

УДК 616-053.1+616-053.31-084:577.164.17

Ю.В. Давидова

Обеспечение эффективных защитных концентраций фолиевой кислоты для профилактики перинатальных осложнений

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):17-20; doi 10.15574/PP.2018.76.17

С учетом увеличения частоты коморбидности у беременных за последние двадцать лет, в том числе заболеваний, при которых изменяется всасывание фолатов из пищи, необходимо больше информировать общественность и медицинских работников о важности применения фолиевой кислоты 0,8 мг/сутки для обеспечения эффективной защитной дозы в крови женщин, планирующих беременность.

Принимая во внимание отсутствие планирования беременности в половине случаев в нашей стране и краткость окна потенциального позитивного воздействия для профилактики дефектов нервной трубки при наступлении беременности, целесообразно применять медицинский сертифицированный мультивитаминный комплекс с содержанием фолиевой кислоты 0,8 мг/сутки (Элевит Пронаталь) сразу после установления диагноза маточной беременности.

В случае выявленных полиморфизмов генов, кодирующих фолатный обмен и активацию рецепторов, необходимо назначать женщинам 0,8 мг/сутки фолиевой кислоты в прекоцепционном периоде, на этапе органогенеза и плацентогенеза.

Целесообразным является распространение информации о необходимости приема сертифицированного витаминно-минерального комплекса женщинами репродуктивного возраста при обращении их за любым видом медицинской помощи к врачам первичного звена, а также при профилактических осмотрах или обращении за гинекологической помощью к акушерам-гинекологам.

Ключевые слова: профилактика перинатальных осложнений, фолиевая кислота.

Supplementation of Effective Protective Folic Acid Concentrations for Perinatal Complications Prevention

Yu.V. Davydova

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Given the increased frequency of comorbidity in pregnant women over the past twenty years, including diseases that hinder folate absorption from food, it is necessary to inform the public and health care providers about the importance of taking 0.8 mg/day of folic acid to ensure an effective protective dose in the blood of women who are planning pregnancy.

Taking into account the lack of pregnancy planning in half of cases in our country and the short window for potential positive impact for the prevention of neural tube defects during pregnancy, it is advisable to use medical certified multivitamin complex with folic acid content of 0.8 mg/day (Elevit Pronatal) immediately after intrauterine pregnancy is diagnosed.

In case of identified genes polymorphisms, which are encoding folate metabolism and receptor activation, 0.8 mg/day of folic acid should be prescribed to women in the preconception period, at the stage of organogenesis and placentogenesis.

It is advisable to disseminate information about the need to take certified vitamin-mineral complex by women of reproductive age when they apply for any kind of medical care to primary care physicians, as well as during routine examinations or calls for gynecological help to obstetrician gynecologists.

Key words: prevention of perinatal complications, folic acid.

Забезпечення ефективних захисних концентрацій фолієвої кислоти для профілактики перинатальних ускладнень

Ю.В. Давидова

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

З урахуванням збільшення частоти коморбідності у вагітних за останні двадцять років, у тому числі захворювань, за яких змінюється всмоктування фолатів з їжі, слід більше інформувати громадськість і медичних працівників про важливість застосування фолиєвої кислоти 0,8 мг/добу для забезпечення ефективної дози в крові жінок, які планують вагітність.

З огляду на відсутність планування вагітності в половині випадків у нашій країні і короткість вікна потенційної позитивної дії для профілактики дефектів нервової трубки при настанні вагітності, доцільно застосовувати медичний сертифікований мультивітамінний комплекс із вмістом фолиєвої кислоти 0,8 мг/добу (Елевіт Пронаталь) одразу після встановлення діагнозу маткової вагітності.

У разі виявлення поліморфізмів генів, що кодують фолатний обмін і активацію рецепторів, необхідно призначати жінкам 0,8 мг/добу фолиєвої кислоти в прекоцепційному періоді, на етапі органогенезу і плацентогенезу.

Доцільним є поширення інформації про необхідність застосування сертифікованого вітамінно-мінерального комплексу жінками репродуктивного віку під час їх звернення по будь-який вид медичної допомоги до лікарів первинної ланки, а також під час профілактичних оглядів або звернення по гінекологічну допомогу до акушерів-гінекологів.

Ключові слова: профілактика перинатальних ускладнень, фолієва кислота.

В XXI веке после многолетних дебатов о целесообразности приема (а также об эффективных дозах) фолиевой кислоты для профилактики акушерских и перинатальных осложнений разработаны рекомендации профильных ассоциаций ведущих стран мира относительно сроков назначения и длитель-

ности приема препаратов, содержащих фолиевую кислоту.

В 1960-х годах Хиббардом и Смитчеллом выдвинута гипотеза о связи возникновения дефектов нервной трубки (ДНТ) у детей с низким уровнем фолиевой кислоты у их матерей во время беременности. В 1970–1980-х го-

дах сделаны попытки проведения обсервационных исследований с целью снижения рисков возникновения ДНТ путем преконцепционно-го применения фолиевой кислоты [10].

Однако возникли вопросы о дозировке фолиевой кислоты для профилактики ДНТ на основании данных двух рандомизированных контролируемых исследованиях, а также ряда когортных и гнездовых исследований [1, 15].

Так, при изучении семей, в которых выявлены случаи ДНТ, доказана эффективность применения фолиевой кислоты в дозе 4 мг/сутки. В масштабном исследовании семей, в которых не выявлены случаи ДНТ, продемонстрирована эффективность дозы 0,8 мг/сутки в программе преконцепционной профилактики [14].

В результате данных исследований многими национальными и квазинациональными организациями, такими как FDA, Health Canada и другими, разработаны рекомендации по фортификации муки фолиевой кислотой в 1997–1998 гг. На сегодня более 50 стран используют фортификацию муки и других продуктов фолиевой кислотой, что способствует снижению частоты ДНТ. Вместе с тем продолжаются дальнейшие исследования по оптимальной дозировке и длительности приема препаратов фолиевой кислоты женщинами репродуктивного возраста.

Если в 1995 г. Daly et al. доказано, что оптимальной дозой профилактики ДНТ является концентрация фолиевой кислоты в материнских эритроцитах в 906 нмоль/л, а дальнейшее увеличение дозы приема препарата не приводит к снижению частоты ДНТ, то через 20 лет получены совершенно другие данные [5].

Так, в 2014 г. Crider et al. опубликованы результаты двух когортных исследований в Китае по изучению эффективности доз фолиевой кислоты 0,1 мг/сутки, 0,4 мг/сутки, 4 мг/сутки и 4 мг/неделю. В данном исследовании доказано, что эффективная для профилактики ДНТ концентрация фолиевой кислоты в эритроцитах матери составляет 1500 нмоль/л, что на 66% выше, чем в исследованиях Daly et al. [3, 5].

На сегодня доказано, что метаболизм (и влияние на него фолиевой кислоты) зависит от множества различных факторов, поэтому вполне реально, что для максимизации защитного воздействия на плод необходимо более 0,4 мг/сутки [1, 2, 6].

Но, что особенно важно в исследованиях последних лет, — это длительность приема препаратов фолиевой кислоты для достижения

эффективной концентрации. Так, в нескольких исследованиях показано, что у женщин, не получавших ранее достаточного количества фолиевой кислоты, для достижения стабильной эффективной концентрации в эритроцитах необходимо примерно в течение года принимать препарат фолиевой кислоты или потреблять ее с продуктами питания [4, 8, 10].

Какие мы видим проблемы нарушения compliance профилактического приема фолиевой кислоты? Во-первых, это — отсутствие планирования беременности. Так, по различным оценкам, около 50% женщин не планируют беременность и, следовательно, зачастую не принимают фолиевую кислоту до зачатия. Учитывая, что закрытие нервной трубки завершается к 28-му дню после зачатия, существует мало времени с момента, когда женщина узнает о своей беременности, и до окончания окна профилактического действия приема фолиевой кислоты в авральном режиме.

С этой фармакологической точки зрения, целесообразно назначать фолиевую кислоту в дозе 0,8 мг/сутки, а если женщина относится к группе крайне высокого риска (ДНТ в анамнезе), то более высокую дозу фолиевой кислоты (5 мг/сутки), с целью достижения высоких концентраций фолиевой кислоты в сыворотке крови для развивающейся нервной трубки [2, 7, 15].

Во-вторых, нужно обязательно подчеркнуть, что многие женщины не употребляют достаточного количества фолиевой кислоты в своем рационе. Как правило, они недостаточно едят овощей, богатых фолатом, таких как бобы, чечевица, шпинат и другие листовые овощи из органических источников без какой-либо кулинарной обработки. Кроме того, натуральные пищевые фолаты являются нестабильными соединениями, и во время обработки пищи теряется активность витаминов. Таким образом, до 70% фолатов могут быть уничтожены путем размалывания и выпекания [9, 12, 15].

В-третьих, есть еще такой немаловажный факт, как уменьшение потребления многими женщинами углеводов, следовательно, избегание потребления хлеба и изделий на основе муки, обогащенных фолиевой кислотой. Также увеличивается количество женщин, избегающих глютена при таких заболеваниях, как целиакия; а отказ от глютеносодержащих мучных продуктов означает, что эти женщины не получают преимущества от обогащения муки фолиевой кислотой [10, 15].

Кроме того, женщины, длительно применявшие оральные контрацептивы, для достижения необходимых защитных концентраций должны принимать фолиевую кислоту в дозе 0,8 мг/сутки, что доказано результатами проведенного метаанализа 27 исследований [4, 8, 12].

В клинике для беременных с коморбидностью особое значение имеет сочетание увеличения возраста при рождении ребенка и роста при этом частоты коморбидности, то есть двух и более соматических заболеваний. Так, до 5% женщин старшего репродуктивного возраста страдают заболеваниями, связанными с нарушением всасывания, такими как болезнь Крона, поэтому эти женщины в прекоцепционном периоде также должны принимать фолиевую кислоту в дозе 0,8 мг/сутки [1, 10, 13].

Отдельно остановимся на рисках развития ДНТ у плодов, если у их матерей выявляются полиморфизмы генов, кодирующих отдельные звенья фолатного и пуринового обмена (табл.) [1, 2, 8, 9, 10, 11].

По данным таблицы, в прекоцепционном периоде и первом триместре беременности логичным является применение фолиевой кислоты в дозе 0,8 мг/сутки. Описанные выше полиморфизмы связаны с риском недостижения защитной системной концентрации фолиевой кислоты, а применение фолиевой кислоты в дозе 0,4 мг/сутки в данной ситуации вряд ли обеспечит эффективную защитную концентрацию, поэтому целесообразным является увеличение дозы.

Итак, профилактическое применение фолиевой кислоты возможно в трех основных направлениях с учетом социальных и медицинских аспектов реализации превентивных программ.

Первое, и теоретически наименее затратное, — обеспечение диеты, богатой фолатами и другими витаминами, что при современных агротехнических и агрохимических технологиях является трудно достижимым.

Второе, возможно, оптимальное, — прием поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту в дозе 0,8 мг/сутки в период периконцепции. Необходимо отметить, что большинство беременностей не запланированы, и даже при запланированных беременностях этот тип первичной профилактики широко не используется.

Третье, возможное к использованию у женщин с более низким социально-экономическим статусом и уровнем образования, среди которых выше частота незапланированных беременностей, — потребление продуктов, промышленно обогащенных фолиевой кислотой и витаминами группы В.

Принимая во внимание все вышесказанное, можно сделать следующие **выводы**.

С учетом увеличения частоты коморбидности у беременных за последние двадцать лет, в том числе заболеваний, при которых изменяется всасывание фолатов из пищи, необходимо больше информировать общественность и

Таблица

Влияние полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме фолиевой кислоты и активации рецепторов

Полиморфизм гена	Объект влияния	Конечное воздействие
Генотип метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) — MTHFR TT	TT <CC	Более низкие концентрации фолата, недостаточные для эффективной защитной дозы
SNP, кодирующий рецептор редуцированного фолата (A80G)	Нарушение способности переносить фолаты в цитоплазму	Этот SNP ассоциирован с дефектами нервной трубки, особенно в тех случаях, когда беременная не принимала фолиевую кислоту в прекоцепционном периоде
SNP в гене метилентетрагидрофолатдегидрогеназы-1 (MTHFD1), G1958A	MTHFD обеспечивает 10-формил-THF, необходимый для синтеза пурина	Недостаточная доступность фолата для пуринов может привести к разрывам ДНК и повреждению хромосом. Показано, что делеция пар оснований в гене дигидрофолатредуктазы (DHFR) повышает риск рождения ребенка с расщелиной позвоночника
Полиморфизм MTHFR C667T	Приводит к термоллабильной форме фермента	У матерей с этим полиморфизмом число детей с ДНТ увеличилось в 2 раза (отношение шансов 2,0 [95% ДИ 1,5–2,8])
Полиморфизм MTHFR C667T Второй SNP в этом гене (A1298C)	Приводит к сниженной активности фермента	Повышает риск рождения ребенка с расщелиной позвоночника

медицинских работников о важности применения фолиевой кислоты 0,8 мг/сутки для обеспечения эффективной защитной дозы в крови женщин, планирующих беременность.

Принимая во внимание отсутствие планирования беременности в половине случаев в нашей стране и краткость окна потенциально-го позитивного воздействия для профилактики дефектов нервной трубки при наступлении беременности, целесообразно применять медицинский сертифицированный мультивитаминный комплекс с содержанием фолиевой кислоты 0,8 мг/сутки (Элевит Пронаталь) сразу после установления диагноза маточной беременности.

В случае выявленных полиморфизмов генов, кодирующих фолатный обмен и активацию рецепторов, необходимо назначать женщинам 0,8 мг/сутки фолиевой кислоты в пре-концепционном периоде, на этапе органогенеза и плацентогенеза.

Целесообразным является распространение информации о необходимости приема сертифицированного витаминно-минерального комплекса женщинами репродуктивного возраста при обращении их за любым видом медицинской помощи к врачам первичного звена, а также при профилактических осмотрах или обращении за гинекологической помощью к акушерам-гинекологами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bailey LB. (2010). Folate in Health and Disease. 2nd ed. Boca Raton: Taylor & Francis: 602.
2. Botto LD, Yang Q. (2000). 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 151 (9): 862–877.
3. Crider KS, Devine O, Hao L et al. (2014, Jul. 29). Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: Bayesian model. *BMJ.* 349: 4554. doi: 10.1136/bmj.g4554.
4. Czeizel AE, Dudas I. (1992). Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 327 (26): 1832–1835.
5. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. (1995). Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA.* 274 (21): 1698–1702.
6. De Marco P, Calevo MG, Moroni A et al. (2002). Study of MTHFR and MS polymorphisms as risk factors for NTD in the Italian population. *J Hum Genet.* 47 (6): 319–324.
7. De Marco P, Merello E, Calevo MG et al. (2006). Evaluation of a methylenetetrahydrofolate-dehydrogenase 1958G > A polymorphism for neural tube defect risk. *J Hum Genet.* 51 (2): 98–103.
8. FIGO Working Group on Best Practice in Maternal-Fetal Medicine. (2015). Best practices in maternal fetal medicine. *Int J Gynecol Obstet.* 128: 80–82.
9. Johnson WG, Stenroos ES, Szychala JR et al. (2004). New 19 bp deletion polymorphism in intron-1 of dihydrofolate reductase (DHFR): a risk factor for spina bifida acting in mothers during pregnancy? *Am J Med Genet A.* 124A (4): 339–345.
10. Lamers Y, MacFarlane AJ, O'Connor DL, Fontaine-Bisson B. (2018, Dec 1). Periconceptional intake of folic acid among low-risk women in Canada: summary of a workshop aiming to align prenatal folic acid supplement composition with current expert guidelines. *Am J Clin Nutr.* 108 (6): 1357–1368.
11. Ly A, Hoyt L, Crowell J, Kim YI. (2012). Folate and DNA methylation. *Antioxid Redox Signal.* 17 (2): 302–326.
12. Shere M, Bapat P, Nicke LC, Kapur B, Koren G. (2015). Association between folate status and use of oral contraceptives: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 37 (5): 430–438.
13. Steger GG, Mader RM, Vogelsang H, Schofl R, Lochs H, Ferenci P. (1994). Folate absorption in Crohn's disease. *Digestion.* 55 (4): 234–238.
14. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. (2001). Quantifying the effect of folic acid. *Lancet.* 358 (9298): 2069–2073.
15. Williams J, Mai CT, Mulinare J et al. (2015). Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic acid fortification — United States, 1995–2011. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 64 (1): 1–5.

Сведения об авторах:

Давыдова Юлия Владимировна — д. мед. н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 12.08.2018 г.; принята в печать 03.12.2018 г.