевой кислоты) оказывают воздействие целый ряд различных факторов. В связи с этим можно предположить следующее: чтобы максимизировать протекторный эффект в отношении врожденных пороков развития (ВПР) плода, суточная доза должна превышать 0,4 мг [1, 2, 6].

При этом, что особенно важно, в исследованиях последних лет было установлено, что прием препаратов фолиевой кислоты следует продолжать до достижения эффективной концентрации. Так, в нескольких исследованиях было показано, что у женщин, которые ранее

не получали надлежащего количества фолиевой кислоты, для достижения стабильной эффективной концентрации в эритроцитах необходимо принимать препарат фолиевой кислоты на протяжении года или обеспечить ее поступление с продуктами питания [4, 8, 10].

Следует также рассмотреть проблемы, связанные со снижением комплайенса в отношении профилактического приема фолиевой кислоты, а также возможные варианты их решения. Во-первых, это отсутствие планирования беременности. Так, по различным оценкам, около 50% женщин не планируют свою беременность и, следовательно, не начинают прием фолиевой кислоты до зачатия. Учитывая то, что закрытие нервной трубки завершается к 28-му дню после зачатия, существует очень узкое профилактическое окно приема фолиевой кислоты в авральном режиме.

С фармакологической точки зрения, таким женщинам имеет смысл назначать фолиевую кислоту в дозе 0,8 мг/сут. Если женщина относится к группе очень высокого риска развития ДНТ (наличие в анамнезе), то ей следует назначить более высокую дозу фолиевой кислоты (5 мг/сут) для достижения ее высокой концентрации в сыворотке крови, что оказывает протекторный эффект в отношении развивающейся нервной трубки плода [2, 7, 15].

Во-вторых, следует обратить особое внимание на то, что многие женщины не получают необходимое количество фолиевой кислоты с продуктами питания. Как правило, их рацион не содержит в достаточном количестве овощи, богатые фолатами, такие как бобы, чечевица, шпинат и другие листовые овощи, без какой-либо кулинарной обработки. Кроме того, фолаты, содержащиеся в продуктах питания, являются нестабильными соединениями, и при кулинарной обработке пищи (например, при размалывании и выпекании) активность витаминов существенно снижается. Таким образом, потеря фолатов может достигать 70% [9, 12, 15].

В-третьих, немаловажным является тот факт, что многие женщины, которые следуют строгой диете, стараются сократить употребление продуктов с высоким содержанием простых углеводов, в том числе хлеба и изделий из муки, обогащенной фолиевой кислотой. Кроме этого, увеличивается количество женщин с целиакией и подобными заболеваниями, которые избегают употребления глютенсодержащих продуктов. Отказ пациенток данной категории от глютенсодержащих мучных изделий означает, что они не получают преимущества от обогащения муки фолиевой кислотой [10, 15].

Результаты проведенного метаанализа 27 исследований подтверждают, что женщинам, которые на протяжении длительного времени принимали оральные контрацептивы, для достижения необходимой концентрации целесообразно назначать фолиевую кислоту в суточной дозе 0,8 мг [4, 8, 12].

У беременных с коморбидной патологией (сочетанием двух и более соматических заболеваний) для проведения эффективной профилактики ДНТ и ВПР плода важно учитывать, что частота случаев коморбидности прямо



Ю.В. Давыдова

пропорциональна увеличению возраста роженицы. Так, приблизительно 5% женщин старшего репродуктивного возраста имеют заболевания, связанные с нарушением процессов всасывания, например болезнь Крона, поэтому для прекоцепционной подготовки женщин данной группы также целесообразно применять дозу фолиевой кислоты 0,8 мг/сут [1, 10, 13].

В таблице приведены риски развития ДНТ плода у матерей с полиморфизмом генов, кодирующих механизмы регуляции фолатного и пуринового обмена [1, 2, 8-11].

Проанализировав данные таблицы, можно заключить, что женщинам в прекоцепционном периоде и I триместре беременности целесообразно назначать фолиевую кислоту в дозе 0,8 мг/сут в связи с тем, что указанные выше полиморфизмы генов обуславливают высокую вероятность недостижения защитных системных концентраций фолиевой кислоты. У женщин с полиморфизмом генов следует применять повышенную дозу, поскольку доза 0,4 мг/сут в данных клинических ситуациях вряд ли обеспечит эффективную защитную концентрацию.

Профилактическое применение фолиевой кислоты с учетом социальных и медицинских аспектов реализации превентивных программ включает три основных направления.

Первое направление (наименее затратное): соблюдение диеты, богатой фолатами и витаминами, что является труднодостижимым при современных агротехнических и агрохимических технологиях.

Второе направление (возможно, наиболее оптимальное): прием в периконцепционный период поливитаминов, содержащих 0,8 мг фолиевой кислоты (суточную дозу). Следует также отметить, что в большинстве случаев беременность является незапланированной, и даже при запланированных беременностях этот вид первичной профилактики широко не используется.

Третье направление может быть использовано у женщин с более низким социально-экономическим статусом и уровнем образования, среди которых частота незапланированных беременностей выше. Данное направление предполагает употребление в пищу продуктов, обогащенных фолиевой кислотой и витаминами группы В.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать следующие выводы.

1. Учитывая увеличение частоты коморбидной патологии у беременных за последние двадцать лет, в том числе заболеваний, для которых характерны нарушения всасывания фолатов из пищи, нужно больше информировать общественность и медицинских работников о рекомендуемой дозе фолиевой кислоты 0,8 мг/сут, необходимой для обеспечения эффективной защитной концентрации в крови женщины, планирующей беременность.

2. Принимая во внимание отсутствие планирования беременности в большинстве случаев и непродолжительность профилактического окна при наступлении беременности, рекомендуется начинать прием сертифицированного мультивитаминного комплекса Элевит® Пронаталь, который в своем составе содержит 0,8 мг фолиевой кислоты (суточную дозу), сразу при наступлении беременности.

3. Женщинам с полиморфизмом генов, кодирующих механизмы регуляции фолатного обмена и активацию рецепторов, следует назначать фолиевую кислоту в дозе 0,8 мг/сут в прекоцепционном периоде, на этапе органогенеза и плацентогенеза.

4. Целесообразной является разработка и реализация мероприятий по информированию женщин репродуктивного возраста о необходимости приема витаминно-минерального комплекса (Элевит® Пронаталь) при обращении за медицинской помощью к врачу первичного звена или акушеру-гинекологу, а также при проведении профилактических осмотров.

Список литературы находится в редакции.



Таблица. Влияние полиморфизма генов, кодирующих механизмы регуляции метаболизма фолиевой кислоты и активацию рецепторов		
Полиморфизм генов	Регуляторный механизм	Конечное воздействие
Генотип метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) – MTHFR TT	TT <CC	Более низкие концентрации фолатов, недостаточные для эффективной защитной дозы
SNP, кодирующий рецептор редуцированного фолата (A80G)	Нарушение способности переносить фолаты в цитоплазму	Ассоциирован с развитием ДНТ, особенно у тех беременных, которые не получали достаточное количество фолиевой кислоты в прекоцепционном периоде
SNP в гене метилентетрагидрофолатдегидрогеназы-1 (MTHFD1), G1958A	MTHFD обеспечивает 10-формил-ТНФ, который необходим для синтеза пурина	Недостаточная доступность фолатов для пуринов может привести к разрывам ДНК и повреждению хромосом. Было показано, что делеция в гене дигидрофолатредуктазы (DHFR) повышает риск рождения ребенка с расщелиной позвоночника
Полиморфизм MTHFR C667T	Обуславливает термолabile-форму фермента	У матерей с этим полиморфизмом количество детей с ДНТ было в 2 раза больше (отношение шансов 2,0; 95% доверительный интервал 1,5-2,8)
Полиморфизм MTHFR C667T, второй SNP в этом гене (A1298C)	Приводит к снижению активности фермента	Повышает риск рождения ребенка с расщелиной позвоночника





# 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. Paediatr Drugs. 2000 Nov-Dec; 2 (6): 437–449.

Реклама лікарського засобу для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Повну інформацію наведено в інструкції для застосування препарату. РП № UA/9996/01/01 від 01.08.2014. ТОВ «Байєр», 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б.

У макеті використано графічне (художнє) зображення. L.UA.MKT.CH.06.2018.0202

\*\* Згідно з результатами дослідження, проведеного компанією Nicholas Hall Group of Companies за даними 2016 року, оприлюдненими 13 квітня 2017 року.