

Акушерские и перинатальные аспекты выбора фолатсодержащих препаратов при невынашивании беременности

Н.А.Курмачева^{✉1}, О.М.Харитоновна¹, Е.В.Верижникова²

¹ГУЗ Саратовский областной центр охраны здоровья семьи и репродукции. 410056, Россия, Саратов, ул. Вавилова, д. 13;

²Филиал НОУ ВПО Самарский медицинский институт «Реавиз». 410004, Россия, Саратов, Дегтярная пл., д. 1а

Цель – сравнить течение беременности и состояние доношенных новорожденных у женщин с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием в анамнезе, получавших метафоллинсодержащий комплекс и мегадозы фолиевой кислоты.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование медицинской документации 114 пациенток (формы №025/у, 111/у, 113/у). Сравнение уровней гомоцистеина, показателей скрининговой коагулограммы, особенностей течения беременности, родов, состояния новорожденных в зависимости от варианта коррекции фолатного дефицита.

Результаты. В группе пациенток, принимавших метафоллинсодержащий витаминно-минеральный комплекс (n=60), достоверно ниже были уровни гомоцистеина, фибриногена, маркеров тромбинемии, частота некоторых акушерских и перинатальных осложнений (в 1,5–3,9 раза; $p < 0,05$) по сравнению с женщинами, получавшими мегадозы препаратов синтетической фолиевой кислоты (n=54).

Заключение. Рутинное назначение избыточных дозировок синтетической фолиевой кислоты при лечении невынашивания беременности у женщин с полиморфизмами генов фолатного цикла нецелесообразно, предпочтительнее следует отдавать препаратам, содержащим активную форму фолатов – метафоллин.

Ключевые слова: невынашивание беременности, полиморфизмы генов фолатного цикла, метафоллин, фолиевая кислота.

✉ kurmna@mail.ru

Для цитирования: Курмачева Н.А., Харитоновна О.М., Вержникова Е.В. Акушерские и перинатальные аспекты выбора фолатсодержащих препаратов при невынашивании беременности. Гинекология. 2016; 18 (6): 51–55.

Obstetric and perinatal aspects of choosing folate containing medications for miscarriage treatment

N.A.Kurmacheva^{✉1}, O.M.Kharitonova¹, E.V.Verizhnikova²

¹Saratov Regional Center for Family Health and Reproduction. 410056, Russian Federation, Saratov, ul. Vavilova, d. 13;

²Samara Medical Institute "Reaviz". 410004, Russian Federation, Saratov, Degtiarnaia pl., d. 1a

Objective – to compare the pregnancy and the condition of full-term newborns of women with gene polymorphisms of folate cycle and a history of miscarriage, receiving metafolin containing complex and mega-doses of folic acid (FA).

Materials and methods. A retrospective study of medical records of 114 patients (form number 025/a, 111/a, 113/y). Compare homocysteine levels, coagulation screening indicators, peculiarities of pregnancy, childbirth, newborn status, depending on the version of folate deficiency correction.

Results. In the group of patients treated with metafolin containing vitamin and mineral complex (n=60) had significantly lower levels of homocysteine, fibrinogen, thrombinemia markers, the frequency of some obstetric and perinatal complications (in 1.5–3.9 times; $p < 0.05$) compared to women receiving mega-doses of synthetic drugs FC (n=54).

Conclusion. Routine administration of excessive doses of synthetic FC in the treatment of miscarriage in women with folate polymorphisms cycle genes is impractical, preference should be given drugs containing the active form of folate – metafolin.

Key words: miscarriage, gene polymorphisms of the folate cycle, metafolin, folic acid.

✉ kurmna@mail.ru

For citation: Kurmacheva N.A., Kharitonova O.M., Verizhnikova E.V. Obstetric and perinatal aspects of choosing folate containing medications for miscarriage treatment. Gynecology. 2016; 18 (6): 51–55.

Рациональная терапия невынашивания беременности является одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства. Например, в последние годы вполне доступными для врачей практического здравоохранения стали исследования у пациенток, планирующих беременность, генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития гипергомоцистеинемии и тромбофилии, которые могут обусловить осложнения и неблагоприятные исходы беременности [1, 2]. Однако эта «доступность» без всесторонней глубокой оценки и выявления других возможных причин и факторов риска невынашивания беременности породила серьезную проблему. По меткому выражению А.В.Соловьевой и соавт. «складывается впечатление, что практически все осложнения гестации можно списать на «полиморфизм» генов гемостаза: потерю плода, преэклампсию, задержку роста плода и т.д.», однако во многих исследованиях не было установлено четкой причинно-следственной взаимосвязи между дефектами генов гемостаза и неблагоприятными исходами беременности, основной причиной которых могут быть, в частности, внутриутробные инфекции [3]. У планирующих беременность здоровых женщин рутинный скрининг на полиморфизм генов фолатного цикла признан нецелесообразным, а для снижения риска аномалий развития плода и осложнений гестации им рекомендован профилак-

тический прием препаратов фолиевой кислоты (ФК) с этапа прекоцепционной подготовки и в течение I триместра в предписанной приказом МЗ Российской Федерации №572-н от 01.11.2012 дозе 400 мкг/сут [4].

В течение ряда лет обсуждается взаимосвязь полиморфизмов генов фолатного обмена, дефицита фолатов и обусловленной им гипергомоцистеинемии с невынашиванием беременности, фетоплацентарной недостаточностью (ФПН), преэклампсией, преждевременными родами, задержкой развития и врожденными пороками у плода [5–8]. Популяционная распространенность генетических полиморфизмов фолатного цикла составляет от 15–20% (гомозиготный тип) до 40–60% (гетерозиготный тип) [9, 10]. В России каждая вторая женщина является носителем мутаций гена, кодирующего фермент 5-метилтетрагидрофолатредуктазу (*MTHFR*), что затрудняет образование активного фолата – метафолина или [6S]-5-метилтетрагидрофолата (5-МТГФ) [5]. В результате генетического полиморфизма функция данного фермента снижается на 75% при гомозиготной и на 30% при гетерозиготной форме [9]. Дефицит фолатов у женщин с полиморфизмом гена *MTHFR* связан с тромбофилическими рисками и значительным повышением риска аномальных маточных и акушерских кровотечений [11]. К основным генам фолатного цикла относятся также гены метионинредуктазы

Таблица 1. Характеристика беременных женщин сравниваемых групп

Показатели	1-я группа (n=54)	2-я группа (n=60)
Возраст, годы	29,5 [27,0; 31,0]	30,0 [28,5; 33,5]
ИМТ до беременности, кг/м ²	21,6 [20,8; 24,8]	21,0 [19,5; 24,1]
Число предшествовавших невыношенных беременностей	2,0 [2,0; 3,0]	2,5 [2,0; 3,5]
Срок родов, недели	39 [38; 40]	39 [38; 40]
Хронические гинекологические заболевания, %	81,5	78,3
Хроническая экстрагенитальная патология, %	83,3	85,0

Примечание. Для всех показателей – p>0,1 ; Me [интерквартильный размах].

Таблица 2. Уровни гомоцистеина у женщин с полиморфизмами генов фолатного цикла на фоне приема различных форм и доз препаратов ФК

Группы женщин	Уровни гомоцистеина, мкмоль/л, Me [интерквартильный размах]			
	до беременности и начала приема препаратов ФК	I триместр	II триместр	III триместр
1-я группа (n=54)	6,9 [5,8; 8,3]	6,85 [5,2; 7,6]	7,65 [6,9; 9,2]	7,73 [6,8; 9,3]
2-я группа (n=60)	7,8 [7,2; 8,9]	5,3 [4,6; 6,1]	4,5 [3,7; 4,9]	3,7 [3,4; 4,4]
p _{1,2} (U-критерий Манна-Уитни)	0,055	0,000004	10 ⁶	10 ⁶

Таблица 3. Частота осложнений беременности и родов, нарушений состояния новорожденных у женщин сравниваемых групп (%)

Показатели	1-я группа (n=54)	2-я группа (n=60)	p
Рвота беременных	16,7	13,3	0,6188
Анемия беременных	55,6	55,0	0,9525
Угроза прерывания беременности	88,9	80,0	0,1937
Презклампися	29,6	11,7	0,0187
ФПН	38,9	10,0	0,0003
Хроническая гипоксия плода	66,7	25,0	0,00001
Аномалии родовой деятельности	72,2	48,3	0,0107
Кесарево сечение	33,3	36,7	0,7103
Нарушения ранней неонатальной адаптации у детей	55,6	26,7	0,0022
Заболевания и патологические состояния у детей в раннем неонатальном периоде	38,9	18,3	0,0163

(MTR) и метионинсинтазаредуктазы (MTRR). Полиморфизмы генов *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *MTR-2756A>G*, *MTRR-66A>G* повышают риски гипергомоцистеинемии и ассоциированы с различными осложнениями беременности [1].

В течение длительного периода для профилактики гипергомоцистеинемии, обусловленной дефектами генов фолатного цикла, предлагалось использовать достаточно высокие дозировки (3–5 мг) препаратов синтетической ФК, что, по результатам некоторых исследований, сопровождалось нормализацией уровня гомоцистеина в крови женщин и снижением риска ряда акушерских осложнений [12]. Однако в литературе последних лет появляется все больше данных о том, что прием фолатов в дозах, превышающих физиологические (более 1 мг/сут), может обусловить неблагоприятное действие неметаболизированной синтетической ФК в виде маскировки витамин В₁₂-дефицитной анемии, высокого риска онкологических заболеваний, депрессии, когнитивных нарушений. Избыток потребления синтетических фолатов при беременности также ассоциирован с неблагоприятными последствиями для плода. С ним связывают нарушение когнитивных способностей и зрения у новорожденного, ожирение в старшем возрасте [6].

Снизить возможные риски избытка потребления фолатов беременными женщинами может прием добавки 5-МТГФ. Метафолин является легкоусвояемой биологически активной формой фолатов и всасывается в кровь без участия ферментативных систем кишечника, что позволяет обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях независимо от активности ферментных систем. Для утилизации

данной формы фолата в организме не требуется дополнительных этапов метаболизма. Он непосредственно захватывается клетками и используется в обменных процессах – репликации ДНК и циклах метилирования [13, 14]. При исследовании уровня фолатов в эритроцитах крови у здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста и у женщин с полиморфизмом гена *MTHFR* с различным типом наследования установлено, что метафолин значительно в большей степени повышает их содержание, чем ФК [15, 16].

Современные профилактические прегестационные дозировки препаратов ФК, официально рекомендованные в РФ с 2008 г., составляют 400 мкг/сут, потребность во время беременности – 600 мкг/сут, верхний допустимый уровень потребления – 1000 мкг/сут [17]. В 2015 г. опубликованы обновленные данные группы экспертов из Канады по использованию препаратов ФК в комплексе с витаминами/микроэлементами или без них для предотвращения дефектов нервной трубки (ДНТ) и других фолатзависимых врожденных аномалий плода в прекоцепции и в период беременности. Женщинам с низким риском ДНТ и других фолатзависимых врожденных аномалий плода рекомендован прием поливитаминов, содержащих 0,4 мг ФК, по крайней мере, за 2–3 мес до зачатия, в течение всей беременности и 4–6 нед после родов или до окончания кормления грудью. Женщинам с умеренным риском ДНТ и других фолатзависимых врожденных аномалий плода рекомендовано принимать поливитамины, содержащие 1,0 мг ФК за 3 мес до зачатия и до 12 нед гестации. С 12 нед и до конца беременности, а также в течение 4–6 нед после родов или до окончания кормления грудью им рекомендован прием поливитаминов, содержащих 0,4–1,0 мг ФК.

И только женщинам с повышенным или высоким риском ДНТ плода (у которых один или более плодов уже имели ДНТ) рекомендовано принимать 4,0 мг ФК по крайней мере за 3 мес до зачатия и до 12 нед гестации. С 12 нед и до конца беременности, а также в течение 4–6 нед после родов или до окончания кормления грудью им рекомендован прием поливитаминов, содержащих 0,4–1,0 мг ФК [18].

При выборе препаратов ФК для прегравидарной подготовки беременной и кормящей женщины важно учитывать дозы, длительность приема и форму фолатов, входящих в их состав. Для профилактики врожденных пороков развития у плода рекомендован прием фолатов в физиологических дозировках за 2–3 мес до зачатия и в I триместре гестации. При полиморфизме гена *MTHFR* предпочтителен прием метафолина за 4–8 нед до зачатия, в течение всей беременности, а также 3–6 мес после родов, когда риск тромбофилических осложнений особенно высок [19].

Биологически активная форма ФК – метафолин содержится в препарате Фемибион® Наталкер I, предназначенном для прегравидарной подготовки и приема в I триместре беременности. В состав препарата входят две формы фолатов: 200 мкг ФК и 208 мкг метафолина (суммарная доза эквивалентна 400 мкг ФК). Фемибион® включает другие витамины группы В (В₁, В₂, В₅, В₆ и В₁₂), а также витамины С, Е, РР и йод в физиологических дозировках. Фемибион® Наталкер II дополнительно содержит рекомендуемое беременным количество докозагексаеновой кислоты – 200 мг [13, 14], витамин Е и согласно инструкции к препарату предназначен для приема с 13-й недели гестации до конца периода лактации.

Безусловный интерес для акушерства представляют результаты многоцентровых исследований, подтверждающие эффективность применения омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), особенно, докозагексаеновой кислоты (ДНА) в схемах лечения и профилактики привычного невынашивания и преждевременных родов, тромбофилических нарушений, ФПН, задержки внутриутробного развития плода [13, 14]. Биологические эффекты ПНЖК реализуются на клеточном и органном уровнях. Основными функциями ПНЖК являются их участие в формировании липидов клеточных мембран и синтезе тканевых гормонов-эйкозаноидов: простаглицлинов, простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов. Омега-3-ПНЖК (ДНА) играют активную роль в регуляции периферического кровотока, местных клеточных и тканевых функций, иммунном ответе и воспалении, функциональном состоянии тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов, обладают противовоспалительным и антитромботическим действием, выступают в роли синер-

гентов метафолина при гипергомоцистеинемии [13].

В отечественной литературе последних лет появились данные об эффективности использования метафолина и ДНА в составе препарата Фемибион® Наталкер с целью профилактики врожденных пороков развития плода, предотвращения и коррекции первичной плацентарной недостаточности, нарушений гемостаза и кровотечений в гестационном и послеродовом периодах [11, 20–22]. Однако до сих пор для врачей амбулаторного звена здравоохранения доступно не слишком много конкретных результатов исследований состояния здоровья матерей и их детей в зависимости от разных режимов пренатальной профилактики и коррекции дефицита ФК.

Целью исследования было сравнение течения беременности и состояния доношенных новорожденных у

женщин с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием в анамнезе, получавших метафолинсодержащий комплекс и мегадозы ФК.

Материалы и методы

При ретроспективном анализе медицинской документации (форма №111у) женщин с невынашиванием беременности в анамнезе, родивших доношенных детей в 2013–2014 гг., оказалось, что при наличии полиморфизмов генов фолатного цикла врачи женских консультаций стереотипно назначают женщинам (1-я группа, n=54) с прегравидарного этапа монопрепарат или комплекс витаминов группы В, содержащий 5 мг ФК, а также дополнительно 0,8 мг ФК в составе витаминно-минеральных комплексов (5,8 мг ФК в сутки). Для сравнения мы проанализировали исходы беременности у таких же паци-

енток (2-я группа, $n=60$), наблюдавшихся в ГУЗ СОЦОЗСиР, которые в аналогичном режиме получали 208 мкг метафолина и 200 мкг ФК в составе витаминно-минерального комплекса Фемибион® Наталкер.

Всего объектом исследования были 114 женщин с полиморфизмами генов *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *MTR-2756A>G*, *MTRR-66A>G*, выявленными методом ПЦР-диагностики с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови (амплификатор «ДТ prime 5» и комплект реагентов «Генетика Метаболизма Фолатов» производства ООО «НПО ДНК-Технология», РФ). У подавляющего большинства пациенток имелся полиморфизм гена *MTHFR-677C>T* (гомозиготная форма у 23,7%, гетерозиготная – у 57,9%), у остальных 18,4% были выявлены иные полиморфизмы генов фолатного цикла. Критериями исключения пациенток из исследования было наличие других генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском тромбофилии, а также хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии.

В качестве биохимических показателей эффективности использовавшихся препаратов и суточных доз ФК были выбраны уровни гомоцистеина и показатели скрининговой коагулограммы в плазме крови: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), поскольку они мониторировались у всех пациенток до планирования очередной беременности и в гестационном периоде. Уровень гомоцистеина определяли на приборе IMMULITE-1000 (США) с использованием реактивов компании SIEMENS (США). Показатели коагулограммы определяли на аппарате ACL-200 (IL, США) с использованием реактивов компании Helena Biosciences Europe (АЧТВ, ПВ, фибриноген) и набора реагентов РФМК-тест производства НПО РЕНАМ (РФ). В исследование были включены пациентки, у которых биохимические исследования крови и ПЦР-диагностика генетических полиморфизмов проводились в клинико-диагностической лаборатории ГУЗ СОЦОЗСиР (главный врач – кандидат медицинских наук Н.П.Смирнова).

Клиническую эффективность использованных в данном исследовании методов профилактики дефицита ФК оценивали путем сопоставления особенностей течения беременности, родов и состояния здоровья новорожденных у женщин сравниваемых групп.

Статистическая обработка фактического материала выполнена с применением пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.0. С учетом ограниченной выборки пациенток использовали методы непараметрической статистики. Для непрерывных независимых данных использован U-критерий Манна–Уитни. Для дихотомических независимых показателей применен критерий χ^2 с поправкой Йетса. Данные в тексте и таблицах для признаков, принимающих непрерывные значения, представлены в виде $Me [25; 75]$, где Me – медиана, [25; 75] – интерквартильный размах. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05 и менее.

Результаты и обсуждение

Пациентки обеих групп не отличались по средним показателям возраста, индекса массы тела (ИМТ) в прегестационном периоде, числу предшествовавших невыношенных беременностей, срокам родов, а также частоте хронических соматических и гинекологических заболеваний (табл. 1).

На прегравидарном этапе у женщин сравниваемых групп уровни гомоцистеина в плазме крови были без достоверных различий. Во всех триместрах беременности концентрации гомоцистеина у женщин 1-й группы оказались достоверно выше, чем у пациенток 2-й группы (табл. 2), но не достигали пороговых значений (>9 мкмоль/л), характерных для гестационной гипергомоцистеинемии [1].

Обращает на себя внимание тот факт, что медианы уровней гомоцистеина у пациенток 1-й группы, длительно получавших 5,8 мг синтетической ФК, практически не изме-

нились по сравнению с прегестационными значениями (6,9 мкмоль/л) и нарастали от I (6,85 мкмоль/л) ко II (7,65 мкмоль/л) и III (7,73 мкмоль/л) триместрам гестации. По данным исследований M.Kim и соавт., почти такой же уровень гомоцистеина в крови (7,9 [1,7–28,2] мкмоль/л) был получен у беременных женщин с преэклампсией, существенно превышая его концентрации в нормотензивной группе беременных (5,9 [1,8–14,6] мкмоль/л) [23].

Во 2-й группе беременных, получавших Фемибион® Наталкер, напротив, уровень гомоцистеина снижился как по сравнению с прегравидарным этапом (7,8 мкмоль/л), так и концу гестационного периода (с 5,3 мкмоль/л в I триместре до 3,7 мкмоль/л в III триместре). Существенно более низкие значения гомоцистеина у этих женщин можно объяснить длительным приемом метафолина, что позволило обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях независимо от активности ферментных систем. Тогда как в обсуждаемом зарубежном исследовании медиана концентрации фолатов в крови всей выборки беременных составила 17,4 (2,7–344) нг/мл и была ниже порогового значения (20 нг/мл), который авторы интерпретируют как показатель недостаточного содержания фолатов в крови беременных [23]. Важным является тот факт, что уровни гомоцистеина у пациенток 2-й группы были сопоставимы с целевыми значениями для женщин с физиологически протекающей беременностью: 5,6 мкмоль/л – в I триместре; 4,3 мкмоль/л – во II и 3,3 мкмоль/л – в III [1].

Установлено, что у женщин 1-й группы в течение всей беременности достоверно выше были уровни фибриногена, РФМК в крови, а также прослеживалась отчетливая тенденция к укорочению хронометрических показателей коагулограммы (АЧТВ, ПВ), что является свидетельством нарушенной системы гемостаза и склонности к гиперкоагуляции. Эти изменения гемостазиограммы могут быть обусловлены дефектом фолатного обмена на фоне чрезмерного потребления синтетической ФК с фармпрепаратами, ингибирующей транспорт эндогенных фолатов, более востребованных для нужд организма [6].

При анализе клинических исходов у женщин сравниваемых групп не было получено значимых различий в частоте таких гестационных осложнений, как угроза прерывания, железодефицитная анемия, что может быть обусловлено наличием у подавляющего большинства из них нескольких хронических соматических и гинекологических заболеваний. Рвота беременных регистрировалась нечасто и имела относительно легкое и кратковременное течение, возможно, благодаря приему женщинами обеих групп комплексов витаминов группы В. Более трети пациенток были родоразрешены оперативным путем, причем большинство из них направлялись на плановое кесарево сечение на сроке около 38 нед гестации.

Важным является тот факт, что у пациенток 2-й группы в 1,5–3,9 раза ($p<0,05$) ниже оказалась частота преэклампсии, ФПН, хронической внутриутробной гипоксии плода, осложнений во время родов, а также нарушений адаптации и заболеваний у их детей в неонатальном периоде (табл. 3).

Новорожденные от матерей сравниваемых групп не отличались по массо-ростовым показателям, однако оценка по шкале Апгар у детей 2-й группы была достоверно выше как на 1-й, так и на 5-й мин после рождения ($p<0,05$).

Учитывая данные литературы, существенно лучшие исходы беременности у пациенток 2-й группы можно связать не только с длительным приемом метафолина, но и с дополнительными положительными эффектами потребления оптимального количества омега-3-ПНЖК (ДНА) в составе препарата Фемибион® Наталкер II со второго триместра гестации [13, 14, 20].

Заключение

Доказано преимущество приема физиологических доз двух форм фолатов (208 мкг метафолина и 200 мкг ФК в составе витаминно-минерального комплекса Фемибион® Наталкер) рожавшими доношенными детьми женщинами с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием беременности в анамнезе по сравнению с приемом фармпрепаратов, суммарно содержащих 5,8 мг синтетической

ФК. У пациенток, которые с прегравидарного этапа и в течение всей беременности получали препарат Фембион® Наталкер, достоверно ниже были уровни гомоцистеина, фибриногена, маркеров тромбинемии (РФМК) в крови, а также в 1,5–3,9 раза ($p < 0,05$) ниже частота ряда акушерских и перинатальных осложнений.

Таким образом, рутинное назначение избыточных дозировок синтетической ФК при полиморфизмах генов фолатного цикла в схемах лечения женщин с невынашиванием беременности нецелесообразно, предпочтительнее следует отдавать препаратам, содержащим активную форму фолатов – метафолин.

Литература/References

1. Подзолкова Н.М., Сковцова М.Ю. Гипергомоцистеинемия: миф или скрытая угроза? Доктор.Ру. 2014; 89 (1): 7–14. / Podzolkova N.M., Skvortsova M.Yu. Gipergomotsisteinemiia: mif ili skrytaia ugroza? Doktor.Ru. 2014; 89 (1): 7–14. [in Russian]
2. Vodnar LM, Himes KP, Venkataramanan R et al. Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth. *Am J Clin Nutr* 2010; 92 (4): 864–71.
3. Соловьева АВ, Оленев АС, Хапова Т.В., Кузнецова О.А. Невынашивание и недонашивание: спорные и нерешенные вопросы. Доктор.Ру. 2013; 85 (7): 70–4. / Solov'eva AV, Olenev AS, Kharova TV, Kuznetsova OA. Nevynashivanie i nedonashivanie: spornye i nereshennyye voprosy. Doktor.Ru. 2013; 85 (7): 70–4. [in Russian]
4. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Страмбовская Н.Н., Глотова Е.Ю. Прекоцепционный скрининг молодых здоровых женщин на генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития гипергомоцистеинемии. Доктор.Ру. 2014; 96 (8): 45–9. / Frolova NI, Belokrinit'skaia TE, Strambovskaia NN, Glotova E.Yu. Prekontseptsionnyi skrining molodykh zdorovykh zhenshin na geneticheskie polimorfizmy, assotsirovannyye s riskom razvitiia gipergomotsisteinemii. Doktor.Ru. 2014; 96 (8): 45–9. [in Russian]
5. Галина Т.В., Добрецова Т.А. Беременная XXI века: трудно как никогда. Почему необходимо заботиться об оптимальном фолатном статусе беременной? Информационный бюллетень. Под ред. В.Е.Радзинского. М.: StatusPraesens, 2015. / Galina TV, Dobretsova TA. Beremennaiia XXI veka: trudno kak nikogda. Pochemu neobkhodimo zabotit'sia ob optimal'nom folatnom statuse beremennoi? Informatsionnyi biulleten'. Pod red. VE.Radzinskogo. M.: StatusPraesens, 2015. [in Russian]
6. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы – между Сциллой и Харибдой. О мисконцепциях и других чудовищах. М.: Издательство МЦНМО, 2013. / Gromova OA, Torsbin Iu. Vitaminy i mineraly – mezhdū Sitsilloi i Kharibdoi. O miskonseptsiiakh i drugikh chudovishchakh. M.: Izdatel'stvo MTSNMO, 2013. [in Russian]
7. Цейцель Э. Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислота? Гинекология. 2012; 14 (5): 38–46. / Tseitseľ E. Pervichnaia profilaktika vrozhdennykh defektov: polivitaminy ili folievaia kislota? Ginekologiya. 2012; 14 (5): 38–46. [in Russian]
8. Puri M, Kaur L, Walia GK, Mukhopadhyay R et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women. *J Perinat Med* 2013; 41 (5): 549–54.
9. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu Y. Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol* 2011; 4 (2): 52–9.
10. Hogeveen M, Blom HJ, den Heijer M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 95 (1): 130–6.
11. Пустотина О.А., Ахмедова А.Э. Роль фолатов в развитии осложнений беременности. Эффективная фармакотерапия. 2014; 35 (3): 66–74. / Pustotina OA, Akhmedova AE. Rol' folatov v razvitiio oslozhenii beremennosti. Effektivnaia farmakoterapiia. 2014; 35 (3): 66–74. [in Russian]
12. Озолина Л.А., Кашежева О.З. Прегравидарная подготовка женщин с гипергомоцистеинемией. Гинекология. 2013; 15 (2): 67–70. / Ozolina LA, Kashezheva OZ. Pregravidarnaiia podgotovka zhenshin s gipergomotsisteinemiiei. Ginekologiya. 2013; 15 (2): 67–70. [in Russian]
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и активные фолаты: перспективы комплексного применения для нутрициальной поддержки беременности и профилактики пороков развития (литературный обзор). Гинекология. 2013; 15 (2): 71–7. / Gromova OA, Torsbin Iu., Limanova OA. Omega-3 polinenasyshchennyye zhirnyye kisloty i aktivnyye folaty: perspektivy kompleksnogo primeneniia dlia nutritsial'noi podderzhki beremennosti i profilaktiki porokov razvitiia (literaturnyi obzor). Ginekologiya. 2013; 15 (2): 71–7. [in Russian]
14. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Оценка значимости восполнения дефицита фолатов и полиненасыщенных жирных кислот во время беременности и лактации: данные доказательной медицины. Эффективная фармакотерапия. 2013; 36 (4): 12–22. / Tapil'skaia NI, Gaidukov SN. Otsenka znachimosti vospolneniia defitsita folatov i polinenasyshchennykh zhirnykh kislot vo vremia beremennosti i laktatsii: dannye dokazatel'noi meditsiny. Effektivnaia farmakoterapiia. 2013; 36 (4): 12–22. [in Russian]
15. Pietrzik K, Bailey L, Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49 (8): 535–48.
16. Prinz-Langenohl R, Brämswig S, Tobolski O et al. (6S)-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Br J Pharmacol* 2009; 158 (8): 2014–21.
17. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432-08; с. 41. / Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlia razlichnykh grupp naseleniia Rossiiskoi Federatsii. MR 2.3.1.2432-08; s. 41. [in Russian]
18. Wilson RD, Audibert F, Brock JA et al. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defect and other folic acid-sensitive congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37 (6): 534–52.
19. Тотчиев Г.Ф. Профилактика врожденных пороков развития плода: реалии и возможности. Доктор.Ру. 2014; 89 (1): 73–6. / Totchiev GF. Profilaktika vrozhdennykh porokov razvitiia ploda: realii i vozmozhnosti. Doktor.Ru. 2014; 89 (1): 73–6. [in Russian]
20. Маланина Е.Н., Давидян Л.Ю., Касымова Д.Р. Оценка комплексной терапии, включающей Фембион 2, в профилактике и коррекции первичной плацентарной недостаточности. Архивъ внутренней медицины. 2011; 1: 60–3. / Malanina EN, Davidian LYu., Kasymova DR. Otsenka kompleksnoi terapii, vkluchaiushchei Femibion 2, v profilaktike i korrektsii pervichnoi platsentarnoi nedostatochnosti. Arkhiv' vnutrennei meditsiny. 2011; 1: 60–3. [in Russian]
21. Сандакова Е.А., Гостева Е.О. Эффективность препаратов фолиевой кислоты при беременности у женщин с врожденными пороками развития плода в анамнезе. Лечение и профилактика. 2013; 6 (2): 20–5. / Sandakova EA, Gosteva EO. Effektivnost' preparatov folievoi kisloty pri beremennosti u zhenshin s vrozhdennyimi porokami razvitiia ploda v anamneze. Lechenie i profilaktika. 2013; 6 (2): 20–5. [in Russian]
22. Ших Е.В., Махова А.А. Преимущества проведения коррекции фолатного статуса с использованием витаминно-минерального комплекса, содержащего метафолин. Трудный пациент. 2013; 11 (8–9): 26–31. / Shikh EV, Makhova AA. Preimushchestva provedeniia korrektsii folatnogo statusa s ispol'zovaniem vitaminno-mineral'nogo kompleksa, soderzhashchego metafolin. Trudnyi patsient. 2013; 11 (8–9): 26–31. [in Russian]
23. Kim MW, Hong SC, Choi JS et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32 (6): 520–24.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Курмачева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд-нием профилактики заболеваний репродуктивной системы ГУЗ СОЦОЗСиР. E-mail: kurmna@mail.ru

Харитоновна Ольга Михайловна – зав. отд-нием репродукции ГУЗ СОЦОЗСиР. E-mail: sar.cpsir@mail.ru

Верижникова Евгения Витальевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармации и фармакологии Филиал НОУ ВПО Самарский медицинский институт «Реавиз».

E-mail: ever@mail.ru