

Осложнения ранних сроков беременности. Доказательная база прегравидарной подготовки

В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», обсуждались вопросы адекватной нутритивной поддержки беременности с точки зрения доказательной медицины. Достаточное поступление с пищей в организм беременной витаминов и минералов является залогом нормально протекающей беременности и профилактики многих врожденных пороков развития плода. В реальности беременные в России не получают достаточного количества витаминов (особенно С, В₂ и фолиевой кислоты). В этой связи очевидна необходимость дополнительного приема сбалансированных минеральных и витаминных комплексов, разработанных специально для женщин, в период прегравидарной подготовки, беременности и лактации.



Профессор
С.В. Хлыбова

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО Кировской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор Светлана Вячеславовна ХЛЫБОВА подчеркнула, что серьезнейшей проблемой акушерства сегодня является высокая частота самопроизвольных аборт, таким исходом завершаются 15–23% всех регистрируемых в России беременностей. Частота же преждевременных родов составляет около 7%, не демонстрируя тенденции к снижению. По-прежнему достаточно высока и младенческая смертность, связанная с наличием дефектов нервной трубки, еже-

Применение фолатов в акушерстве с позиций доказательной медицины

годно вследствие данного порока развития гибнет 300 детей; а также материнская смертность, ассоциированная с преэклампсией.

Предотвратить многие проблемы, возникающие или проявляющиеся во время беременности, возможно, например, если пройти обязательное дородовое обследование. Однако в реальной практике полную подготовку к беременности проходят лишь 4% пар. В этой связи часто у гинекологов просто нет возможности донести информацию о правильном поведении и питании в прегравидарном периоде и во время беременности. Вместе с тем, например, распространение данных о важности употребления фолатов (соединений птероевой кислоты с L-глутаматом) беременной или готовящейся к беременности женщиной позволило бы существенно сократить число детей, рождающихся с пороками развития. Так, дефицит фолиевой кислоты во время беременности нередко приводит к фолиеводефицитной анемии, которая прояв-

ляется снижением уровня фолатов в сыворотке крови (норма 6–20 нг/мл) и в эритроцитах (норма 160–640 нг/мл). В свою очередь дефицит фолатов в эритроцитах во время беременности существенно повышает риск рождения ребенка с дефектами нервной трубки. Функции фолатов в организме чрезвычайно разнообразны: они участвуют в метилировании ДНК, синтезе норадреналина и адреналина, образовании эритроцитов и тромбоцитов, кроме того, фолаты оказывают слабывражающее эстрогеноподобное действие. Фолаты играют ключевую роль в метаболизме гомоцистеина, способствуя превращению избытков данного соединения в метионин. Генетические нарушения метаболизма фолатов обусловлены недостаточной активностью фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), в результате чего в крови увеличивается концентрация гомоцистеина и снижается концентрация 5-метилтетрагидрофолата (биологически

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

активная форма). У гомозиготных фенотипов (10–12%) активность фермента снижена на 70%, а у гетерозиготных – примерно на 30%. Имеются данные, что неоднократные выкидыши ассоциированы с гомозиготным фенотипом МТГФР 677СТ. У этих женщин выкидыши наблюдались в 30% случаев, а среди участниц контрольной группы – только в 7% случаев¹.

У пациентов с генетическими нарушениями метаболизма фолатов часто наблюдается гипергомоцистеинемия, эти проблемы тесно связаны, но редко рассматриваются в комплексе. Между тем работы, в которых изучались одновременно генетический полиморфизм, нарушения обмена фолатов и гипергомоцистеинемия, подтверждают, что избыток гомоцистеина является одним из значимых факторов повреждения эндотелия. В свою очередь с повреждениями эндотелия тесно связаны проблемы преждевременных родов и артериальной гипертензии, а также синдром задержки развития плода. Доказано также, что гипергомоцистеинемия способна вызывать инсулинорезистентность и изменения в липидном профиле. Кроме того, повышение уровня гомоцистеина крови существенно увеличивает риск преждевременных родов². Так, у женщин с одним самопроизвольным абортом в анамнезе дефицит фолатов и высокий уровень гомоцистеина являются причиной прерывания беременности в 19% случаев. Если же речь идет о привычном невынашивании на ранних сроках, то дефицитом фолатов обусловлены 30% всех случаев этой патологии. Дефицит фолатов и повышение уровня гомоцистеина ассоцииро-

ваны с риском отслойки плаценты и рождения детей с низкой массой тела и аутизмом. Так, в ретроспективном исследовании CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) удалось установить корреляцию между потреблением матерью фолиевой кислоты во время беременности и риском развития аутизма у детей³. Было доказано, что прием 800 мкг вещества в сутки снижает риск развития аутизма у ребенка на 38%.

Медикаментозная коррекция уровня фолатов, начатая до или даже после зачатия, снижает риск преждевременных родов. Кроме того, при дополнительном приеме фолиевой кислоты в период прегравидарной подготовки риск рождения детей с массой тела < 2500 г снижается на 57%, а при приеме фолиевой кислоты во время беременности – на 39%⁴.

Возможно ли получить с пищей достаточное количество фолатов? Фолаты содержатся во многих продуктах, однако удовлетворить суточную потребность (у беременных она составляет 600 мкг) на практике весьма затруднительно, поскольку для этого в день нужно съесть 500 г вареной печени или 500 г петрушки, 15 порций брокколи или 800 г свежего салата. В этой связи необходимость дополнительного приема фолатов очевидна.

Однако следует отметить, что употребление синтетической фолиевой кислоты решает проблему дефицита фолатов в пище лишь отчасти, поскольку метаболизм кислоты существенно отличается от метаболизма ее производных. Для того чтобы встроиться в обменные процессы, синтетической

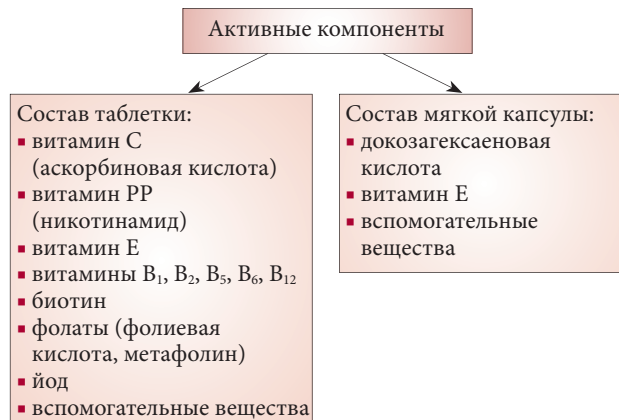


Рисунок. Состав комплекса Фемибион Наталкер

фолиевой кислоте приходится пройти длинный путь. А вот метафолин, считающийся наиболее перспективным фолатом для прегравидарной подготовки, метаболизируется быстро и без участия ферментов фолатного цикла.

Единственным в России витаминно-минеральным комплексом, содержащим метафолин, является Фемибион Наталкер I. В его состав также входит ряд необходимых для нормального развития плода витаминов и микроэлементов (рисунок). Витаминный комплекс рекомендуется принимать с момента планирования беременности и до конца 12-й недели гестации. Второй препарат линейки, Фемибион Наталкер II, предназначен для приема с 13-й недели беременности и до конца лактации. В состав Фемибиона Наталкер II входит докозагексаеновая кислота (ДГК), благотворно влияющая на развитие мозга плода в пре- и постнатальном периоде и уменьшающая риск развития аллергических и атопических реакций у ребенка в будущем. Кроме того, достаточный уровень ДГК

¹ Mtiraoui N., Zammiti W., Ghazouani L. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and changes in homocysteine concentrations in women with idiopathic recurrent pregnancy losses // Reproduction. 2006. Vol. 131. № 2. P. 395–401.

² Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study // Am. J. Clin. Nutr. 2000. Vol. 71. № 4. P. 962–968.

³ Schmidt R.J., Tancredi D.J., 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. Vol. 96. № 1. P. 80–89.

⁴ Timmermans S., Jaddoe V.W., Hofman A. et al. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study // Br. J. Nutr. 2009. Vol. 102. № 5. P. 777–785

XIV Всероссийский научный форум «Мать и дитя»

в сыворотке крови на поздних сроках беременности ассоциируется со снижением риска развития депрессии, нередко встречающейся у беременных. Применение добавок, содержащих ДГК, во время беременности значительно повы-

шает концентрации ДГК в сыворотке крови. Потребление матерью ДГК во время беременности и/или кормления грудью может пролонгировать беременность у женщин с высоким риском преждевременных родов, способст-

вовать увеличению окружности головки, продолжительности срока гестации, увеличить остроту зрения, способствовать концентрации внимания, улучшает способности к решению задач и обработке информации⁵.



Профессор
И.Е. Зазерская

Одним из направлений работы Федерального центра сердца, крови и эндокринологии (ФЦСПЦ) им. В.А. Алмазова является ведение беременных с тяжелой соматической патологией и родоразрешение пациенток, имеющих внутриутробные пороки развития плода, с последующей коррекцией порока. Как отметила д.м.н., заместитель директора ФЦСПЦ им. В.А. Алмазова Ирина Евгеньевна ЗАЗЕРСКАЯ, врожденные пороки сердца (ВПС) являются одними из самых распространенных в мире пороков развития у новорожденных. Частота рождения детей с ВПС непрерывно растет – ежегодно количество пациентов с ВПС увеличивается на 10 тыс. человек. Одновременно увеличивается и объем оказываемой хирургической помощи: ежегодно число больных, которым проводятся операции по поводу ВПС, растет на 7–10%. ВПС нередко приводят к инвалидизации детей и даже оказываются причиной младенческой смертности – ежегодно в России 270 тыс. детей первого месяца жизни становятся инвалидами или погибают. К наиболее распространенным ВПС, по статистике ФЦСПЦ им.

Профилактика врожденных пороков развития

В.А. Алмазова, относятся дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, открытый артериальный проток, коарктация аорты и тетрада Фалло. Потребность в хирургической коррекции не ограничивается пороками сердца; поводом для оперативного вмешательства также нередко становятся пороки развития центральной нервной системы, челюстно-лицевой области, органов брюшной полости и т.д. Этиология врожденных пороков развития может быть различной – генетической, инфекционной, экологической, причем чаще всего установить истинную причину не удастся. В ряде случаев предотвратить развитие пороков помогает вакцинопрофилактика, например, благодаря вакцинации число случаев синдрома врожденной краснухи сокращается на 110 тыс. ежегодно. К числу методов профилактики врожденных пороков развития также относится прием фолиевой кислоты и йода во время беременности и соответствующая дородовая помощь.

Предполагается, что ключевую роль в появлении обширных пороков развития играют наследственные факторы, в том числе недиагностированные. Так, синдром Паллиастера – Киллиана (тетрасомия 12p) может проявляться в форме умственной отсталости, лицевых аномалий, нарушений развития органов слуха и зрения и др. Многообразие и выраженность клинических проявлений синдрома обусловлены его мозаичной природой: характер поражений может меняться в зависимости от того, какая доля клеток

организма получила «лишнюю» хромосому, а какая – сохранила нормальный кариотип.

Способов профилактики и лечения генетических аномалий сегодня не существует, чего нельзя сказать о нарушениях формирования плода, ассоциированных с дефицитом фолатов. Однако процент беременных женщин, ответственно подходящих к профилактике дефицита фолатов, чрезвычайно мал.

Роль дефицита фолатов в развитии нарушений деления клеток плода и клеточной миграции была показана еще в 1980 г.⁶. Было доказано, что дефицит активного фолата у беременной женщины способствует накоплению гомоцистеина и ведет к недостатку метионина. Это на ранних стадиях эмбрионального развития нарушает скорость деления клеток и клеточную миграцию, повышая риск возникновения наиболее тяжелых и некорригируемых врожденных пороков развития – дефектов нервной трубки. Несколько позже были собраны данные, позволившие установить связь нехватки фолатов с другими дефектами развития, а в 2010 г. фолаты были внесены в клинические рекомендации Европейского общества кардиологов. По мнению экспертов данной организации, прием фолиевой кислоты в течение 12 недель до и после зачатия на 26% снижает риск рождения ребенка с врожденным пороком сердца и на 40% – с дефектом сердечной перегородки. С целью профилактики нарушений развития мозга плода срок приема фолатов рекомендуется продлить до 30-й недели беременности.

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

Согласно актуальным российским рекомендациям, беременные и лактирующие женщины должны получать 600 мкг фолатов в сутки. Врачу следует стремиться к поддержанию уровня фолатов в эритроцитах > 906 нмоль/л, именно такая концентрация является оптимальной в плане предотвращения пороков развития плода. Достичь этого ре-

зультата можно, назначая Фемибион Наталкер I, в состав которого входит биологически активный метаболит. Говоря о восполнении дефицита фолатов, следует помнить, что собственно фолиевая кислота является не фолатом, а синтетическим соединением, превращающимся в биологически активное вещество лишь в результате метаболизма.

Применение Фемибиона Наталкер I позволяет непосредственно получать организмом большое количество биологически эффективной формы вещества. Более того, использование метафолина позволяет нормализовать уровень фолатов в эритроцитах даже у пациенток с гомозиготным фенотипом гена МТГФР 677СТ.

Опыт применения витаминно-минеральных комплексов в практическом акушерстве

По мнению д.м.н., профессора кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН Ольги Анатольевны ПУСТОТИНОЙ, назначение поливитаминных комплексов беременным женщинам широко распространено, однако это неэффективно и нецелесообразно. Во-первых, избыток витаминов может с большей, нежели их дефицит, вероятностью привести к развитию осложнений, особенно в первом триместре беременности. Во-вторых, поливитаминные комплексы увеличивают нагрузку на печень и повышают риск развития аллергических реакций. И, наконец, в одной таблетке или капсуле поливитаминного препарата может содержаться 20–30 витаминов и микроэлементов, взаимодействие которых друг с другом никогда не изучалось.

Хотя назначение поливитаминных препаратов беременным не регламентировано ни клиническими рекомендациями, ни приказами Минздрава РФ, акушеры-гинекологи продолжают выписывать их, как правило, в сочетании с Аскорудином, препаратами йода, фолиевой кислоты и витамина Е. То есть речь идет даже не о полипрагазии, но об акушерской агрессии, выраженной в медикаментозной форме.

В то время как целесообразность назначения беременным поливитаминов весьма сомнительна, применение в данной группе препаратов фолиевой кислоты и ее производных хорошо обосновано с позиций доказательной медицины. Изучена и роль дефицита фолатов в развитии различных патологических состояний. Нехватка фолатов может приводить к развитию как тромбофилических, так и геморрагических осложнений. Тромбофилические риски связывают с участием фолатов в обмене гомоцистеина. Повышение концентрации последнего является важнейшим фактором повреждения эндотелия. На травмированную поверхность сосуда оседают холестерин и кальций, образуется атеросклеротическая бляшка, способная закупорить просвет сосуда. Кроме того, повреждение эндотелия активизирует свертывающую систему крови, что приводит к образованию тромба, а гомоцистеин блокирует антисвертывающую систему фибринолитического звена, препятствуя растворению уже образовавшегося тромба. Тромбообразование в зоне плацентации может привести к отслойке плаценты, задержкам развития плода и невынашиванию беременности. Причин развития дефицита фолатов чрезвычайно много: это и плохой подобранный рацион, и табако-



Профессор
О.А. Пустотина

курение, и употребление алкоголя, и прием некоторых медикаментов. Кроме того, дефицит фолатов и обусловленная им гипергомоцистеинемия могут быть связаны с наследственными факторами. Безотносительно гипергомоцистеинемии генетически обусловленный дефицит фолатов приводит к нарушению синтеза клеточной ДНК, что проявляется, прежде всего, в нарушениях жизнедеятельности быстропролиферирующих клеток. Так, на фоне нехватки фолатов возникает так называемый мегалобластный тип кроветворения, характеризующийся формированием крупных неполноценных клеток, в том числе тромбоцитов. Появление дефектных тромбоцитов по понятным причинам ассоциировано с геморрагическими рисками. Попытки восполнить генетически обусловленный дефицит фолатов фолиевой кислотой не только бесполезны, но и вредны, поскольку

⁵ Morse N.L. Benefits of docosahexaenoic acid, folic acid, vitamin D and iodine on foetal and infant brain development and function following maternal supplementation during pregnancy and lactation // *Nutrients*. 2012. Vol. 4. № 7. P. 799–840.

⁶ Smithells R.W., Sheppard S., Schorah C.J. et al. Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation // *Lancet*. 1980. Vol. 1. № 8164. P. 339–340.

XIV Всероссийский научный форум «Мать и дитя»

поступающая в организм синтетическая фолиевая кислота не метаболизируется и при этом блокирует специфические рецепторы, ограничивая доступ к ним эндогенных фолатов. Использование метафолина вместо фолиевой кислоты позволяет решить эту проблему.

Метафоллин входит в состав витаминного комплекса для беременных Фемибион Наталкер I. Данный препарат коренным образом отличается от классических поливитаминных средств, в его состав входит небольшое количество тщательно подобранных веществ, требующихся организму во время беременности. Применение препарата Фемибион Наталкер I позволяет эффективно предотвращать и лечить тромбоцитопению и анемию у беременных.

Следует, однако, избегать бесконтрольного приема фолатов, так как он может привести к серьезным нежелательным последствиям как для плода (когнитивные расстройства, ожирение, нарушения зрения), так и для матери (онкологические заболевания, аллергии). Суточная доза фолатов составляет всего 400 мкг, или 0,4 мг, однако большая часть препаратов фолиевой кислоты выпускается в дозировке 1 мг, то есть даже при назначении 1 таблетки в сутки возникает некоторый риск передозировки фолатов. Гинекологи же назначают по 2–3 и более таблеток фолиевой кислоты в день, создавая тем самым опасную для жизни и здоровья беременной ситуацию. Одна таблетка препарата Фемибион Наталкер I содержит именно 200 мкг фолиевой кислоты

и 200 мкг метафолина – в сумме они покрывают суточную потребность организма, не превышая ее. Длительность курса зависит от генотипа беременной: если генетических предпосылок к развитию дефицита фолатов нет, прием препарата Фемибион Наталкер I начинают за 8–12 недель до планируемой беременности и продолжают на протяжении 12 недель после ее наступления. Если же у пациентки присутствует гомозиготный или гетерозиготный фенотип МТГФР 677СТ, курс фолатов должен продолжаться на протяжении всей беременности и еще 3 месяца после родов. Продолжение курса в послеродовом периоде необходимо, поскольку именно в это время наиболее высок риск развития тромботических и геморрагических осложнений.



Профессор
В.Е. Радзинский

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, профессор, д.м.н. Виктор Евсеевич РАДЗИНСКИЙ, подводя итоги симпозиума, отметил, что дефицит фолатов в организме женщины во время беременности является важным фактором риска врожденных пороков развития, в том числе таких серьезных, как дефекты развития нервной трубки, и врожденных пороков сердца у плода. Обусловленный дефицитом фолатов повышенный уровень гомоцистеина существенно увеличивает риск преждевременных родов, ассоциирован с рисками

Заключение

отслойки плаценты и рождения детей с низкой массой тела.

Докладчики призвали отказаться от практики избыточного назначения ненужных витаминов и обосновали необходимость использования современных препаратов с учетом современных рекомендаций и результатов клинических исследований. На протяжении десятилетий с целью восполнения дефицита фолатов использовалось синтетическое соединение – фолиевая кислота, – не являющееся биологически активным веществом, возможность превращения которого в фолаты зависит от наличия в организме соответствующих ферментов. Кроме того, бесконтрольный прием фолиевой кислоты может привести к серьезным нежелательным последствиям как для плода, так и для матери.

Частичная замена фолиевой кислоты на биологически активный метафоллин, совершенная производителями витаминного комплекса Фемибион Наталкер I и II, обусловила возможность эффективно проводить профилактику

дефицита фолатов и ассоциированных с ним врожденных пороков развития. В состав Фемибиона Наталкер, помимо фолиевой кислоты и метафолина, входит небольшое количество тщательно подобранных веществ, требующихся организму во время беременности. Докозагексаеновая кислота, входящая в состав Фемибиона Наталкер II, благотворно влияет на развитие мозга плода в пре- и постнатальном периоде и уменьшает риск развития аллергических и atopических реакций у ребенка в будущем. Кроме того, достаточный уровень докозагексаеновой кислоты в сыворотке крови на поздних сроках беременности ассоциируется со снижением риска развития депрессии у беременных. Достаточная доказательная база позволяет рекомендовать женщинам прием витаминного комплекса Фемибион Наталкер с момента планирования беременности и до конца 12-й недели беременности – в виде таблеток, а с 13-й недели беременности и до конца лактации – в виде мягких капсул. 🍷