

¹ Исследовательский центр репродуктивного здоровья, Институт Робинсона, Университет Аделаиды, Австралия

² Университет Аделаиды, Больница Лайелла МакЭвина, Австралия

Концентрация фолатов в эритроцитах беременной на 10–12-й неделе гестации и исход беременности*

D.L. Furness¹, N. Yasin², G.A. Dekker^{1,2}, S.D. Thompson¹, C.T. Roberts¹

Адрес для переписки: Denise Furness, denis.furness@adelaide.edu.au

Цель. Определить, есть ли связь между уровнем концентрации фолатов в эритроцитах в крови беременных на раннем сроке гестации из малообеспеченных семей и поздними осложнениями беременности (низкая масса тела (НМТ) плода для данного гестационного возраста, преэклампсия и преждевременные роды).

Метод. Ретроспективное контролируемое исследование сходных случаев с участием 400 первородящих женщин было проведено в больнице Лайелла МакЭвина, Южная Австралия. Проанализированы демографические данные и сведения о концентрации фолатов в эритроцитах на 10–12-й неделе гестации. Данные об исходе беременности получены из историй родов.

Результаты. У женщин с дефицитом фолатов чаще развивались осложнения беременности, как правило, НМТ (отношение шансов (ОШ) 6,9, 95% доверительный интервал (ДИ) 2–24,3) и преждевременные роды (ОШ 5,4, 95% ДИ 1,4–21,2). У беременных с недостаточностью фолатов был выше риск рождения детей с НМТ (ОШ 3,0, 95% ДИ 1,3–7,7). Взаимосвязи между уровнем фолатов в эритроцитах и риском развития преэклампсии не обнаружено. Дополнительный прием фолиевой кислоты коррелировал с большей продолжительностью беременности (на 4,5 дня) и более высокой массой тела детей при рождении (в среднем на 179 г, 5,5%-ное увеличение массы тела при рождении, $p = 0,003$). Низкий уровень фолатов в эритроцитах чаще встречался у курящих женщин ($p < 0,001$).

Выводы. Обнаружена корреляция между концентрацией фолатов в эритроцитах беременной и такими осложнениями беременности, как НМТ и преждевременные роды. Взаимосвязь между концентрацией фолатов в эритроцитах и преэклампсией не установлена.

Ключевые слова: фолиевая кислота, беременность, преэклампсия, преждевременные роды, фолаты в эритроцитах, низкая масса тела плода для данного гестационного возраста

Введение

Фолат – это общее обозначение, используемое для витамина В₉. Это относится и к эндогенным, и к синтетическим (фолиевая кислота) формам витамина [1]. Фолаты являются субстратом для реакций переноса моноуглеродных групп при синтезе нуклеиновых и аминокислот. Во время беременности потребность в фолатах ввиду быстрого роста плода повышается, поэтому женщина во время беременности должна быть обеспечена достаточным количеством данного витамина. Показано, что недостаточное употребление фолатов во время беременности сопровождается увеличением риска возникновения осложнений [1–3]. В свою очередь профилактика дефицита фолатов у беременной позволяет обеспечить плод фолатами, необходимыми для роста и развития [4, 5].

У людей поступление фолатов полностью зависит от продуктов питания или пищевых добавок. В Австралии, как и во многих других странах, рекомендуется дополнительный прием фолиевой кислоты за месяц до зачатия и на протяжении первого триместра беременности [6].

Хорошо известно, что недостаток фолатов на ранних этапах беременности может привести к врожденным порокам развития – де-

* Оригинал опубликован в J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2012. Vol. 25. № 8. P. 1423–1427.



фектам развития нервной трубки и увеличению поражений ДНК [7]. Однако взаимосвязь концентрации фолатов в крови у беременной и поздних осложнений беременности окончательно не ясна. С недостатком фолатов связывают такие типичные поздние осложнения беременности, как преэклампсия, низкая масса тела (НМТ) плода для данного гестационного возраста и преждевременные роды [1, 8–10]. Однако в нескольких исследованиях эти данные подтвердить не удалось [11, 12]. Кроме того, рандомизированные контролируемые исследования дополнительного приема фолиевой кислоты для предотвращения осложнений беременности не продемонстрировали статистически значимых эффектов [13]. Известно, что риск неблагоприятных исходов беременности повышен у малообеспеченных, социально и экономически незащищенных женщин [14]. Исследования здоровья населения Южной Австралии показали, что наибольшая часть детей с НМТ рождена в северных пригородах Аделаиды [15]. Люди, проживающие в этом регионе, в целом имеют более низкий социально-экономический статус по сравнению со средним уровнем по государству [16]. Кроме того, в северных пригородах высока частота людей с ожирением и злоупотребляющих табакокурением. В больнице Лайелла МакЭвина, в которой наблюдаются беременные из северных и северо-западных пригородов Аделаиды, учитывая возможную недостаточность поступления питательных веществ, в качестве рутинных пренатальных анализов были введены измерения фолатов в эритроцитах. Как правило, определяют уровень фолатов в сыворотке, однако уровень фолатов в сыворотке показывает в основном недавнее поступление фолатов с пищей [17]. Более точным и долговременным показателем фолатного статуса, который отражает уровень накопленных фолатов в печени, считается концентрация фолатов в эритроцитах [18].

Нами проведено ретроспективное исследование сходных случаев для установления связи низкого содержания фолатов в эритроцитах беременной, измеренного на 10–12-й неделе гестации, с неблагоприятными исходами беременности у малообеспеченных, социально и экономически незащищенных женщин.

Материал и методы исследования

Дизайн исследования

Для анализа были отобраны только первородящие женщины. Из записей акта о рождении ребенка больницы были получены номера историй родов. Были собраны данные о концентрации фолатов в эритроцитах, демографические данные и необходимые данные об исходе беременности. Проанализированы неонатальные измерения, включая массу тела при рождении, окружность головы и длину ребенка. Женщины, которые не прошли анализ на уровень фолатов в эритроцитах при регистрации, и повторнородящие женщины были исключены из исследования.

Классификация исходов беременности

Преэклампсию и гипертензию беременных определяли в соответствии с критериями Австралийского общества по изучению гипертензии беременных [19]. Гипертензия беременных – это гипертензия, появляющаяся во время беременности после 20-й недели гестации при отсутствии каких-либо других признаков генерализованного поражения. Диагноз «гипертензия беременных» устанавливается при регистрации систолического давления ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического давления ≥ 90 мм рт. ст. при двух измерениях с разницей ≥ 6 часов.

Преэклампсия – это гипертензия беременных и наличие одного или нескольких признаков: протеинурии ≥ 300 мг/24 ч или соотношения разовая порция мочи/креатинин ≥ 30 мг/ммоль, почечной

недостаточности, заболеваний печени, неврологических симптомов (головной боли, нарушения зрения, персистирующей гиперрефлексии и HELLP-синдрома (гемолиза, увеличения активности ферментов печени, уменьшения числа тромбоцитов)) или гематологических нарушений (тромбоцитопении).

НМТ регистрировали при снижении массы при рождении < 10 индивидуального центиля. Индивидуальные центили использованы для корректировки массы тела новорожденного относительно роста и массы тела матери, количества родов в анамнезе, этнической группы, пола плода и внутриутробного возраста плода. Использована таблица центилей GROW v.6.4 (AUS) (www.gestation.net), во всех случаях наблюдалась нормотензивная НМТ.

Преждевременные роды классифицировали как роды до 37-й недели гестации, включая и спонтанные, и ятрогенные преждевременные роды, однако большинство случаев были признаны спонтанными ввиду отсутствия перекрытия между группами исходов беременности (преэклампсия, НМТ или преждевременные роды).

Количественное определение фолатов в эритроцитах

Количественное определение концентрации фолатов в эритроцитах проведено государственной патологической лабораторией (SA Pathology, Аделаида) с использованием рутинного метода количественного определения (ARCHITECT® folate assay, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) и выражалось в нмоль/л. Значение фолатов в эритроцитах < 220 нмоль/л указывалось как дефицит. Референсные значения находились в пределах от 220 до 1300 нмоль/л.

Статистика

Для исследования корреляции между содержанием фолатов в эритроцитах и непрерывными

акушерство

переменными использован двусторонний корреляционный анализ Пирсона. Был проведен однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для исследования различий между случаями и контролем по демографическим данным пациентов, получавшим и не получавшим фолаты дополнительно. Для исследования различий между дискретными переменными применялся анализ методом хи-квадрат. Для сравнения вероятностей исходов беременности с концентрацией фолатов в эритроцитах беременной использована логистическая регрессия с поправками на возможные искажающие факторы, включая индекс массы тела (ИМТ), возраст беременной и курение. Результаты признавались значимыми при $p < 0,05$, данные представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего, если не указано другое.

Результаты исследования

Получены данные для 400 женщин, удовлетворяющих усло-

виям исследования. Среди них 65 (16,3%) ранее имели минимум один самопроизвольный аборт и 50 (12,5%) – минимум одно прерывание беременности в анамнезе. Все абортывы были сделаны по социальным причинам на сроке < 20 недель гестации. У восьми (2,0%) женщин беременность наступила после применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Демографические данные и клинические характеристики

Средний возраст когорты составил 25 лет (диапазон 16–42 года). У 17 (4,3%) женщин наблюдался дефицит массы тела (ИМТ $< 18,5$), 178 (44,5%) женщин имели нормальную массу тела (ИМТ 18,5–25), у 108 (27%) женщин отмечалась избыточная масса тела (ИМТ 25,1–30) и у 87 (24,3%) – ожирение (ИМТ > 30), среди которых 11,3% имели явное ожирение (ИМТ > 35). Получается, что в исследование было включе-

но 51,3% женщин с избыточной массой тела или ожирением. В общей когорте 25,5% женщин курили на момент первого пренатального визита (10–12 недель гестации) (табл. 1).

Исходы беременности

283 (70,8%) женщины были отнесены к контрольной группе, поскольку у них не было осложнений беременности, дети были рождены на сроке ≥ 37 недель гестации и индивидуальные центили массы тела составили > 10 . У 35 (8,8%) женщин родились дети с нормотензивной НМТ, индивидуальные центили массы тела < 10 , у 22 (5,5%) женщин развилась преэклампсия, 18 (4,5%) женщин родили недоношенных детей и у 20 (5,0%) развилась гипертензия беременных. Остальные случаи были отнесены к группе «другие неблагоприятные» исходы беременности, среди которых отмечены диабет беременных, отслойка плаценты, приросшая плацента и предродовое кровотечение (табл. 2).

Таблица 1. Клинические характеристики беременных на 10–12-й неделе гестации и детей при рождении

Параметр	Контроль	Преэклампсия	НМТ	Преждевременные роды	Гипертензия беременных	Другое*	Значение p
<i>Характеристики матерей на 10–12-й неделе гестации</i>							
Количество женщин, n (%)	283 (70,8)	22 (5,5)	35 (8,8)	18 (4,5)	20 (5,0)	22 (5,5)	
Возраст, лет	24,4 \pm 0,3	25,1 \pm 1,1	25,4 \pm 1,0	25,2 \pm 1,2	25,3 \pm 0,9	27,4 \pm 1,2	0,276
Индекс массы тела	25,9 \pm 0,4	27,9 \pm 1,3	28,6 \pm 1,2	27,3 \pm 1,6	29,3 \pm 1,7	28,4 \pm 2,0	0,025
Фолаты в эритроцитах, нмоль/л	623,4 \pm 17,9	658,3 \pm 59,1	488,1 \pm 53,0	616,3 \pm 86,0	702,9 \pm 78,4	601,1 \pm 85,8	0,077
Беременность	1,3 \pm 0,04	1,4 \pm 0,17	1,4 \pm 0,11	1,5 \pm 0,17	1,3 \pm 0,16	1,4 \pm 0,16	0,917
Прием фолиевой кислоты, n (%)	225 (79,5)	16 (72,7)	25 (71,4)	12 (66,7)	17 (85,0)	10 (62,5)	0,350
Курение, n (%)	66 (23,3)	3 (13,6)	20 (57,1)	5 (27,8)	3 (15,0)	5 (31,3)	0,001
<i>Характеристики детей при рождении</i>							
Масса тела, г	3548 \pm 21	3033 \pm 160	2673 \pm 52	2663 \pm 67	3451 \pm 96	3257 \pm 88	$< 0,001$
Центили массы тела**	52,7 \pm 1,4	43,2 \pm 7,2	4,1 \pm 0,5	54,4 \pm 6,9	46,3 \pm 6,0	44,9 \pm 6,8	$< 0,001$
Гестационный возраст, дни	280,6 \pm 0,5	264,4 \pm 3,2	279,9 \pm 1,5	247,3 \pm 1,8	276,9 \pm 1,7	273,0 \pm 2,4	$< 0,001$
Масса плаценты, г	606 \pm 14	624 \pm 65	512 \pm 22	428 \pm 51	516 \pm 85	588 \pm 44	0,011
Длина, см	50,4 \pm 0,1	48,6 \pm 0,7	47,0 \pm 0,4	46,3 \pm 0,4	49,5 \pm 0,5	49,0 \pm 0,6	$< 0,001$
Окружность головы, см	35,0 \pm 0,1	33,9 \pm 0,5	33,6 \pm 0,5	32,4 \pm 0,3	34,0 \pm 0,6	34,3 \pm 0,4	$< 0,001$

* Диабет беременных, отслойка плаценты, приросшая плацента и предродовое кровотечение.

** Центили массы тела приведены относительно роста и веса беременной, этнической принадлежности, пола и гестационного возраста новорожденного.



Таблица 2. Уровень фолатов в эритроцитах и исход беременности

Уровень фолатов в эритроцитах	Всего пациенток	Контроль, n (%)	Преэклампсия, n (%)	ОШ (95% ДИ)*	НМТ, n (%)	ОШ (95% ДИ)*	Преждевременные роды, n (%)	ОШ (95% ДИ)*
Норма (401–800 нмоль/л)	178	140 (79,1)	11 (6,2)	Норма	12 (6,8)	Норма	5 (2,9)	Норма
Дефицит (0–220 нмоль/л)	25	13 (52,0)	1 (4,0)	1,2 (0,1–11,3)	6 (24,0)	6,3 (1,8–25,5)	3 (12,0)	5,9 (1,3–27,2)
Недостаточность (221–400 нмоль/л)	92	61 (66,3)	4 (4,3)	0,9 (0,3–3,2)	13 (14,1)	3,2 (1,2–8,4)	2 (2,2)	1,3 (0,4–4,2)
Высокий (801–1300 нмоль/л)	103	73 (70,2)	6 (5,7)	1,2 (0,4–3,5)	4 (3,9)	0,5 (0,2–2,4)	8 (7,8)	2,0 (0,7–6,0)

* ОШ рассчитан с помощью логарифмической регрессии с поправкой на индекс массы тела, курение и возраст беременной.

Фолаты в эритроцитах, характеристики беременной и новорожденного, исход беременности

Средняя концентрация фолатов в эритроцитах в общей когорте на 10–12-й неделе гестации составила $619,0 \pm 15,6$ нмоль/л. Концентрация фолатов в эритроцитах беременных, у которых родились дети с НМТ, была на 22% ниже по сравнению с контрольной группой ($p = 0,013$), но значимого отличия от других неблагоприятных исходов беременности не наблюдалось (табл. 1). Как и ожидалось, масса тела, гестационный возраст, длина тела и окружность головы детей при рождении существенно различались между контрольной группой и группой с неблагоприятными исходами беременности. Концентрация фолатов в эритроцитах положительно коррелировала с возрастом беременных ($r = 0,231$, $p < 0,001$) и количеством беременностей ($r = 0,129$, $p = 0,010$).

Концентрация фолатов в эритроцитах отрицательно коррелировала с количеством выкуренных сигарет ($r = -0,256$, $p = 0,002$). Средняя концентрация фолатов в эритроцитах у 298 некурящих женщин составила 657,3 нмоль/л по сравнению с 507,3 нмоль/л у 102 курящих женщин ($p < 0,001$) на раннем сроке беременности.

Категории фолатов в эритроцитах и исход беременности

Данные о содержании фолатов в эритроцитах были проанализированы с использованием определенных категорий, отражающих дефицитную, недостаточную, нормальную и высокую концентрацию фолатов в эритроцитах. Оказалось, что у 38,1% женщин с уровнем фолатов ниже нормы (дефицит и недостаточность) родились дети с НМТ. Дефицит фолатов также был связан с преждевременными родами (табл. 2). Более того, 48% женщин с дефицитом фолатов страдали от некоторых осложнений беременности.

Значимой взаимосвязи между содержанием фолатов в эритроцитах беременной с преэклампсией, гипертензией беременных и какими-либо другими неблагоприятными исходами беременности не установлено.

При дефиците фолатов (< 220 нмоль/л) зарегистрирована более низкая масса тела новорожденных (на 314 г), более низкий индивидуальный центиль и меньшая продолжительность беременности (на 3,5 дня), чем при нормальной концентрации фолатов в эритроцитах (табл. 3). Концентрация фолатов в эритроцитах беременной выше 800 нмоль/л (выше верхнего предела нормы для фолатов в эритроцитах) не связана с различиями гестационного возраста и массы тела детей при рождении.

Дополнительный прием фолиевой кислоты

Женщины, принимавшие дополнительно фолиевую кислоту, были старше и менее склонны к куре-

Таблица 3. Категории значений фолатов в эритроцитах и данные новорожденных

Уровень фолатов в эритроцитах	Масса тела, г	Масса тела, центили*	Гестационный возраст, дни	Масса плаценты, г
Норма (401–800 нмоль/л)	3448 ± 47	$52,6 \pm 2,7$	$277,1 \pm 1,0$	$610,6 \pm 17,2$
Дефицит (0–220 нмоль/л)	3134 ± 111	$38,8 \pm 6,5$	$274,3 \pm 2,7$	$597,8 \pm 30,9$
Недостаточность (221–400 нмоль/л)	3359 ± 56	$43,9 \pm 3,1$	$277,7 \pm 1,1$	$556,4 \pm 29,5$
Высокий (801–1300 нмоль/л)	3384 ± 35	$46,9 \pm 1,9$	$277,6 \pm 0,9$	$589,6 \pm 20,0$
ANOVA, p	0,044	0,059	0,558	0,447

* Центили для массы тела при рождении скорректированы относительно роста, веса, этнической принадлежности и количества родов в анамнезе беременной, а также пола и гестационного возраста новорожденного.

Таблица 4. Дополнительный прием фолатов и характеристики беременных и новорожденных

Характеристики	Без дополнительного приема фолатов	С дополнительным приемом фолатов	Значение p
Количество пациенток, n (%)	90 (22,5)	310 (77,5)	
Возраст беременной, лет	22,7 ± 0,5	25,3 ± 0,3	< 0,001
Индекс массы тела	26,3 ± 0,8	26,6 ± 0,6	0,739
Фолаты в эритроцитах, нмоль/л	473,6 ± 30,3	661,2 ± 17,4	< 0,001
Курящие, n (%)	37 (41,1)	65 (21,0)	0,001
Гестационный возраст, дни	273,9 ± 1,3	278,4 ± 0,6	0,001
Масса тела при рождении, г	3237 ± 52	3416 ± 28	0,003
Центили для массы тела при рождении*	45,6 ± 3,1	47,3 ± 1,5	0,615
Масса плаценты**	565,7 ± 34,1	592,0 ± 12,8	0,389
Исход беременности:			
■ контроль, n (%)	58 (22,5)	225 (79,5)	
■ преэклампсия, n (%)	6 (27,3)	16 (72,7)	0,304
■ НМТ, n (%)	10 (28,6)	25 (71,4)	0,186
■ преждевременные роды, n (%)	10 (38,5)	16 (61,5)	0,051

* Центили для массы тела при рождении скорректированы относительно роста, веса, этнической принадлежности и количества родов в анамнезе беременной, а также пола и гестационного возраста новорожденного.

** 43 женщины, не получавшие дополнительно фолаты, и 167 женщин, получавших дополнительно фолаты.

нию. Большинство женщин получали мультивитаминные комплексы для беременных, содержащие 800 мкг фолиевой кислоты, или фолиевую кислоту в дозировке 500 мкг. Дополнительный прием фолиевой кислоты коррелировал с большей массой тела новорожденных, большим гестационным возрастом и индивидуальным центилем для массы тела (табл. 4). Дополнительный прием фолиевой кислоты не влиял на исход беременности.

Обсуждение результатов исследования

У женщин, родивших детей с НМТ, на 10–12-й неделе беременности наблюдались более низкие значения фолатов в эритроцитах по сравнению с женщинами с нормальными исходами беременности. Кроме того, женщины с содержанием фолатов ниже нормы (дефицит или недостаток) в первом триместре беременности находились в группе повышенного риска негативных исходов беременности, в частности НМТ и преждевременных родов. У женщин, дополнительно получавших

фолиевую кислоту на раннем сроке беременности, наблюдалась более высокая концентрация циркулирующих фолатов в крови, дольше протекала беременность, а дети рождались с большей массой тела.

Не обнаружена взаимосвязь между содержанием фолатов в эритроцитах или, как в предыдущих исследованиях, дополнительным приемом фолиевой кислоты и снижением риска преэклампсии [9, 20]. Отсутствие корреляции в этой конкретной когорте можно объяснить избыточной массой тела у женщин с преэклампсией (табл. 1). Предыдущее исследование продемонстрировало, что прием витаминов для беременных, содержащих фолиевую кислоту, существенно снижает частоту преэклампсии, но это наблюдалось только у худых женщин [9]. Однако неизвестно, почему указанный эффект избирательно проявляется в случае преэклампсии, а не НМТ или преждевременных родов.

В Австралии в 2007 г. частота беременностей, вызывающих гипертензивные нарушения (вклю-

чая преэклампсию и гипертензию беременных), составила 5% [21]. Неудивительно, что доля неблагоприятных исходов беременности, включая беременность, вызывающую гипертензивные нарушения, была выше (10,5%) в данной малообеспеченной когорте. Женщины из этой когорты были в среднем на четыре года моложе на момент родов по сравнению со средним возрастом (29 лет) первородящих женщин в Австралии [21, 22]. Более 50% женщин имели избыточную массу тела или ожирение и 25,5% женщин курили на момент первого пренатального визита, что выше, чем показатели национальной статистики (16%) [21].

В настоящем исследовании содержание фолатов в эритроцитах беременной на 10–12-й неделе гестации было на 30% (150 нмоль/л) выше у женщин, которые не курили. Более низкое содержание фолатов в эритроцитах у курящих женщин может быть вызвано меньшей склонностью к дополнительному приему фолиевой кислоты и возможно худшим питанием. Вероятно, снижение



концентрации фолатов в эритроцитах вызвано влиянием табака на метаболизм фолатов, поскольку известно, что курение нарушает метаболизм фолатов и модифицирует способность клеток хранить и утилизировать данный витамин [23, 24]. Очевидно, что курящим женщинам требуется употреблять больше фолатов для коррекции воздействия табака. 52,5% женщин, у которых родились дети с НМТ, курили на момент первого пренатального визита. В течение некоторого времени считалось, что прекращение курения до беременности снижает риск рождения детей с НМТ, но в последнее время доказано: частота НМТ и спонтанных преждевременных родов одинакова у прекративших курение к 15-й неделе гестации и у некурящих женщин [25].

В исследовании показана тенденция к улучшению родовых показателей с увеличением содержания фолатов в эритроцитах в пределах оговоренного диапазона. Исследование предполагало точку насыщения фолатами и возможность поздних неблагоприятных воздействий на здоровье высоких концентраций фолатов [26]. Однако в данном пилотном исследовании увеличение числа неблагоприятных исходов беременности у женщин с высоким уровнем фолатов не наблюдалось. Кроме того, было установлено, что содержание фолатов в эритроцитах положи-

тельно коррелирует с возрастом беременной и количеством беременностей в анамнезе. Вероятно, это связано с лучшим соблюдением правил питания, поскольку средний возраст женщин, не получавших дополнительно фолиевую кислоту, составил 22,7 лет, а получавших фолиевую кислоту – 25,5 лет.

Основным недостатком настоящего исследования является размер выборки, особенно при анализе содержания фолатов в эритроцитах по категориям. Группы женщин с дефицитом и недостатком фолатов состояли из 25 и 92 женщин соответственно, следовательно, результаты необходимо интерпретировать с осторожностью. Кроме того, не у всех женщин была определена масса плаценты. Нам известны ограничения ретроспективных исследований, тем не менее доступ к медицинским записям позволил собрать необходимую информацию для проверки нашей гипотезы с минимальными потерями данных.

Главным достоинством данного исследования является раннее определение концентрации фолатов в эритроцитах, наиболее точное измерение фолатов и классификация НМТ. Во многих исследованиях при установлении НМТ опираются на показатель массы тела < 10 центилей, однако в эту группу могут попасть полностью здоровые генетически маленькие дети и не войти более крупные дети, не реализовавшие

способность к росту в полной мере [27]. Для установления НМТ нами использовались индивидуальные центили, характерные для Австралии, с учетом роста, веса, этнической принадлежности беременной, количества родов в анамнезе, пола ребенка, что позволяет улучшить прогноз пренатальных осложнений и более четко классифицировать НМТ [27, 28].

Выводы

В настоящем исследовании показано: у женщин, родивших детей с НМТ, был выявлен более низкий уровень фолатов в эритроцитах на 10–12-й неделе гестации. Кроме того, женщины с низким уровнем фолатов в эритроцитах в ходе первого триместра беременности входили в группу более высокого риска преждевременных родов. Связь между концентрацией фолатов в эритроцитах и преэклампсией не обнаружена. С точки зрения перспективы применения данных проведенного исследования внедрение рутинного анализа на уровень фолатов в эритроцитах на ранних пренатальных визитах позволяет выявить женщин, имеющих риск осложнения беременности, им может быть рекомендовано изменение диеты и дополнительный прием фолатов. ❀

Заявление о наличии конфликта интересов: У авторов нет конфликта интересов.

Литература

1. Scholl T.O., Johnson W.G. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71. № 5. Suppl. P. 1295–1303.
2. Hall J., Solehdin F. Folic acid for the prevention of congenital anomalies // *Eur. J. Pediatr.* 1998. Vol. 157. № 6. P. 445–450.
3. Furness D.L., Fenech M.F., Khong Y.T. et al. One-carbon metabolism enzyme polymorphisms and uteroplacental insufficiency // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 199. № 3. P. 276.e1–276.e8.
4. Bailey L.B. New standard for dietary folate intake in pregnant women // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71. № 5. Suppl. P. 1304S–1307S.
5. Goh Y.I., Bollano E., Einarson T.R. et al. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2006. Vol. 28. № 8. P. 680–689.
6. Nutrient reference values for Australia and New Zealand. NHMRC, 2005 // www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/n36.pdf.
7. Furness D.L., Dekker G.A., Roberts C.T. DNA damage and health in pregnancy // *J. Reprod. Immunol.* 2011. Vol. 89. № 2. P. 153–162.
8. 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.
9. Bodnar L.M., Tang G., Ness R.B. et al. Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia // *Am. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 164. № 5. P. 470–477.

акушерство

10. Leeda M., Riyazi N., de Vries J.I. et al. Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 179. № 1. P. 135–139.
11. Gomes T.S., Lindner U., Tennekoon K.H. et al. Homocysteine in small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age preterm neonates from mothers receiving folic acid supplementation // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010. Vol. 48. № 8. P. 1157–1161.
12. Ray J.G., Laskin C.A. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review // *Placenta.* 1999. Vol. 20. № 7. P. 519–529.
13. Chiaffarino F., Ascone G.B., Bortolus R. et al. Effects of folic acid supplementation on pregnancy outcomes: a review of randomized clinical trials // *Minerva Ginecol.* 2010. Vol. 62. № 4. P. 293–301.
14. McCowan L., Horgan R.P. Risk factors for small for gestational age infants // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2009. Vol. 23. № 6. P. 779–793.
15. Tennant S., Hetzel D., Glover J. A social health atlas of young South Australians. Adelaide: University of Adelaide, 2003.
16. Glover J., Hetzel D., Glover L. et al. A social health atlas of South Australia. Adelaide: University of Adelaide, 2006.
17. Krishnaswamy K., Madhavan Nair K. Importance of folate in human nutrition // *Br. J. Nutr.* 2001. Vol. 85. Suppl. 2. P. 115–124.
18. Wheeler S. Assessment and interpretation of micronutrient status during pregnancy // *Proc. Nutr. Soc.* 2008. Vol. 67. № 4. P. 437–450.
19. Brown M.A., Hague W.M., Higgins J. et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2000. Vol. 40. № 2. P. 139–155.
20. Wen S.W., Chen X.K., Rodger M. et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 198. № 1. P. 45.e1–45.e7.
21. Australia's mothers and babies 2007. Sydney: AIHW National Perinatal Statistics Unit, 2009 // www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=6442458977.
22. Pregnancy outcome in South Australia 2008. Adelaide: Pregnancy Outcome Unit, SA Health, Government of South Australia, 2009.
23. McDonald S.D., Perkins S.L., Jodouin C.A. et al. Folate levels in pregnant women who smoke: an important gene/environment interaction // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 187. № 3. P. 620–625.
24. Relton C.L., Pearce M.S., Parker L. The influence of erythrocyte folate and serum vitamin B12 status on birth weight // *Br. J. Nutr.* 2005. Vol. 93. № 5. P. 593–599.
25. McCowan L.M., Dekker G.A., Chan E. et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study // *BMJ.* 2009. Vol. 338. P. b1081.
26. Lucock M., Yates Z. Folic acid – vitamin and panacea or genetic time bomb? // *Nat. Rev. Genet.* 2005. Vol. 6. № 3. P. 235–240.
27. McCowan L.M., Harding J.E., Stewart A.W. Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity // *BJOG.* 2005. Vol. 112. № 8. P. 1026–1033.
28. Mongelli M., Figueras F., Francis A. et al. A customized birthweight centile calculator developed for an Australian population // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2007. Vol. 47. № 2. P. 128–131.

Maternal Red Blood Cell Folate Concentration at 10–12 Weeks Gestation and Pregnancy Outcome

D.L. Furness¹, N. Yasin², G.A. Dekker^{1,2}, S.D. Thompson¹, C.T. Roberts¹

¹ Research Centre for Reproductive Health, The Robinson Institute, The University of Adelaide, Adelaide, Australia

² The University of Adelaide, Lyell McEwin Hospital, Elizabeth Vale, Australia

Contact person: Denise Furness, denis.furness@adelaide.edu.au

Objective. To determine if maternal circulating red blood cell (RBC) folate concentration in early pregnancy is associated with late gestation pregnancy complications including small for gestational age (SGA) infants, preeclampsia and preterm birth (PTB) in a socioeconomically disadvantaged population.

Method. This was a retrospective case control study, conducted at Lyell McEwin Health Service, South Australia, including 400 primiparous women. RBC folate and demographic data were collected at 10–12 weeks gestation. Pregnancy outcome data were obtained from patient case notes.

Results. Patients who were folate deficient were more likely to develop pregnancy complications, specifically SGA (OR 6.9, 95% CI 2–24.3) and PTB (OR 5.4, 95% CI 1.4–21.2). Those who were folate insufficient were also at increased risk of SGA (OR 3.0, 95% CI 1.3–7.7). No association between folate and preeclampsia was found. Women who were supplementing with folic acid delivered infants who were 179 g heavier (5.5% increased birth weight, $p = 0.003$) and 4.5 days later, compared to those who did not supplement. Furthermore, low RBC folate was associated with cigarette smoking ($p < 0.001$).

Conclusions. Maternal RBC folate concentration in early pregnancy is associated with SGA and PTB, but not with preeclampsia.

Key words: folic acid, pregnancy, preeclampsia, preterm birth, red blood cell folate, small for gestational age