

зистую оболочку и сразу же создает оптимальный вагинальный pH.

Данное пилотное исследование показало высокую эффективность лечения АктиГелем с целью уменьшения влагалищного дискомфорта, который не является достаточно серьезным для проведения медикаментозного лечения, и/или при отсутствии диагноза, в связи с которым следует назначить медикаментозное лечение (антибактериальные и/или противогрибковые препараты, кортикостероиды, действие которых может сохраняться на фоне длительных гигиенических мероприятий или самолечения).

Важным в лечении любого заболевания является соблюдение правил и режима применения препарата, что позволяет убедиться в его доказанной эффективности и не позволяет дискредитировать новый метод лечения. АктиГель применяется 2 раза в день в течение 5 дней. АктиГель используется при комплексном лечении БВ, устраняет неприятный запах и выделения, зуд, раздражение. Является эффективным и естественным решением при интимном дискомфорте.

Заключение

АктиГель может занять свое место между лекарственным препаратом и средством личной гигиены в рамках устранения влагалищного дискомфорта. Он эффективно улучшает качество жизни путем прекращения патологических субъективных ощущений пациентки и успокаивающего действия, что подтверждается данными объективных исследований и клиническими наблюдениями.

Литература

1. Роговская С.И., Шаргородская А.В. Синдром вагинальных выделений: современные тенденции диагностики и лечения. ДокторРу: 2011; 9: 23–9.
2. Буданов П.В., Стрижакова М.А. Единые (универсальные) принципы санации влагалища. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006; 5 (4): 20–4.
3. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А. и др. Коррекция нарушений биоценоза влагалища: марш на месте или движения вперед? ДокторРу: 2011; 9: 23–9.
4. Доброхотова Ю.Э., Затицкая Н.Г. Микробиоценоз и иммунная система влагалища. Аспекты гормональной регуляции. Учеб.-метод. пособие. М.: Изд-во РНИМУ.
5. Берлев И.В., Кочеровец В.И. Бактериальный вагиноз и другие клинические нарушения микробиоты влагалища. Учеб. пособие. М.: АКТЕОН, 2013.
6. Кира Е.Ф. Нетрансмиссивные инфекции – новые болезни цивилизации? Акуш. и гин. 2008; 5: 61–6.
7. Bojovic T, Bojovic D, Boyer de La Tour F-X, Lamers B. First Line Treatment and Relief of Bacterial Vaginosis-related Vaginal Complaints with Metronidazole and Multi-Gyn ActiGel. Eur Obstet Gynaecol 2012; 7 (Issue 2): 103–6.
8. Xu C, Ruan XM, Li HS et al. Anti-adhesive effect of an acidic polysaccharide from Aloe vera on the binding of Hb pylori to the MKN-45 cell line. J Pharm Pharmacol 2010; 62: 1753–9.
9. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. Obstet Gynecol 2005, 106: 1013–23.
10. Observational Pharmacy survey on the efficacy of multi-Gyn Actigel in the treatment of uncomplicated vaginal conditions/www.multi-gyn.com

Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции

И.В.Кузнецова^{1,2}, В.А.Коновалов^{3,4}

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России;

²ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва

³ФДПО ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России;

⁴ГБУ РО Женская консультация №1

Резюме

Адекватный фолатный статус – необходимое условие нормального течения беременности, развития плода и ребенка. Современные клинические исследования позволили расширить классические рекомендации по приему фолиевой кислоты для предотвращения акушерских осложнений и пороков развития плода. Дотация фолиевой кислоты на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности служит важным фактором профилактики самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, нарушений функции фетоплацентарного комплекса, пороков развития плода и рождения незрелых или маловесных детей. Оптимальная доза фолатов, необходимая для компенсации их недостатка (в дополнение к фолатам, получаемым с продуктами питания), колеблется в пределах от 400 до 800 мкг. Применение фолиевой кислоты в комплексе с другими витаминами и минералами, необходимыми во время беременности, оказывает лучший эффект по сравнению с монотерапией препаратами фолиевой кислоты. В настоящее время существуют препараты, в состав которых вместо фолиевой кислоты входит L-метилфолат. В Европе было проведено сравнительное плацебо-контролируемое исследование, в котором сравнили влияние применения L-метилфолата ([6S]-5-метилтетрагидрофолата) и фолиевой кислоты на концентрацию фолатов в плазме и эритроцитах. Данные исследования свидетельствуют о том, что метилфолат и фолиевая кислота увеличивают концентрацию фолатов в крови на аналогичном уровне, таким образом, не имеет смысла использовать метилфолат вместо фолиевой кислоты, которая имеет широкую доказательную базу.

Ключевые слова: фолаты, фолиевая кислота, дефицит фолатов, сравнение фолиевой кислоты и L-метилфолата, гипергомоцистемия, невынашивание беременности, витамины у беременных.

Folic acid and its role in female reproduction

I.V.Kuznetsova, V.A.Kononov

Summary

Adequate folate status is a necessary condition for a normal pregnancy, the development of the fetus and child. Recent clinical studies have enhanced the classic recommendations for folic acid intake for the prevention of obstetric complications and fetal malformations. Subsidy of folic acid in the stage of pre-gravidal preparation and during pregnancy is an important factor in the prevention of miscarriage, premature birth, dysfunction of the fetoplacental complex, fetal malformations and birth weight of infants or immature children. The optimal dose of folate required to compensate for their lack (in addition to folate derived from food), ranges from 400 to 800 micrograms. The use of folic acid in combination with other vitamins and minerals needed during pregnancy has a better effect compared with monotherapy with folic acid. At the moment, there are drugs with structure that, instead of folic acid includes L-methylfolate. In Europe, a comparative, placebo-controlled study, which compared the effects of the use of L-methylfolate ([6S]-5-methyltetrahydrofolate) and folic acid in folate concentration in plasma and erythrocytes was recently held. These studies suggest that folic acid and methylfolate increase the concentration of folate in the blood at the same level, so it makes no sense to use methylfolate instead of folic acid, which has a broad evidence base.

Key words: folate, folic acid, folate deficiency, a comparison of folic acid and L-methylfolate, hyperhomocysteinemia, miscarriage, vitamins in pregnancy.

Сведения об авторах

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИО женского здоровья НОК Центр женского здоровья ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО РУДН. E-mail: ms_smith@list.ru
Коновалов Виктор Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом акушерства и гинекологии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ им. акад. И.П.Павлова, глав. врач ГБУ РО Женская консультация №1

Осложнения беременности и преждевременное ее прерывание остаются одной из актуальных проблем современной медицины [1]. Частота преэклампсии составляет около 7% среди беременных женщин, и на ее долю приходится до 70% мертворождений, а риск перинатальных потерь возрастает в 5 раз [2]. Самопроизвольным выкидышем в I триместре заканчивается 16% беременностей, при этом 1–2% всех потерь приходится на привычный выкидыш. Показатель частоты преждевременных родов колеблется от 4 до 12%. Недоношенность и/или задержка внутриутробного развития плода, обусловленная нарушением функции фетоплацентарного комплекса, повышает риск младенческой смертности и как соматическую, так и инфекционную заболеваемость детей. Не менее важной причиной детской заболеваемости и смертности являются пороки развития, которые наблюдаются у 3–5% новорожденных и обуславливают, по данным Всемирной организации здравоохранения, 20% заболеваемости и инвалидности, 15–20% смертности [3, 4]. Первое место по распространенности занимают пороки развития сердца, второе место принадлежит дефектам нервной трубки (ДНТ): ежегодно в мире рождаются 300 тыс. или более новорожденных с расщелиной позвоночника (*spina bifida*) и анэнцефалией. Пороки развития новорожденных становятся не только трагедией семьи, но и значительной социальной проблемой, существенно обременяющей государство [5].

Снижение материнской и младенческой заболеваемости и смертности является одной из приоритетных медицинских и социальных задач, а главный путь ее решения – профилактика осложнений беременности и пороков развития плода. Многочисленные исследования причин указанных нарушений позволили на сегодняшний день предположить значимую роль в их формировании нутриентного статуса и обозначить обеспечение организма матери всеми необходимыми витаминами, витаминоподобными веществами и микроэлементами как важнейший фактор, способствующий физиологическому течению беременности и нормальному развитию плода [6, 7]. Наибольшее внимание последние годы заслуженно уделяется фолатному статусу.

Фолаты

Фолаты – производные фолиевой кислоты (ФК) [8] – были изолированы из листьев шпината, за что и получили свое название, происходящее от латинского *folia* – «лист». Химическая формула ФК включает в себя птеридин, парааминобензойную кислоту и глутамат. Редуцированная или оксидированная форма ФК тетрагидрофолат (ТГФ) в своем гидратированном варианте может прикреплять в положениях 5 и/или 10 метильные, метиниловые, форминовые и формининовые группы, образуя метаболиты с разной степенью активности и разным предназначением [9].

Поступающая с пищей ФК практически полностью всасывается в тонком кишечнике и метаболизируется в печени до ТГФ. В крови 80% фолатов представлено метилтетрагидрофолатом (МТГФ), транспорт осуществляется альбумином, трансферрином и специфическим фолатсвязывающим протеином. Энтерогепатическая циркуляция играет важную роль в краткосрочной регуляции гомеостаза фолатов, поддерживая их уровень между приемами пищи. В печени и периферических тканях ФК запасается в виде неметилированных полиглутаматов. Этот ресурс позволяет обеспечивать долговременное поддержание уровня фолатов в крови. Экскреция фолатов происходит в основном через почки с весьма эффективной реабсорбцией в случаях острой необходимости. Таким способом организм защищает себя от дефицита фолатов.

ФК действительно крайне необходима организму для осуществления жизненно важных функций, а именно репликации, репарации и эпигенетической регуляции (метилирования) ДНК [10], что особенно значимо для клеток тканей, находящихся в процессе активного деления и дифференцировки. Фолаты играют важную роль в процессе кроветворения, а во время беременности принимают участие в формировании ткани плаценты и новых кровеносных сосудов в матке, в связи с чем потребность фолатов у бере-

менных женщин возрастает на 50%. Фолаты участвуют в обмене пуринов, гомоцистеина, холина, гистидина, осуществляют синтез аминокислот, нуклеиновых кислот, пиримидинов, эссенциальных фосфолипидов, нейротрансмиттеров (серотонин, мелатонин, адреналин, дофамин), а также клеточных рецепторов.

Как кофермент, ТГФ переносит гидроксиметильные, формильные группы и углеводородные радикалы, участвуя в обмене гомоцистеина, гистидина, триптофана и серина, синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, биосинтезе ДНК [11, 12]. Это обстоятельство используется в фармакологии: цитостатики, подобные метотрексату, ингибируют дигидрофолатредуктазу (ДФФР), которая регенерирует дигидратированный фолат в ТГФ. Так блокируется синтез нуклеиновых кислот и тормозится рост опухоли. Генетически обусловленная недостаточность ДФФР повышает онкологический риск, нарушая клеточный рост и репродукцию [13].

При реметилировании гомоцистеина в метионин ТГФ восстанавливается из метильной формы. Поскольку в эту реакцию включен витамин B_{12} , его дефицит непосредственно сказывается на метаболизме фолатов: извлечение ТГФ из МТГФ становится невозможным, и при повышенном уровне МТГФ возникает функциональный дефицит фолатов с накоплением гомоцистеина. Другой важной причиной фолатной недостаточности с исходом в гипергомоцистеинемии является низкая активность ключевого фермента фолатного обмена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), осуществляющей конверсию 5'-метилентетрагидрофолатов в 5-МТГФ – поставщика метильных групп в обмене гомоцистеин/метионин. При полиморфизме генов *MTHFR* активность МТГФР снижается, уменьшается образование 5-МТГФ и одновременно повышается уровень гомоцистеина в крови, поскольку метильной группы 5-МТГФ не хватает для достаточного метилирования гомоцистеина в метионин. Степень снижения активности варьирует в зависимости от генотипа. Так, полиморфизм *MTHFR677TT* (гомозиготный генотип) редуцирует активность МТГФР на 70%, что приводит к гипергомоцистеинемии.

Как показали популяционные исследования, гомозиготный тип встречается примерно в 10–12%, гетерозиготный (СТ) – в 40%, а так называемый дикий тип (СС) – в 50% наблюдений. Учитывая способность организма запастись фолатами и включать при необходимости механизм почечной реабсорбции, трудно ожидать частого формирования значимого дефицита фолатов даже у генетически предрасположенных лиц. Но при сочетанном действии генетических (это относится преимущественно к гомозиготным генотипам) и средовых факторов возможны разные последствия, которые можно объединить в три группы:

- онкологический риск, обусловленный недостаточностью ДФФР и других энзимов фолатного цикла [14];
- гипергомоцистеинемия, связанная с недостаточностью МТГФР [15];
- дефицит фолатов, зависящий от недостаточного их поступления в организм.

Эта третья группа нарушений наиболее часто встречается в клинической практике и наиболее актуальна для беременных женщин, имеющих повышенную потребность в фолатах, но не всегда обеспечиваемую ввиду гастроинтестинальных нарушений (редко) или алиментарного дефицита (обычно). При наличии полиморфизма *MTHFR* недостаточное потребление ФК во время беременности несет в себе риск гипергомоцистеинемии и ее осложнений даже у гетерозигот. Однако и у генетически здоровой женщины при малом поступлении ФК депо фолатов может не хватить на растущие нужды плода, и это отразится не только на течении беременности, но и напрямую подействует на плод.

Организм женщины в период беременности – единственный источник всех нутриентов для плода, поэтому рациональное питание женщины определяет не только ее собственное здоровье, но и здоровье будущего ребенка. Причем о здоровье надо заботиться заблаговременно, пользуясь способностью организма запастись фолатами, создавая их стратегический резерв в печени и перифериче-

ских тканях. Вот только возможно ли осуществить достаточное поступление фолатов с помощью рационализации питания?

Источники

Источники фолатов – листовые овощи, зеленый горошек, цитрусовые, хлеб и крупы, печень животных, пищевые дрожжи, сыр, творог. Но фолаты из пищевых продуктов имеют низкую биодоступность и слабую стабильность в обычных условиях приготовления пищи, опирающихся на термическую обработку, которая ведет к разрушению 90% ФК. Дефицит фолатов усугубляется употреблением гормональных контрацептивов [16], гепатотоксичных антибиотиков и алкоголя.

Типичная «западная диета» (высокое содержание мяса, бобовые и картофель, низкое содержание фруктов) связана с пониженными уровнями фолатов, витамина В₆, витамина В₁₂ и повышенным уровнем гомоцистеина в плазме крови. По данным крупных исследований, включающих десятки тысяч человек, большинство взрослых людей потребляют меньше фолатов, чем это установлено нормами. Катастрофически выглядит картина фолатного статуса у детей. Недавнее обсервационное исследование, проведенное среди детей и подростков нескольких стран Европы и Америки с целью определения нутриентного статуса, выявило уровень фолата в плазме крови ниже рекомендуемого у 96,3% [17]. Столь же печален был результат определения уровня витамина D, сниженного у 100% обследованных, а также тиамин, дефицит которого был обнаружен у 70% детей и обратно зависел от количества потребляемых фруктов.

Дефицит

Клинические проявления дефицита ФК далеко не всегда очевидны, но от этого не менее опасны. При недостатке фолатов замедляется рост клеток, поэтому у взрослого организма дефицит ФК наносит наибольший ущерб быстро обновляющимся клеточным популяциям, в первую очередь тканям костного мозга [18]. Классическое следствие глубокого гиповитаминоза В₉ – мегалобластная анемия, по тем же причинам дефицит ФК приводит к снижению сопротивляемости болезням из-за недостаточного развития лейкоцитарного ростка и регенерации иммунной системы [19]. Мегалобластная анемия встречается нечасто, но дефицит ФК, наравне с недостатком витаминов В₁₂, В₆ и С, может стать причиной железодефицитной анемии вследствие снижения усвоения железа.

При менее значительном снижении концентрации фолатов, не манифестирующем себя анемией, могут появляться симптомы психических нарушений: умеренная депрессия, раздражительность, расстройства сна и интеллектуального функционирования. Экспериментальные исследования установили, что антидепрессивный эффект ФК объясняется ее взаимодействием с норадренегическими (α_1 и α_2) и серотонинергическими рецепторами (5-hydroxytryptamine 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A/2C}). Признаками дефицита ФК также являются субклинические нарушения углеводного и жирового обмена, усталость и дезадаптация – неспособность переносить физические и умственные нагрузки.

Гипергомоцистеинемия – результат недостаточной активности МТГФР у лиц с полиморфизмом МТНFR (обычно у 677ТТ) – значима в патогенезе атеросклероза, ишемической болезни сердца, инсульта, венозного тромбоза, нейродегенеративных заболеваний, остеопоротических переломов. При повышении уровня гомоцистеина угнетается синтез тромбомодулина, снижается активность антитромбина III и гепарина, усиливается агрегация тромбоцитов. Эндотелиальная дисфункция, возникающая в результате избытка гомоцистеина, включается в патогенез осложнений беременности, зависящих от микроциркуляции, от самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности до преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты и антенатальной гибели плода [20, 21].

В последние годы получены многочисленные доказательства, что среди женщин с осложненной беременностью значительно чаще встречаются гомозиготные и гетерозиготные генотипы МТНFR. Носители генотипов

МТНFR677ТТ и 1298АС имеют повышенный риск самопроизвольного аборта: относительный риск (ОР) для 677ТТ по сравнению с СС/ТТ – 5,0, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–20,9; ОР для 1298АС по сравнению с АА – 5,5, 95% ДИ 1,1–26,6 [22]. Обсуждается связь полиморфизма генов МТНFR с риском преждевременных родов. Нарушение фолатного обмена отражается и на здоровье детей: полиморфизм гена МТНFR у матери в 2 раза повышает риск аутизма [23].

Интерес к полиморфизму МТНFR понятен, но он не должен оставлять без внимания последствия полиморфизма гена не менее важного участника фолатного цикла – ДГФР. У матерей, гомозиготных по DHFR19bpdel, повышается риск развития у ребенка односторонней ретинобластомы (отношение шансов – ОШ 3,78; 95% ДИ 1,89–7,55) [24]. Избыточное потребление ФК, превышающее суточную потребность, в таких ситуациях увеличивает онкологический риск вне зависимости от генотипа ребенка.

Среди всех негативных последствий дефицита и нарушения обмена фолатов особого внимания заслуживают врожденные пороки развития плода: ДНТ (анэнцефалия, мозговая грыжа, spina bifida) в первую очередь [25], но также аномалии мочеполового тракта, врожденные пороки сердца, челюстно-лицевой области («волчья пасть»), конечностей и др. [26]. Например, низкое потребление ФК с пищей соответствует 4-кратному увеличению риска дефектов конечностей (ОШ 3,9, 95% ДИ 1,08–13,78). Роль разных вариантов нарушений фолатного цикла в генезе пороков развития до конца неясна, по-видимому, дефицит ФК здесь более значим, чем недостаточность МТГФР.

Обсуждается вероятный токсический эффект гомоцистеина на плод [27], но в экспериментальных исследованиях инъекции гомоцистеина беременным мышам или введение его в культуру крысиных эмбрионов не оказывало токсического или тератогенного действия, в том числе не вызывало ДНТ [28]. Более того, в поисках причин известного тератогенного эффекта вальпроовой кислоты группа исследователей обнаружила, что вальпроат повышает экспрессию МТГФР [29] и в эксперименте на линии мышей с низкой активностью фермента увеличивает частоту ДНТ. Вероятно, высокая экспрессия МТГФР, нарушающая баланс метилированных и неметилированных фолатов, также вредна, как и недостаточная активность. Объяснить этот феномен можно, вспомнив о множественных эффектах эндогенных фолатов. Неметилированные фолаты используются для синтеза тимидина и пурина, а МТГФР конвертирует их в 5-МТГФ, используемый для метилиции гомоцистеина в метионин [30]. Избыточная активность МТГФ нарушает баланс метилированных и неметилированных фолатов, что наносит ущерб синтезу тимидина и пурина и не позволяет обеспечить адекватный уровень нуклеотидов для синтеза ДНК. Низкая активность фермента препятствует восстановлению ТГФ из 5-МТГФ вследствие его недостатка и так же создает дефицит неметилированных фолатов для участия в синтезе ДНК. Учитывая сложность взаимосвязей в пределах фолатного цикла, однозначной трактовки обмена фолатов и их влияния на биохимические процессы в организме следует избегать.

На сегодняшний день бесспорным можно считать тот факт, что недостаточное поступление ФК, субстрата для синтеза эндогенных фолатов, приводит к нарушению синтеза ДНК и формирует пороки развития вне зависимости от полиморфизма МТНFR. Роль гипергомоцистеинемии в появлении ДНТ diskutabelна, а любое существенное изменение активности МТГФР и смещение соотношения метилированных и неметилированных фолатов могут повлечь за собой нарушение синтеза ДНК даже при нормальном поступлении ФК с пищей.

Фолатный статус

Исходя из значения фолатов для нормального течения беременности и развития плода и роли фолатного дефицита в формировании материнской и детской заболеваемости и смертности, создание оптимального фолатного статуса следует считать стратегически важной задачей акушерства и гинекологии. Наилучшим способом решения

Результаты исследования		ФК	Метилфолат (МТГФ)	Плацебо
Дозировка, мг в день		100	113	0
Увеличение концентрации фолатов, нмоль/л	В плазме через 1 нед	0,4	0,3	0
	В плазме через 24 нед	9,2	6,9	0
	В эритроцитах через 1 нед	8,3	7,4	0
	В эритроцитах через 24 нед	275	251	0

этой задачи является создание депо фолатов на этапе прегравидарной подготовки и продолжения дотации витамина во время беременности [31].

Дотация ФК в виде лекарственных препаратов уменьшает риск ДНТ, что было многократно доказано в клинических исследованиях [34], и снижает частоту других аномалий развития и врожденных мальформаций [35]. В странах Северной Европы и Скандинавии увеличение потребления женщинами синтетической ФК на этапе прегравидарной подготовки от 0,4 до 51% привело к снижению частоты ДНТ на 16% [36]. По данным Итальянского национального института здоровья, прием ФК до и во время беременности в количестве 400 мкг/сут предотвращает аномалии эмбриогенеза мозга, сердца, мочевыделительной системы, образование расщелины верхнего неба, дефектов конечностей, дефектов больших артерий и омфалоцеле – пупочной грыжи [37]. Применение ФК снижает риск синдрома Дауна [38, 39], врожденных пороков сердца, челюстно-лицевых дефектов [40]. В эксперименте ФК предотвращала врожденные пороки развития у мышей с моделью сахарного диабета [41]. В ряде исследований показано, что дополнительный прием ФК благоприятно влияет на течение беременности в целом и весо-ростовые показатели плода [42].

Дозирование

Принципиально важным фактором эффективности и безопасности приема ФК является ее дозирование. Суточная потребность ФК определена для разных категорий населения, известны пороговые значения фолата в плазме крови, выход за которые нежелателен. Согласно нормам, установленным немецким обществом по вопросам питания, оптимальное потребление фолатов для беременных женщин составляет 600–800 мкг эквивалентов фолатов в сутки. При этом подчеркивается необходимость дополнительного приема ФК, не считая фолатов, получаемых с продуктами питания, ориентировочно 400 мкг/сут для всех беременных. Данные рекомендации действуют на протяжении многих лет и согласуются с мнением других европейских и американских специалистов. Недавний совместный анализ результатов дотации ФК, проведенный немецкими, швейцарскими и австрийскими специалистами, подтвердил это положение [43]. Сравнительный анализ исследований по использованию фолатов для профилактики ДНТ показывает, что применение высоких доз ФК (от 1000 до 5000 мкг/сут) имеет такой же результат, как и прием 400–800 мкг/сут, т.е. снижение риска ДНТ на 50–80% [44].

Избыток ФК (прием более 1000 мкг/сут), особенно при генетически обусловленной недостаточной активности ферментов фолатного цикла, может иметь негативные последствия, блокируя действие и создавая дисбаланс разных форм фолатов, нарушая стабильность ДНК и приводя к нежелательным исходам, так же, как и фолатный дефицит [31]. Отслеживание здоровья потомства показало, что дети матерей, имевших повышенный уровень фолатов вследствие приема высоких доз ФК, входят в группу риска по развитию ожирения [45]. Стоит помнить и о редких, но опасных осложнениях избыточного потребления фолатов при наличии полиморфизма DHFR [13]. Таким образом, эффективной и безопасной профилактической суточной дозой ФК является доза в пределах 400–1000 мкг.

Формы

В настоящее время фолаты активно применяются как монопрепараты, в составе витаминных комплексов и даже оральных контрацептивов [46]. При этом используются два вида витамина: синтетическая ФК и L-метилфолат.

Синтетическая ФК (в аннотациях обозначается как ФК) – проверенный способ дотации фолатов. Попадая в организм, ФК подвергается серии ферментных реакций, в результате которых образуются как депо-формы, так и активные формы. Прием синтетической ФК имеет прямую корреляцию с повышением уровня фолатов в плазме крови и эритроцитах и обратную – с уровнем гомоцистеина [47]. Все основные исследования эффективности и безопасности были проведены именно на синтетической ФК, токсические эффекты ФК не описаны.

В конце 1990-х годов была запатентована еще одна форма витамина В₉. Это левомефолат (левовращающий изомер, L-метилфолат) кальция. Стабильное кальциевое соединение 5-МТГФ (кальций L-метилфолат) позволяет обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях независимо от полиморфизма генов, кодирующих активность МТГФР. Но представления об эффективности и безопасности левомефолата опираются только на данные по ФК, что методически некорректно. До получения дополнительных сведений применение левомефолата в составе витаминных комплексов и контрацептивов более обосновано у женщин с подтвержденной недостаточностью МТГФР. На сегодняшний день европейские эксперты рекомендуют прием именно ФК на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности [43], а Food and Drug Administration напоминает, что левомефолат (метилфолат) кальция и ФК не являются эквивалентными веществами, и обязывает производителей указывать, какой фолат содержит биодобавка или лекарственный препарат.

В Европе было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, в котором сравнили влияние применения метилфолата ([6S]-5-МТГФ) и ФК на концентрацию фолатов в плазме и эритроцитах в течение 24 нед у женщин детородного возраста (18–49 лет) [68].

Женщины (n=104) были отобраны и случайным образом разделены на группы, в которых получали:

- 1) группа №1 – ФК 100 мг в день (n=31);
- 2) группа №2 – метилфолат (МТГФ) в дозировке 113 мг в день (n=38);
- 3) группа №3 – плацебо (n=28) (см. таблицу).

Данные исследования свидетельствуют о том, что метилфолат (МТГФ) и ФК увеличивают концентрацию фолатов в крови на аналогичном уровне.

ФК при применении до и во время беременности доказанно снижает риск развития ДНТ. Данные о том, снижает ли МТГФ (метилфолат) риск развития ДНТ, отсутствуют.

Метаболизм фолатов и процессы метилирования ДНК, столь важные для роста клеток, в равной степени нарушаются при дефиците каждого из витаминов В₆, В₉ или В₁₂. В связи с этим так же, как и ФК, уровень других витаминов группы В перед зачатием исключительно важен для генетического здоровья, а во время беременности – для профилактики дисморфизма нервной системы плода. Недостаток витамина В₁₂ у беременных негативно сказывается на метаболизме фолатов и увеличивает риск развития врожденных дефектов плода – прежде всего ДНТ [50–52], но также и пороков сердечно-сосудистой системы [53]. В эксперименте низкое содержание в диете рибофлавина ассоциировано с пороками развития сердца [54]. Женщины, уровень витамина В₆ в крови которых находится в верхней половине диапазона нормы, имеют более высокие шансы забеременеть (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,1–1,9) и меньше шансов потерять беременность (ОШ 0,7; 95% ДИ 0,4–1,1) по сравнению с женщинами с низкой концентрацией витамина В₆ [55].

Однако и полный комплекс витаминов группы В не решает проблему пороков развития. Исследование, проведен-

ное в Дании, продемонстрировало, что низкое потребление растительных протеинов, железа, магния и ниацина перед зачатием ассоциировано с 2–5-кратным повышением риска *spina bifida* [56]. Риск формирования расщелин верхнего неба и губы возрастает в 2 раза при низком потреблении рибофлавина, магния, кальция, витамина В₁₂ и цинка [57]. Возникновение пороков сердца ассоциировано с низким потреблением рибофлавина и никотинамида при высоком содержании насыщенных жиров в пище [58]. Значительную роль в развитии сердца и сосудов играет ретиноевая кислота, и ее дефицит, как и избыток, негативно отражается на сердечно-сосудистой системе [59]. В эксперименте гиповитаминоз А ассоциировался с мальформацией гортани [60].

Поливитаминовые комплексы

Применение женщинами поливитаминовых комплексов в комбинации с микроэлементами эффективнее снижает риск рождения детей с пороками развития, чем монопрепараты ФК. Например, в одном из многочисленных исследований комплекс витаминов группы В (ФК, витамины В₁, В₆, В₉ и В₁₂), минералы (кальций, железо, магний и цинк) и витамин Е редуцировали риск врожденной диафрагмальной грыжи [61]. Использование антиоксидантов – витаминов С и Е – снижало частоту ДНТ у детей женщин, больных сахарным диабетом [62]. Прием витаминно-минеральных комплексов беременными женщинами полностью нивелировал риск тетрады Фалло и диспозиции крупных сосудов у детей в исследовании случай–контроль [63].

При использовании поливитаминовых комплексов в большей степени, чем при приеме только ФК, снижается риск не только пороков развития плода, но и осложнений беременности. Это неудивительно, поскольку роль ряда витаминов, особенно комплекса В и антиоксидантов (аскорбиновая кислота и токоферол), в профилактике преэклампсии давно известна [64]. Если дотация ФК в сравнительном исследовании течения 280 197 одноплодных беременностей уменьшало риск преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты на 19%, то применение комплекса витаминов с ФК – на 28% [65].

Таким образом, применение комплексных средств, содержащих необходимые для нормального течения беременности витамины и микроэлементы, является оптимальным решением задачи сохранения здоровья матерей и рождения здоровых детей.

Одним из качественных витаминно-минеральных комплексов, содержащих все необходимые витамины и микроэлементы, является лекарственный препарат Витрум Пренатал Форте, эффективность и безопасность которого доказана в многоцентровых клинических исследованиях*. Помимо ФК, в препарате присутствуют достаточные количества витаминов группы В, витамина С, Е, йода и других витаминов и микроэлементов. Сбалансированный состав (13 витаминов и 10 минералов) Витрум Пренатал Форте полностью соответствует физиологической потребности беременных женщин. Учитывая огромную доказательную базу пользы витаминов, клиницист не должен ставить вопрос о том, назначать или не назначать женщине, планирующей и вынашивающей беременность, хорошо изученные лекарственные препараты. Это является нормой ведения пациентов во многих странах мира, в том числе обладающих наиболее развитой медицинской помощью, таких как Германия, Франция, Швейцария и др.

В России подобный подход тем более оправдан. Исследования лаборатории обмена витаминов и минеральных веществ Института питания РАМН свидетельствуют о широком распространении дефицита витаминов среди беременных женщин во всех регионах нашей страны. Дефицит витаминов группы В выявляется у 20–100% обследованных, аскорбиновой кислоты – 13–50%, каротиноидов – 25–94%. Наиболее часто отмечается дефицит железа, йода, кальция, цинка, хрома, ФК, биотина, витаминов А, D, В₁, В₆ [66, 67].

Следует обратить внимание на то, что использование биологически активных добавок (БАД) у беременных не оправдано, так как БАДы проходят исследования только на безопасность, данные об их эффективности полностью отсутствуют.

Учитывая высокую распространенность гиповитаминозов и гипозементозов и их роль в формировании осложнений беременности и пороков развития плода, необходимо предусматривать назначение лекарственных витаминно-минеральных комплексов на этапе прегравидарной подготовки и в течение беременности всем женщинам. Лекарственные комплексы, сбалансированные по составу и проверенные в клинических испытаниях (Витрум Пренатал Форте), являются оптимальным вариантом выбора для назначения беременным женщинам.

Список использованной литературы

1. *Беременность и роды. Кохрановское руководство*, 2010. Под ред. Г.Т.Сухих. М.: Логосфера.
2. *Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины*. Под ред. В.С.Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009.
3. Яковлева Т.В. Причины и динамика перинатальной смертности в Российской Федерации. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2005; 4: 26–8.
4. Howard JA. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment. *Informa UK Ltd* 2007.
5. Yi Y, Lindemann M, Colligs A, Snowball C. Economic burden of NTDs. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1391–400.
6. Geissler C, Powers H. (eds) *Human Nutrition*. Elsevier Churchill Livingstone, Netherlands, 2005.
7. Torsbin IV, Gromova OA. *Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice*. Nova Sci 2009; ISBN-10: 1-60741-704-9.
8. Hans Konrad Biesalski. *Pocket Atlas of Nutrition*. Thieme 2006.
9. Nijhout HF, Reed MC, Budu P, Ulrich CM. A mathematical model of the folate cycle: new insights into folate homeostasis. *J Biol Chem* 2004; 279 (53): 55008–16.
10. Альбертс Б, Брэй В. и др. *Молекулярная биология клетки*. Изд. 5-е. М., 2008.
11. Finkelstein JD. Metabolic regulatory properties of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1694–9.
12. Lemard L. Methyltransferases. In: Guengerich FP (ed) *Bio-transformation. Comprehensive toxicology*. Elsevier, Oxford, UK 2010; 4 (21).
13. Howe HL, Wu X, Ries LA et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2003, featuring cancer among US Hispanic/Latino populations. *Cancer* 2006; 107: 1711–42.
14. Wu X, Zou T, Cao N et al. Plasma homocysteine levels and genetic polymorphisms in folate metabolism are associated with breast cancer risk in Chinese women. *Hered Cancer Clin Pract* 2014; 12 (1): 2.
15. Родионов П.Н., Ленц С.Р. Современные представления о гипергомоцистеинемии как факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия*. 2008; 14 (1): 110–5.
16. Berenson AB, Rahman M. Effect of hormonal contraceptives on vitamin B12 level and the association of the latter with bone mineral density. *Contraception* 2012; 86 (5): 481–7.
17. Monteiro JP, Wise C, Morine MJ et al. Methylation potential associated with diet, genotype, protein, and metabolite levels in the Delta Obesity Vitamin Study. *Genes Nutr* 2014; 9: 403–22.
18. Baumgartner MR. Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B1 and E. *Handb Clin Neurol* 2013; 113: 1799–810.
19. Abe I, Shirato Y, Hasbizuume Y et al. Folate-deficiency induced cell-specific changes in the distribution of lymphocytes and granulocytes in rats. *Environ Health Prev Med* 2013; 18: 78–84.
20. Mujawar SA, Patil VW, Daver RG. Study of serum homocysteine, folic acid and vitamin B12 in patients with preeclampsia. *Indian J Clin Biochem* 2011; 26 (3): 257–60.
21. Emonts P, Seaksan S, Seidel L et al. Prediction of maternal predisposition to preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2008; 27 (3): 237–45.
22. Rodriguez-Guillen MR, Torres-Sánchez L, Chen J et al. Dietary consumption of B vitamins, maternal MTHFR polymorphisms and risk for spontaneous abortion. *Salud Publica Mex* 2009; 51 (1): 19–25.

*В 2005 г. Исследование эффективности препарата Витрум® Пренатал Форте при угрозе преждевременных родов. ГУ ЦПСИР, г. Москва. Р.И.Шалина. В 2007 г. Изменение показателей иммунитета у беременных из группы риска по развитию гестационных осложнений на фоне приема препарата Витрум® Пренатал Форте. ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск. Н.М.Пасман. В 2007–2008 гг. Открытое сравнительное клиническое исследование эффективности, безопасности применения препарата Витрум® Пренатал Форте у беременных женщин с цитомегаловирусной инфекцией. Центр перинатальных инфекций МГМСУ. В.Н.Кузьмин.

23. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr* 2012; 96 (1): 80–9.
24. Orjuela MA, Cabrera-Muñoz L, Paul L et al. Risk of retinoblastoma is associated with a maternal polymorphism in dihydrofolate reductase (DHFR) and prenatal folic acid intake. *Cancer* 2012; 118 (23): 5912–9.
25. Candito M, Rivet R, Herbeth B. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: a multi-center case-control study. *Am J Med Genet A* 2008; 146A (9): 1128–33.
26. Molloy AM, Kirke PN, Brody LC et al. Effects of folate and vitamin B₁₂ deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull* 2008; 29 (Suppl. 2): S101–11.
27. Rozen R. Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism – clinical implications. *Encyclopedia of Medical Genomics and Proteomics* 2005; 10.1081/E-EDGP-120030861
28. Bennett GD, Vanvaes J, Moser K et al. Failure of homocysteine to induce neural tube defects in a mouse model. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006; 77: 89–94.
29. Roy M, Leclerc D, Wu Q et al. Valproic acid increases expression of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and induces lower teratogenicity in MTHFR deficiency. *J Cell Biochem* 2008; 105 (2): 467–76.
30. Celtikci B, Leclerc D, Laurance AK et al. Altered expression of methylenetetrahydrofolate reductase modifies response to methotrexate in mice. *Pharmacogen Genom* 2008; 18 (7): 577–89.
31. Mosley BS, Cleves MA, Siega-Riz AM et al. Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 9–17.
32. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate – United States, 1995–1996 and 1999–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 362–5.
33. Busby A, Abramsky L, Dolk H et al. Preventing neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ* 2005; 330: 574–5.
34. Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (3): 517–33.
35. Salerno P, Bianchi F, Pierini A, Baldi F. Folic acid and congenital malformation: scientific evidence and public health strategies. *Ann Ig* 2008; 20 (6): 519–30.
36. De Walle HE, de Jong-van den Berg LT. Ten years after the Dutch public health campaign on folic acid: the continuing challenge. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 539–43.
37. Busby A, Abramsky L, Dolk H, Armstrong B. Eurocat Folic Acid Working Group. Preventing neural tube defects in Europe: population based study. *Br Med J* 2005; 330: 574–5.
38. Patterson D. Folate metabolism and the risk of Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract* 2008; 12 (2): 93–7.
39. Czeizel AE, Puho E. Maternal use of nutritional supplements during the first month of pregnancy and decreased risk of Down's syndrome: case-control study. *Nutrition* 2005; 21 (6): 698–704.
40. Bailey LB, Berry RJ. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. *Am J Clin Nutr* 2005; 81 (5): 1213S–17S.
41. Oyama K. Folic acid prevents congenital malformations in the offspring of diabetic mice. *Endocr J* 2009; 56 (1): 29–37.
42. Громова ОА, Торшин ИЮ, Темруаишвили НК, Сидельникова ВМ. Нутрициальный подход к профилактике избыточной массы тела новорожденных. *Гинекология*. 2010; 12 (5): 56–61.
43. Krawinkel MB, Strohm D, Weissenborn A et al. Revised D-A-GH intake recommendations for folate: how much is needed? *Eur J Clin Nutr* 2014; 68 (6): 719–23.
44. Громова ОА, Торшин ИЮ. Применение фолиевой кислоты в акушерстве и гинекологии. 2009. М.: РЦЦ ЮНЕСКО.
45. Yanic CS, Deshpande SS, Jackson AA. Vitamin B₁₂ and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia* 2008; 51 (1): 29–38.
46. Blode H, Klipping C, Richard F et al. Bioequivalence study of an oral contraceptive containing ethinylestradiol/drospirenone/levomefolate calcium relative to Yaz® and to levomefolate calcium alone. *Contraception* 2012; 85: 177–84.
47. Yoshino K, Nisbide M, Sankai T et al. Validity of brief food frequency questionnaire for estimation of dietary intakes of folate, vitamins B₆ and B₁₂, and their associations with plasma homocysteine concentrations. *Int J Food Sci Nutr* 2010; 61 (1): 61–7.
48. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not besamething. *Xenobiotica* 2014; 44 (5): 480–8.
49. Chen CP. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (VI). *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47 (3): 267–75.
50. Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food Nutr Bull* 2008; 29 (Suppl. 2): S126–31.
51. Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification. *Pediatrics* 2009; 123 (3): 917–23.
52. Zhang T, Xin R, Gu X, Wang F. Maternal serum vitamin B₁₂, folate and homocysteine and the risk of neural tube defects in the offspring in a high-risk area of China. *Public Health Nutr* 2009; 12 (5): 680–6.
53. Verkleij-Hagoort AC, de Vries JH, Ursem NT et al. Dietary intake of B-vitamins in mothers born a child with a congenital heart defect. *Eur J Nutr* 2006; 45 (8): 478–86.
54. Chan J, Deng L, Mikael LG. Low dietary choline and low dietary riboflavin during pregnancy influence reproductive outcomes and heart development in mice. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (4): 1035–43.
55. Rommenberg AG, Venners SA, Xu X et al. Preconception B-vitamin and homocysteine status, conception, and early pregnancy loss. *Am J Epidemiol* 2007; 166 (3): 304–12.
56. Groenen PM, van Rooij IA, Peer PG. Low maternal dietary intakes of iron, magnesium, and niacin are associated with spina bifida in the offspring. *J Nutr* 2004; 134 (6): 1516–22.
57. Wallenstein MB, Shaw GM, Yang W, Carmichael SL. Periconceptional nutrient intakes and risks of orofacial clefts in California. *Pediatr Res* 2013; 74 (4): 457–65.
58. Smedts HP, Rakhsbandebroo M, Verkleij-Hagoort AC et al. Maternal intake of fat, riboflavin and nicotinamide and the risk of having offspring with congenital heart defects. *Eur J Nutr* 2008; 47 (7): 357–65.
59. Nakajima Y, Imanaka-Yoshida K. New insights into the developmental mechanisms of coronary vessels and epicardium. *Int Rev Cell Mol Biol* 2013; 303: 263–317.
60. Tateya I, Tateya T, Surles RL et al. Prenatal vitamin A deficiency causes laryngeal malformation in rats. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116 (10): 785–92.
61. Yang W, Shaw GM. Nutrient intakes in women and congenital diaphragmatic hernia in their offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82 (3): 131–8.
62. Dbeen ST, Tay SS. Recent studies on neural tube defects in embryos of diabetic pregnancy: an overview. *Curr Med Chem* 2009; 16 (18): 2345–54.
63. Shaw GM, Carmichael SL, Yang W, Lammer EJ. Periconceptional nutrient intakes and risks of conotruncal heart defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88 (3): 144–51.
64. Klemmensen A, Tabor A, Osterdal ML. Intake of vitamin C and E in pregnancy and risk of pre-eclampsia: prospective study among 57346 women. *BJOG* 2009; 116 (7): 964–74.
65. Nilsen RM, Vollset SE, Rasmussen SA. Folic acid and multivitamin supplement use and risk placental abruption: a population-based registered study. *Am J Epidemiol* 2008; 167 (7): 867–74.
66. Матальгина ОА. Питание беременных и кормящих женщин. Решенные и нерешенные проблемы. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2008; 7 (5): 23–9.
67. Хорошилов ИЕ, Успенский ЮВ. Новые подходы в лечебном питании беременных и кормящих женщин. *Гинекология*. 2008; 4: 67–77.
68. Bernard J Venn, Timothy J Green, Rudolf Moser et al. Increases in blood folate indices are similar in women of childbearing age supplemented with [6S]-5-methyltetrahydrofolate and folic acid 2002.