

Практическое значение фолатов в акушерстве. От профилактики к лечению

Значению фолатов в акушерстве было посвящено секционное заседание, организованное при поддержке компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.». Открывая заседание, его председатель профессор Виктор Евсеевич РАДЗИНСКИЙ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсами перинатологии РУДН, напомнил коллегам, что адекватное потребление фолатов является необходимым условием благоприятного течения беременности, развития плода и ребенка. Потребность в фолатах во время беременности значительно возрастает, что связано с ростом матки, формированием плаценты, увеличением объема эритроцитов и ростом эмбриона. Дефицит фолатов способен привести к нарушениям формирования плода. Между тем врожденные аномалии развития плода по-прежнему входят в тройку лидеров в структуре детской заболеваемости, инвалидности и смертности в стране. В этой связи особенно актуальными представляются возможности применения в профилактике и лечении осложнений беременности и нарушений формирования плода специального витаминно-минерального комплекса Фембион Наталкер, который содержит активную форму фолатов – метафолин.



Профессор
О.Г. Пекарев

Профилактика врожденных аномалий плода

По данным профессора кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Новосибирского государственного медицинского университета Олега Григорьевича ПЕКАРЕВА, за годы новейшей истории (1990–2012) численность детского населения в России сократилась на 14,8 млн человек. При этом за последние восемь лет число подростков уменьшилось на треть и не превышает 7,1 млн

человек, из которых число девочек-подростков составляет всего 3,4 млн. Прогноз роста численности населения страны неутешителен: за предстоящее пятнадцатилетие Россия может потерять еще 6 млн человек.

По мнению профессора О.Г. Пекарева, выходом из сложившейся ситуации может стать снижение младенческой смертности в России, коэффициент которой пока еще выше, чем в развитых

Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

странах Большой восьмерки, и составляет 8,3%. Снизить младенческую смертность можно за счет управляемых причин, например, уменьшив частоту врожденных пороков развития (ВПР), которые занимают второе место в структуре отечественной перинатальной смертности. Ежегодно в России рождаются порядка 50 тыс. детей с ВПР, при этом свыше тысячи младенцев умирают в период новорожденности. Общее число больных с ВПР достигает 1,5 млн человек. Наиболее распространенными и высоклетальными являются ВПР органов кровообращения, нервной системы и множественные пороки развития, диагностируемые пренатально в ходе ультразвукового исследования.

В зависимости от срока действия повреждающего фактора формируются определенные пороки развития. В первые семь – девять дней после зачатия – гаметопапии, которые реализуются в виде наследственных заболеваний и синдромов. При поражении бластоцисты в первые 15 дней развиваются бластопапии, реализующиеся в виде двойниковых пороков, а с 16-го дня до конца восьмой недели – эмбриопатии. Наконец, фетопатии в виде редких пороков дистопатий и гипоплазии органов формируются с девятой по 40-ю недели беременности.

Зачастую причина развития ВПР кроется в нехватке витаминов в женском организме, в том числе и фолатов. На сегодняшний день доказано, что необходимая суточная доза фолатов для женщин детородного возраста составляет 400 мкг/сут, во время беремен-

ности потребность в фолатах возрастает до 600 мкг/сут, а в период лактации – до 500 мкг/сут. К сожалению, поступление этих необходимых веществ в организм с пищей довольно ограничено и фактический прием составляет 200 мкг/сут. Неудивительно, что дефицит фолатов отмечается у 70–80% беременных. «Как только в организме женщины уровень фолатов в крови становится ниже 906 нмоль/л, повышается риск развития самых грозных аномалий развития плода – мочеви-делительной, нервной системы и системы кровообращения», – пояснил докладчик. Кроме того, дефицит фолатов у беременной становится причиной утомляемости, раздражительности, повышает риск осложнений беременности.

Во всем мире получила распространение переконцепционная профилактика. Это целый комплекс мер, который в том числе включает прием фолатов для поддержания оптимального уровня фолатов в сыворотке крови (> 906 нмоль/л). Прегравидарная профилактика с помощью приема фолатов на 70% снижает риск развития преждевременных родов, на 57% – количество гипотрофии и на 26% – внутриутробных пороков развития сердца. Потребление фолатов за восемь – двенадцать недель до зачатия позволяет достичь в организме оптимального уровня фолатов (> 906 нмоль/л) к восьмой неделе беременности и полностью обезопасить плод от развития такого ВПР, как дефект нервной трубки.

Профессор О.Г. Пекарев обратил внимание слушателей, что в сыво-

ротке крови должна присутствовать не просто фолиевая кислота, а ее активная форма – 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ). Между тем у каждой второй женщины врожденный дефицит фермента не позволяет фолиевой кислоте превратиться в биологически активную форму 5-МТГФ. Активная форма фолатов – метафолин – содержится только в Фемибионе Наталкере – витаминно-минеральном комплексе, предназначенном для восполнения дефицита необходимых витаминов в прегравидарный период, во время беременности и лактации.

Еще одним важным компонентом Фемибиона Наталкера является докозагексаеновая полиненасыщенная жирная кислота (ДГК). ДГК имеет принципиальное значение для развития мозга плода и новорожденного, для его благополучной мыслительной деятельности. ДГК также считается важным компонентом для развития и созревания светочувствительных клеток сетчатки глаза. Именно поэтому, согласно новым международным рекомендациям, в период беременности и кормления грудью с пищей должно поступать не менее 200 мг/сут. ДГК в дозе 200 мкг входит в состав уникального содержащего метафолин комплекса Фемибион Наталкер II.

Завершая выступление, профессор О.Г. Пекарев представил участникам симпозиума следующие схемы назначения специального витаминно-минерального комплекса для женщин Фемибион Наталкер I и II:

- Фемибион Наталкер I принимают с момента планирования беременности и до конца 12-й недели беременности по одной таблетке в день во время еды;
- Фемибион Наталкер II принимают с 13-й недели беременности до окончания лактации по одной таблетке или одной капсуле в день во время еды.

Важным компонентом Фемибиона Наталкера является докозагексаеновая полиненасыщенная жирная кислота, которая имеет принципиальное значение для развития мозга плода, а также для развития и созревания светочувствительных клеток сетчатки глаза

акушерство



Профессор
О.А. Пустотина

Тромбофилия – состояние, при котором увеличен риск тромбозов и тромбоэмболий, – бывает приобретенной и наследственной. Как отметила профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Ольга Анатольевна ПУСТОТИНА, в основе развития наследственной тромбофилии лежит полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). МТГФР является ключевым ферментом фолатного цикла, который катализирует превращение пищевых фолатов, в том числе и фолиевой кислоты в таблетках, в единственную активную форму 5-МТГФ.

Эта форма поступает из кишечника в кровь, где участвует в двух жизненно важных процессах: во-первых, в синтезе ДНК, во-вторых, в метилировании ДНК и всех субстратов обмена веществ. При недостаточной активности фермента нарушается в первую очередь деление и дифференцировка эпителиальных, эмбриональных клеток, что ведет к формированию ВПР. Именно с целью профилактики последствий дефицита фолатов приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за

Полиморфизм гена МТГФР: риск тромбозов или кровотечений?

исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» регламентирован обязательный прием фолиевой кислоты в дозе 400 мкг на протяжении первого триместра беременности.

Докладчик акцентировала внимание участников симпозиума на том, что в настоящее время отношение к фолиевой кислоте по принципу «много не бывает» признано ошибочным. Синтетическая фолиевая кислота так же, как и большинство пищевых фолатов, биологически не активна и только с помощью фермента МТГФР преобразуется в активный 5-МТГФ. В отличие от пищевых фолатов синтетическая фолиевая кислота даже в неметаболизированном виде может поступать в системный кровоток и захватываться клетками. Появление неметаболизированной формы в крови происходит уже при суточном потреблении фолиевой кислоты более 200 мкг, что обусловлено ограниченными возможностями ферментативной системы слизистой оболочки кишечника. Избыток витаминов группы В, к которым относится фолиевая кислота, может вызывать тяжелые аллергические реакции в организме беременной вплоть до генерализованной токсикодермии.

В последние годы исследования по профилактике осложнений, связанных с дефицитом фолатов, сфокусированы на дополнительном приеме другой формы фолиевой кислоты – 5-МТГФ, или метафолина. В отличие от синтетической фолиевой кислоты метафолин, будучи биологически активной формой фолатов, всасывается в кровь без участия ферментативных систем кишечника, в том числе фермента МТГФР. Он непосредственно захватывается

клетками и используется в обменных процессах – репликации ДНК и циклах метилирования. Биологически активная форма фолиевой кислоты метафолин содержится в препарате Фемибион Наталкер. В состав препарата входит 400 мкг фолатов, половина из которых представлена фолиевой кислотой и половина – метафолином. Фемибион Наталкер содержит и другие витамины группы В (В₁, В₂, В₅, В₆ и В₁₂), а также витамины С, Е, РР и йод.

Многочисленными исследованиями доказано, что прием фолатов на 70% снижает риск развития порока нервной трубки, на 26% – риск развития порока сердца и на 40% – риск развития дефекта сердечной перегородки у плода¹. По мнению профессора О.А. Пустотиной, при наличии генетического полиморфизма фермента МТГФР дополнительный прием фолатов должен проводиться не только на прегравидарном этапе и во время первого триместра беременности, но и на протяжении всей беременности, а также трех – шести месяцев послеродового периода, когда риск тромбофилических осложнений особенно высок.

Именно с дефицитом фолатов напрямую связана наследственная тромбофилия, которая развивается в результате нарушения цикла метилирования, что приводит к гипергомоцистеинемии. При гипергомоцистеинемии внутренняя эпителиальная выстилка сосудов повреждается, формируются атеросклеротические бляшки. Повреждения сосудов активизируют свертывающую систему крови, повышается риск артериальных и венозных тромбозов. Следует отметить прямую зависимость между уровнем гомоцистеина в крови и вероятностью ослож-

¹ Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin. Pharmacokinet. 2010. Vol. 49. № 8. P. 535–548.

Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

нений беременности – риск данных осложнений еще более возрастает при обнаружении в крови высокого уровня гомоцистеина, метаболизм которого напрямую связан с метаболизмом фолатов. Доказано, что сывороточный уровень гомоцистеина 10 мкмоль/л и выше более чем в два раза увеличивает риск преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела.

Профессор О.А. Пустотина означала участников симпозиума с данными собственного исследования, которое подтвердило роль дефицита фолатов в развитии акушерских осложнений². Под наблюдением находилась 51 женщина с полиморфизмом гена МТГФР: у 11% были повышены тромбоциты, у 22% имела место гипергомоцистеинемия, у 37% – анемия, у 54% – тромбоцитопатия, которая проявлялась в умеренном снижении количества тромбоцитов ($105\text{--}180 \times 10^9/\text{л}$).

Тромбоцитопения часто сочетается с другими признаками функциональной недостаточности тромбоцитарного звена гемопоэза в костном мозге. Одной из причин замены нормобластного кроветворения на мегалобластный является недостаток фолатов. С дефицитом фолатов связывают нарушение синтеза ДНК и деления кроветворных клеток, что приводит не только к уменьшению их количества и увеличению объема, но и к функциональной недостаточности и более быстрому разрушению в костном мозге. При

повреждении тромбоцитарного ростка повышается риск развития кровотечений.

Все участницы наблюдения с полиморфизмом гена МТГФР ($n = 51$) имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: у 49% – в виде аномальных маточных кровотечений, у 20% – в виде акушерских кровотечений; 39% пациенток страдали бесплодием, у 30% была неразвивающаяся беременность, у 10% – преэклампсия, у 6% – пороки развития у плода.

22 участницы с полиморфизмом гена МТГФР были беременными. При этом у 19 (86%) из них отмечалось кровотечение в первом триместре беременности. Все женщины получали различные препараты фолиевой кислоты от 0,4 до 5 мг/сут. Первая группа ($n = 10$) принимала Фемибион Наталкер на протяжении всей беременности и трех месяцев после родов. Вторая группа ($n = 3$) принимала Фемибион Наталкер в течение шести – восьми недель до наступления беременности, всю беременность и в течение трех месяцев после родов. Третья группа ($n = 9$) – фолиевую кислоту 0,4–5 мг/сут с последующим переходом шести участниц группы на Фемибион Наталкер.

Как показали результаты, только у женщин второй группы, начавших принимать Фемибион Наталкер за шесть – восемь недель до беременности, не наблюдалось кровотечений из половых путей, беременность протекала без ос-

ложнений и закончилась рождением здоровых детей. У женщин из первой группы отмечались мажущие кровяные выделения из половых путей в первом триместре, при этом все беременности завершились рождением живых детей, кровотечений в родах и послеродовом периоде не наблюдалось. У девяти беременных из третьей группы на фоне приема фолиевой кислоты, несмотря на проведение комплексной терапии, кровотечения в большинстве случаев были обильными. Шестерых из них перевели на Фемибион Наталкер, что позволило купировать кровотечение, но в дальнейшем у двух из них на поздних сроках произошли самопроизвольные выкидыши. В одном случае было произведено экстренное родоразрешение путем кесарева сечения в связи с развитием преэклампсии. У подавляющего большинства беременных с полиморфизмом гена МТГФР были нарушены гемолитические показатели: у 86,4% была тромбоцитопатия, у 73% – снижение гемоглобина. У трех женщин, начавших принимать Фемибион Наталкер за шесть – восемь недель до наступления беременности и продолживших его прием до родов, гематологические показатели находились в пределах нормы и сохранялись без изменений на протяжении всего периода гестации. Применение Фемибиона Наталкера на протяжении беременности (первая группа) также положительно влияло на гематологический статус. Зато при дотации фолиевой кислоты (третья группа), в том числе в больших дозах – до 5 мг/сут, только у двух беременных наблюдалась стабилизация показателей крови, тогда как у остальных снижение уровня гемоглобина и тромбоцитопения прогрессировали.

Проведенное исследование продемонстрировало, что назначение беременным с полиморфизмом ге-

Назначение беременным с полиморфизмом гена МТГФР препарата, содержащего активную форму фолатов – метафолин, позволяет качественно и количественно нормализовать гематологические показатели, а также значительно снизить риск осложнений беременности

² Пустотина О.А., Ахмедова А.Э. Роль фолатов в развитии осложнений беременности // Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 35. Акушерство и гинекология. № 3. С. 66–67.

XV Всероссийский научный форум «Мать и дитя»

на МТГФР препарата, содержащего активную форму фолатов – метафолин, позволяет качественно и количественно нормализовать гематологические показатели, а также значительно снизить риск осложнений беременности. Это находит подтверждение и в зарубежных исследованиях, данные которых констатируют, что добавка метафолина к фолиевой кислоте и витамину B_{12} у беременных

повышает уровень гемоглобина при родах более значимо, чем прием фолиевой кислоты и витамина B_{12} без метафолина³. Профессор О.А. Пустотина подчеркнула, что полиморфизм гена МТГФР чреват тромбофилическими и геморрагическими осложнениями, поэтому назначать фолаты таким пациенткам следует только в дозе 400 мкг/сут. «На сегодняшний день в состав препа-

рата Фемибион Наталкер входит 400 мкг фолатов, половина из которых представлена фолиевой кислотой и половина – метафолином, альтернативы которому нет. При полиморфизме гена МТГФР его нужно принимать за 8–12 недель до зачатия, на протяжении всей беременности и в течение трех месяцев после родов», – подчеркнула она, завершая выступление.



Профессор
С.В. Хлыбова

Инновационный подход к решению проблемы гипергомоцистеинемии

васкулярной болезни, а уровень 12–20 мкмоль/л расценивают как умеренную гипергомоцистеинемию, представляющую риск нежелательного взаимодействия с клетками крови и сосудистой стенкой. Тяжелая гипергомоцистеинемия при уровне гомоцистеина 30 мкмоль/л несовместима с жизнью.

В основе развития гипергомоцистеинемии могут лежать как генетически детерминированные, так и приобретенные причины. В первом случае речь идет о мутациях в генах фолатного цикла – МТГФР, редуктазы и метионинсинтазы, связанных со снижением уровня фолатного статуса и развитием фолатов. При гомозиготном варианте мутации (МТГФР 677ТТ), который встречается в 10–12% случаев, активность фермента снижается на 65%, а при гетерозиготном варианте (МТГФР 677СТ), встречающемся в 40% случаев, – примерно на 30%, что в результате приводит к значительному росту осложнений беременности.

Среди приобретенных причин гипергомоцистеинемии отмечают дефицит фолатов и витаминов группы В, курение, алкоголизм, избыточное употребление кофе, недостаточную физическую ак-

тивность, прием медикаментов и различные заболевания (патология почек, гипотиреозидный статус, нарушение функции яичников, сахарный диабет, псориаз, злокачественные новообразования). Нарушение фолатного цикла, в том числе и генетическое, приводит к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению общего уровня гомоцистеина в плазме.

Гомоцистеин оказывает выраженное токсическое, атерогенное и тромбофилическое действие, что обуславливает повышенный риск ряда патологических процессов. Как отметила профессор С.В. Хлыбова, выявлена определенная взаимосвязь между высоким уровнем гомоцистеина и цистеина и риском развития рака молочной железы у женщин с дефицитом фолатов⁴. Изучение плазменного уровня гомоцистеина у мужчин и женщин с колоректальной аденомой в сравнении с контролем позволило установить следующие гендерные различия: отсутствие влияния гипергомоцистеинемии на развитие колоректального рака у мужчин, в то же время значительное увеличение данного заболевания на фоне гипергомоцистеинемии у женщин⁵. Низкий уровень фола-

³ Prinz-Langenohl R., Brämwig 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. Vol. 158. № 8. P. 2014–2021.

⁴ Lin J., Lee I.M., Song Y. et al. Plasma homocysteine and cysteine and risk of breast cancer in women // Cancer Res. 2010. Vol. 70. № 6. P. 2397–2405.

Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

тов в плазме крови связан с повышенным риском ВПЧ-инфекции и, как следствие, цервикальной интраэпителиальной неоплазией и раком шейки матки⁶.

В последние годы гипергомоцистеинемия связывается с акушерской патологией, включая привычные выкидыши, гестозы, дефекты нервной трубки у плода, преэклампсию, плацентарную недостаточность. Безусловно, фолиевая кислота, витамины группы В и гомоцистеин играют фундаментальную роль в делящихся клетках и развивающемся эмбрионе. Мутации же в генах ферментов, в особенности МТГФР 677СТ, оказывают существенное влияние на интенсивность фолатного метаболизма, что подразумевает накопление и повышение уровня гомоцистеина. Это доказано результатами исследований^{7, 8}. При этом эмбрион часто подвержен несовместимым с жизнью аномалиям развития и в рамках естественного отбора погибает, что зачастую происходит в первом триместре беременности. Доказано, что употребление фолиевой кислоты препятствует анеуплоидии, которая является причиной бесплодия, выкидышей и рождения детей с синдромом Дауна, Шерешевского – Тернера⁹. Риск преждевременной отслойки плаценты при гипергомоцистеинемии возрастает в два – пять раз, а при дефиците фолатов – в 2,9 раза. Известно, что преждевременные роды являются одним из наиболее серьезных факторов риска гибели ребенка в первый год жизни. Снижение риска преждевременных родов прямо пропорционально длительности прекоцепционного приема фолатов.

В настоящее время подтвержден тот факт, что наличие полиморфизма МТГФР 677СТ как у гомозиготных, так и у гетерозиготных женщин нарушает процесс трансформации фолиевой кислоты в активную форму 5-МТГФ, которая участвует в метаболизме гомоцистеина и способна нормализовать концентрацию гомоцистеина в плазме. В этой связи стандартные рекомендации по лечению и профилактике гипергомоцистеинемии, в том числе и с помощью приема обогащенной фолатами пищи и фолиевой кислоты, не обеспечивают достаточный фолатный статус беременной. По мнению профессора С.В. Хлыбовой, метафолин – стабильное кальциевое соединение 5-МТГФ, входящее в состав витаминного комплекса Фемибион Наталкер, является наиболее оптимальным методом коррекции дефицита фолатов у беременных. Применение метафолина способствует повы-

Метафолин способствует повышению уровня фолатов в плазме и эритроцитах, снижению уровня гомоцистеина в плазме крови. Прием комплекса Фемибион Наталкер, содержащего метафолин, следует рекомендовать женщинам с момента планирования беременности и до окончания лактации

шению уровня фолатов в плазме и эритроцитах, снижению уровня гомоцистеина в плазме крови, не оказывая при этом неблагоприятных, токсичных воздействий. В заключение докладчик отметила, что прием поливитамино-минерального комплекса Фемибион Наталкер следует рекомендовать женщинам с момента планирования беременности и до окончания лактации.

Заключение

С целью профилактики и лечения различных патологических состояний, связанных с дефицитом фолатов во время беременности, целесообразно применять витаминно-минеральные комплексы, содержащие метафолин – активную форму фолатов с высокой биодоступностью. Метафолин имеет ряд преимуществ, к которым в первую очередь относятся непосредственное поступление в организм вещества в биологически активной форме и оптимальный эффект, даже в случае наличия у женщины гомозиготного и/или гетерози-

готного генотипов полиморфизма МТГФР 677СТ. Метафолин входит в состав витаминно-минерального комплекса Фемибион Наталкер, который также содержит витамины группы В (В₁, В₂, В₅, В₆ и В₁₂), витамины С, Е, РР и йод. Еще одним важным компонентом комплекса Фемибион Наталкер является ДГК, которая благоприятно воздействует на развитие мозга и зрения плода. Поливитамино-минеральный комплекс Фемибион Наталкер рекомендуется принимать с момента планирования беременности, во время гестации и до конца лактации. ♡

⁵ Lim Y.J., Kim J.H., Park S.K. et al. Hyperhomocysteinemia is risk factor for colorectal adenoma in women // J. Clin. Biochem. Nutr. 2012. Vol. 51. № 2. P. 132–135.

⁶ Piyathilake C.J., Macaluso M., Alvarez R.D. et al. Lower risk of cervical intraepithelial neoplasia in women with high plasma folate and sufficient vitamin B12 in the post-folic acid fortification era // Cancer Prev. Res. (Phila). 2009. Vol. 2. № 7. P. 658–664.

⁷ Puri M., Kaur L., Walia G.K. 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. Vol. 41. № 5. P. 549–554.

⁸ Mascarenhas M., Habeebullah S., Sridhar M.G. et al. Revisiting the role of first trimester homocysteine as an index of maternal and fetal outcome // J. Pregnancy. 2014. Vol. 2014. ID 123024.

⁹ Singh K., Jaiswal D. One-carbon metabolism, spermatogenesis, and male infertility // Reprod. Sci. 2012. Vol. 20. № 6. P. 622–630.