

<sup>1</sup> Ивановская государственная медицинская академия

<sup>2</sup> Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов ЮНЕСКО

<sup>3</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова

# Роль витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой в профилактике врожденных пороков сердца и дефектов нервной трубки

О.А. Громова<sup>1, 2</sup>, В.Н. Серов<sup>3</sup>, И.Ю. Торшин<sup>2</sup>, Н.В. Керимкулова<sup>1, 2</sup>,  
О.А. Лиманова<sup>1, 2</sup>

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

*Дефицит витаминов ассоциирован с риском врожденных пороков развития, прежде всего врожденных пороков сердца (ВПС) и дефектов нервной трубки (ДНТ). Результаты крупномасштабных интервенционных исследований показывают, что витаминно-минеральный комплекс (ВМК) с фолиевой кислотой при использовании в период прекоцепции и ранние сроки беременности позволяет профилактировать около 90% случаев ДНТ, а также значительную часть (около 50%) ВПС. Рассмотрены преимущества и недостатки трех основных способов практического применения фолиевой кислоты/поливитаминов: с пищей, в составе ВМК и с помощью фортификации муки.*

**Ключевые слова:** врожденные пороки сердца, дефекты нервной трубки, витаминно-минеральный комплекс, фолиевая кислота, Элевит Пронаталь

## Врожденные пороки развития

Врожденные пороки развития (ВПР), или врожденные аномалии, включают все морфологические, функциональные и биохимические/молекулярные нарушения, которые развиваются от момента зачатия до рождения и присутствуют при рождении (независимо от того, были они своевременно обнаружены у конкретного пациента или нет) [1]. Можно выделить следующие разновидности ВПР:

- генетическая болезнь с ранней манифестацией (например, мукосцидоз);
- врожденные аномалии или пороки развития определенных систем органов либо всего тела;
- врожденные опухоли (в частности, тератомы);

- идиопатическая задержка внутриутробного развития;
- ВПР вследствие инфекционных заболеваний плода (например, варицеллез плода);
- иммунологические заболевания (резус-несовместимость матери и плода и др.);
- умственная отсталость;
- поведенческие отклонения;
- функциональные дефекты органов чувств (слепота, глухота и т.д.).

Врожденные пороки сердца (ВПС) и дефекты нервной трубки (ДНТ) являются наиболее распространенными врожденными пороками. В силу их очень раннего возникновения (период пренатального развития) каких-либо очевидных шансов на полное выздоровление пациента нет. Следовательно, эффективная

профилактика – единственно возможный подход к решению данной проблемы. Накопленный к настоящему времени клинический опыт указывает на определенный прорыв в профилактике этих ВПР с использованием специальных витаминно-минеральных комплексов (ВМК) с фолиевой кислотой (ФК) в период прекоцепции и ранние сроки беременности [1, 2].

## Об истории исследований взаимосвязи между ВПР и дефицитом витаминов

Экспериментальные исследования влияния конкретных витаминов на репродуктивную функцию проводились с начала XX века. Например, продемонстрировано влияние витамина А, витаминов группы В, витамина С на фертильность и состояние плаценты [3].

Более конкретные данные о негативном влиянии дефицита витаминов на репродукцию, в частности на формирование пороков развития, были получены к началу 1930-х гг. Так, в 1932 г. F. Hale установил, что диета с дефицитом витамина А у свиноматок в ранние сроки беременности приводила к рождению потомства без глазных яблок, с расщелинами неба, ВПР ушей, неправильным расположением почек и дефектами конечностей [4].

К 1950 г. был накоплен солидный массив экспериментальных и клинических данных, свидетельствовавших об устойчивой взаимосвязи

зи между дефицитом витаминов и ВПР. Диеты, искусственно обедненные по определенным витаминам, стали важным подходом к экспериментальным исследованиям ВПР и ассоциированных с ними гиповитаминозов [5]. М.М. Nelson [6] ввел понятие антиметаболитов (антагонистов витаминов). Это группа химических веществ или лекарственных препаратов, негативно воздействующих на обмен витаминов, в том числе вызывающих гипо- и авитаминоз. Антагонисты витаминов стали активно использоваться для создания моделей по выращиванию потомства на фоне гиповитаминоза, для оценки его влияния на потомство при проведении долгосрочных нутриционных экспериментов *in vivo*, а также для быстрого тестирования химических свойств веществ на клеточных культурах *in vitro*.

В ходе указанных исследований были изучены, в частности, антиметаболиты фолатов. Исторический акцент на исследования именно антагонистов фолатов обусловлен несколькими причинами.

Во-первых, достаточно рано в условиях эксперимента было выявлено, что антагонисты фолатов крайне тератогенны и приводят к образованию множественных ВПР, в частности ДНТ и расщелин губы и неба. Позднее тератогенный эффект антифолиевых препаратов (например, аминоптерина, триметоприма) был установлен в клинических исследованиях [7, 8].

Во-вторых, уже в 1964 г. стали появляться исследования, четко указывавшие на более высокий уровень врожденных аномалий (3,0%) у младенцев, рожденных от матерей с дефицитом фолатов во время беременности, по сравнению с контрольной группой (1,6%) [9–10]. Влияние дефицита других витаминов на формирование ВПР было зарегистрировано к середине 1970-х гг. [11].

### Дефекты нервной трубки

ДНТ достаточно частая и одна из трагических форм ВПР. Как известно, головной и спинной мозг развиваются из нервной трубки, которая формируется по-

средством свертывания нервной пластинки на 15-е сутки после зачатия. Срастание нервной пластинки в нервную трубку происходит в черепном и каудальном направлениях и, как правило, завершается на 21–26-е сутки после зачатия в области будущего черепа и на 23–28-е сутки в каудальной части.

Именно эти временные интервалы соответствуют критическим периодам формирования тяжелых ВПР в черепном и каудальном направлениях – анэнцефалии и расщепления позвоночника (*spina bifida*) [12, 13]. Анэнцефалия представляет собой фактическое отсутствие переднего мозга и свода черепа. Клиническая манифестация расщелины позвоночника – дефект средней линии позвоночника, который обычно затрагивает задние дуги позвонков.

Помимо этих эмбриологических данных необходимо учитывать, что в клинической практике так называемый гестационный возраст рассчитывается от первого дня последнего менструального периода. Поэтому для более реалистичной оценки гестационного возраста к постконцептуальному возрасту необходимо прибавить 14 суток. Таким образом, критический период анэнцефалии приходится на промежуток между 35-м и 40-м днем гестации (21-й *postconception* день + 14 = 35 и 26-й *postconception* день + 14 = 40), а для расщелины позвоночника – между 37-м и 42-м гестационным днем [12].

Если анэнцефалия полностью несовместима с жизнью, то при расщелинах позвоночника выживание возможно, хотя и сопровождается тяжелым состоянием новорожденного. Известны четыре проявления расщелины позвоночника:

- 1) *aperta*, с открытой (непокрытой) частью спинного мозга;
- 2) *bifida*, кистозная форма с грыжевым выпячиванием содержимого спинного мозга, то есть менингоцеле или миеломенингоцеле, покрытая тонкой мембраной;
- 3) закрытая расщелина позвоночника с менингоцеле или миеломенингоцеле, покрытая нормальной или атрофической кожей;

4) дизрафия, наиболее мягкая форма проявления закрытой расщелины позвоночника, при которой более чем один позвонок страдает от расширения спинного мозга и покрыт кожей с телеангиэктазией, гемангиомой, нарушениями пигментации, гипертрихозом, липомами, ямочками, кожными пазухами или дермоидными кистами. Очень часто ДНТ коморбидны с вторичными ВПР, такими как гидроцефалия (в 80% случаев с миеломенингоцеле, обычно развивается в течение первых месяцев после родов), косолапость, вывих бедра, недержание мочи и кала (вследствие возникающего нарушения тазовых функций) [13].

При оценке случаев ДНТ необходимо дифференцировать так называемые изолированные и синдромные случаи [13]. Изолированные ДНТ не связаны с другими ВПР, в то время как синдромные ДНТ обязательно включают другие ВПР (например, ДНТ + заячья губа + полидактилия). Синдромные ДНТ могут быть обусловлены хромосомными aberrациями (например, трисомия 13), генетическими дефектами (в частности, синдромом Меккеля – Грубера с аутосомно-рецессивным наследованием) и тератогенами (вальпроевой кислотой и т.д.). Тем не менее синдромные случаи ДНТ представляют собой незначительную часть всех случаев ДНТ (около 10%). Таким образом, изолированные формы – наиболее характерное проявление ДНТ.

Большинство изолированных случаев ДНТ многофакторного происхождения: полигенная предрасположенность сочетается с множеством факторов среды, которые стимулируют или, наоборот, нивелируют эту генетическую предрасположенность. Иными словами, беременная, даже при генетической предрасположенности плода к ДНТ (например, вариант 677T генетического полиморфизма MTHFR 677C>T), может родить здорового ребенка при соблюдении адекватной диеты (нормализованной по калорийности, углеводам, белкам, жирам, с достаточным потреблением зеленolist-

ных растений, рыбы и дотациями фолатов и других витаминов). Существование полигенной предрасположенности подтверждается, в частности, данными семейного анамнеза: при первой степени родства пациентов с ДНТ риск повторного ДНТ в десять раз выше, чем частота первого появления ДНТ в данной популяции. Одним из важных факторов внешнего воздействия является загрязнение окружающей среды, в том числе экологически неблагоприятные условия труда беременной [14]. Кроме того, имеют значение социально-экономическая зависимость ДНТ (распространенность ДНТ значительно выше среди более бедных слоев населения) и географические различия (в частности, 0,21 случая на 1000 человек в Боготе (столица Колумбии) и 10,5 случая на 1000 человек в Северном Китае). Не менее важным фактором риска являются полигиповитаминозы (сочетанные дефициты многих витаминов) во время зачатия и беременности. Аргументом в пользу значимости этого фактора служит очевидный профилактический эффект от использования ВМК с ФК в период периконцепции [13].

### Краткая история первичной профилактики дефекта нервной трубки

В одном из первых клинических исследований, посвященных профилактике ДНТ, изучали эффективность ВМК с ФК 0,36 мг у женщин, у которых хотя бы одна из предыдущих беременностей закончилась рождением ребенка с ДНТ. По сравнению с группой плацебо выявлено 83–91%-ное снижение риска рождения ребенка с ДНТ [15, 16]. Это исследование не являлось рандомизированным, и его результаты не получили широкого признания. Именно поэтому те же исследователи организовали рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) [17], в котором были представлены четыре группы: первая – ФК (4 мг), вторая – другие витамины, третья – ФК + другие витамины, четвертая – контроль. Показано, что ФК в фармакологической дозе

(4 мг) снижала риск повторения ДНТ на 71% (отношение рисков (ОР) 0,29, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,12–0,71).

Применение ВМК с ФК в период периконцепции было включено в протокол Венгерской службы периконцептуальной поддержки (служба начала функционировать в Венгрии в 1984 г. [18]) в формате РКИ под руководством профессора Э. Цейцеля (А. Czeizel) [1]. Половина участниц исследования получала ВМК (препарат Элевит Пронаталь компании «Байер»), в состав которого входило 12 витаминов, в том числе ФК 0,8 мг, В<sub>12</sub> 4,0 мкг, В<sub>6</sub> 2,6 мг, В<sub>2</sub> 1,8 мг, четыре минерала и три микроэлемента, другая половина – плацебо. Добавки принимались по крайней мере в течение одного месяца до зачатия и в течение двух месяцев после него. В ходе исследования особое внимание уделялось двум вопросам, которые считались крайне актуальными с учетом результатов названных выше исследований по рецидиву ДНТ [11, 15–17].

Во-первых, способен ли прием ВМК с ФК в период периконцепции снизить риск формирования ДНТ, если в анамнезе нет рождения ребенка с ДНТ? Так, у 95% участниц исследования [11, 15–17], вынашивавших плод с ДНТ, в акушерском анамнезе отсутствовало рождение ребенка с ДНТ.

Во-вторых, какая доза ФК наиболее эффективна и безопасна? Фармакологическая доза ФК (4 мг/сут) может иметь определенные отрицательные эффекты (например, стимулировать избыточную пролиферацию тканей, в частности аденоматоз кишечника) [18]. Но эффективны ли более физиологические дозы ФК (1 мг или менее) для профилактики ДНТ и других ВПР?

В ходе исследования была протестирована эффективность ВМК с 0,8 мг ФК. Среди 2391 ребенка, рожденного от участниц, принимавших ВМК, ни у одного не выявлены ДНТ. В то же время шесть случаев ДНТ установлено среди 2471 ребенка, рожденного от участниц из группы плацебо ( $p = 0,01$ ; ОР 0,07; 95% ДИ 0,01–0,13). Таким образом, венгерское РКИ наглядно проиллю-

стрировало, что прием ВМК с ФК 0,8 мг способен предотвратить 93% первичных случаев ДНТ [19].

Исходя из очевидных этических соображений, данное РКИ не могло быть продолжено в более широком масштабе. Для получения большего объема клинических данных об эффективности первичной профилактики ДНТ было инициировано контролируемое когортное исследование (ККИ) [20]. Все участницы в когорте получали ВМК с ФК. В контрольную когорту вошли женщины на 14-й неделе беременности, протекавшей без поддержки витаминами, по данным региональных центров по ведению беременных. Защитный эффект от приема ВМК также был подтвержден в 3056 парах «случай – контроль» (ОР 0,11; 95% ДИ 0,01–0,91). Тем не менее частота встречаемости синдромальных ДНТ не ассоциировалась с приемом ВМК с ФК 0,8 мг ни в РКИ, ни в ККИ [21].

В интервенционном исследовании [22] установлена значительно более низкая эффективность применения только ФК без других витаминов в низкой дозе (0,4 мг/сут) с целью профилактики первого появления ДНТ [22]. В районах с высокой распространенностью ДНТ (6,5 случая на 1000 человек) зафиксировано 79%-ное снижение риска ДНТ, в то время как в районах с низкой встречаемостью ДНТ (0,8 случая на 1000 человек) снижение риска ДНТ при использовании ФК 0,4 мг/сут составило всего 41%. Таким образом, по сравнению с результатами исследования [19] (применение ВМК с ФК 0,8 мг/сут, 93%-ное снижение риска) терапия только ФК, к тому же в низких дозах (0,4 мг/сут), гораздо менее эффективна (41%-ное снижение риска). Данный исторический обзор показывает, что первичная профилактика ДНТ может быть весьма эффективной за счет применения ВМК с ФК в период периконцепции.

### Биологическое значение фолатов в профилактике врожденных пороков развития

Фолаты – собирательный термин, который охватывает все замещен-

ные и незамещенные, окисленные и восстановленные, моно- и полиглутаматные формы птероил-L-глутаминовой кислоты (в том числе синтетическую моноглутаматную форму – ФК). Естественная полиглутаматная форма фолатов была выделена и идентифицирована в 1931 г., затем была синтезирована ФК [23].

Рассмотрим биологическую роль и принципы дозирования фолатов, а также взаимосвязь между фолатным дефицитом и гипергомоцистеинемией и формированием ДНТ и других ВПР.

#### О биологической роли фолатов

Фолаты, играющие важную роль в биосинтезе тимидина и являющиеся ключевым фактором в эпигенетическом метилировании ДНК, регулирующие экспрессию каждого гена в геноме, необходимы для деления и роста клеток. Фолаты нужны и для поддержания реметилирования гомоцистеина в метионин. Очевидно, что названные биологические функции имеют первостепенное значение для нормального развития эмбриона. В связи с этим дефицит фолатов будет стимулировать формирование врожденных пороков, прежде всего ДНТ и ВПС.

Фолаты не могут синтезироваться в организме человека с нуля. Их основными диетарными источниками являются свежие и свежемороженые зеленые овощи, цитрусовые фрукты, печень, хлеб и бобовые. Фолаты поступают в организм частично с пищей, частично за счет использования фолат-содержащих ВМК. При поступлении в организм и диетарные фолаты, и ФК всасываются в верхней части тонкой кишки. Если ФК всасывается непосредственно, то диетарные фолаты сначала трансформируются в моноглутаматную форму цинк-зависимым ферментом фолат-конъюгазой (гамма-глутамилгидролазой, экспрессия которой максимальна в кишечнике). На следующем этапе всасывания моноглутаматные формы фолатов восстанавливаются в мукозном слое кишечника фермента-

ми дигидроредуктаз (к ним присоединяются атомы водорода) сначала в дигидрофолат, затем в тетрагидрофолат (ТГФ). ТГФ преобразуется в 5,10-метилен-ТГФ и в 5-метил-ТГФ (5-МТГФ), после чего поступает в кровь [24]. Кровь доставляет фолаты ко всем тканям и органам. Потребность мозга, легких, миокарда, скелетных мышц и печени в ТГФ и 5-МТГФ несколько выше, чем других тканей. Часть 5-метил-ТГФ сохраняется в депо в печени, а избыток ФК и различных форм ТГФ экскретируется с мочой.

#### О дозе фолатов

В ходе перечисленных выше биотрансформаций происходят естественные потери поступающих в организм фолатов. Поэтому при оценке потребности организма в фолатах следует принимать во внимание указанные механизмы преобразований фолатов, которые отражаются на биодоступности. Биодоступность ФК около 60%. Считается, что биодоступность диетарных фолатов не превышает 50%. Важный момент: биодоступность диетарных фолатов существенно зависит от вида пищи и условий ее приготовления – до 80–90% пищевых фолатов утрачиваются при термообработке круп и овощей [24].

J. McPartlin и соавт. [25] предположили, что суточная доза ФК, оптимальная для профилактики ДНТ в период периконцепции, – 0,6–0,7 мг. В то же время, согласно данным L.E. Daly и соавт. [26], низкий риск рождения ребенка с ДНТ ассоциирован с концентрацией фолатов в эритроцитах не менее 906 нмоль/л. Для достижения такого уровня обеспеченности фолатами необходим прием ФК в дозе 0,4 мг в течение 8–12 недель. Использование ФК в дозе 0,8 мг/сут позволяет достичь необходимого уровня концентрации фолатов в эритроцитах уже через 4,2 ± 3,5 недели [27].

Следовательно, рекомендуемое суточное потребление ФК женщинами детородного возраста – 0,7–0,8 мг [28, 29]. Поскольку биодоступность ФК 60%, 0,7–0,8 мг/сут ФК будет соответствовать потреблению эффективной дозы фолатов 0,4–0,5 мг/сут.

С учетом не более чем 50%-ной биодоступности диетарных фолатов из 0,2–0,3 мг/сут фолатов, поступающих в организм женщины с пищей, усвоится 0,1–0,15 мг/сут.

Итак, при использовании ВМК с ФК 0,8 мг/сут эффективная доза фолатов, усваиваемых организмом женщины, составит всего 0,60–0,65 мг/сут. Это соответствует установленным в России нормам суточного потребления фолатов беременными [30]. Согласно приведенным выше результатам клинических исследований, данная доза ФК позволяет существенно снизить риск ВПР.

#### О гипергомоцистеинемии и формировании дефекта нервной трубки

При переработке в организме белков, поступающих из мяса, рыбы или творога, высвобождается аминокислота метионин, которая впоследствии превращается в гомоцистеин. Гомоцистеин является токсичным метаболитом. Гипергомоцистеинемия, возникающая из-за дефицита фолатов, стимулирует процессы системного воспаления и повышенной склонности к тромбообразованию. Гипергомоцистеинемия может не только негативно влиять на развитие эмбриона и здоровье матери, но и приводить к невынашиванию.

С одной стороны, гомоцистеин метаболизируется за счет транс-сульфурации с образованием цистатионина при участии ферментов цистатионин-синтазы (кофактором которой является пиридоксальфосфат, производное витамина В<sub>6</sub>) и серин-гидроксиметилтрансферазы. С другой стороны, реметилирование гомоцистеина в метионин катализируется метионин-синтазой, кофактором которой является витамин В<sub>12</sub>, а субстратом – 5-метилтетрагидрофолат – донатор метильной группы. Дефицит В<sub>9</sub>, равно как дефицит В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub>, будет способствовать развитию гипергомоцистеинемии и ВПР [31–35].

Среди генетических причин гипергомоцистеинемии наиболее известен вариант Т полиморфизма гена MTHFR, кодирующего

фермент МТГФ-редуктазу [31]. Нуклеотидная замена МТНFR 677C>T приводит к синтезу термолabileйной формы фермента (Ala222Val) со снижением его активности на 40% в случае гетерозиготы (677TC, встречается у 40–45% представителей европеоидной расы) и на 70% – в случае гомозиготы (677TT, встречается у 10–12% лиц европеоидной расы) [31, 32]. Термолabileйный вариант фермента не может эффективно катализировать взаимопревращение 5,10-метилен-ТГФ в 5-МТГФ, который, как уже отмечалось, является донатором метильной группы для метионин-синтазы.

Кофакторами фермента МТГФ-редуктазы являются флавинадениндинуклеотид (производное рибофлавина, витамин В<sub>2</sub>) и никотинамиддинуклеотид (производное ниацина, витамин РР). Поэтому активность данного фермента также будет снижаться при дефиците витаминов В<sub>2</sub> и РР, особенно при наличии у пациента варианта 677T в гетерозиготной и тем более в гомозиготной форме. Сниженная активность МТГФ-редуктазы будет приводить к более низким уровням 5-МТГФ и повышать уровень гомоцистеина в плазме. На фоне дефицита 5-МТГФ снизится синтез S-аденозилметионина (принципиально необходимого для метилирования ДНК), что наряду с повышенными уровнями гомоцистеина вызовет задержку закрытия нервной трубки и простимулирует развитие ДНТ [13].

### Врожденные пороки сердца

Применение высоких доз ФК позволяет предупреждать ВПС (например, дефект межпредсердной перегородки и обструктивные дефекты левого желудочка) в редких случаях (менее 10%) [36, 37]. В целом моноформы ФК, даже в высоких дозах, низкоэффективны для профилактики ВПС [1].

Согласно имеющимся данным, ВМК с ФК более эффективны. На основании результатов венгерского РКИ был сделан интересный вывод: при использовании ВМК с ФК в период периконцепции значительно сни-

жалась частота ВПС (ОР 0,42; 95% ДИ 0,19–0,98) [19, 38]. Аналогичная оценка снижения риска была получена и в когортном исследовании (ОР 0,60; 95% ДИ 0,38–0,96) [20]. В целом результаты обоих исследований позволяют предположить 43%-ное снижение риска ВПС (ОР 0,57; 95% ДИ 0,39–0,85) при использовании ВМК с ФК. Наиболее очевидным было снижение риска дефектов межжелудочковой перегородки и конотрункальных дефектов (так называемый «синий» порок сердца – тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов, врожденный стеноз трехстворчатого клапана и др.).

Данные другого наблюдательно-го исследования подтвердили, что использование ВМК с ФК в период периконцепции снижает риск ВПС в среднем на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,60–0,97) [39–41]. Наиболее выраженные ассоциации были опять же с дефектами межжелудочковой перегородки и «синих» ВПС. И в венгерском когортном исследовании [20], и в других работах [39–47] частота встречаемости «синих» ВПС у новорожденных снижалась на 50% на фоне применения ВМК с ФК. Снижение всех видов ВПС на фоне приема ВМК с ФК (использовался препарат Элевит Пронаталь) составила 58% [47].

Метаанализы рандомизированных исследований «случай – контроль» (ОР 0,78; 95% ДИ 0,67–0,92) и когортных исследований (ОР 0,61; 95% ДИ 0,40–0,92) подтвердили профилактический эффект использования ВМК с ФК для снижения риска ВПС [46].

В то же время применение в период периконцепции высоких доз ФК (3–6 мг/сут) приводило к снижению риска ВПС всего на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77–0,98) [42]. Аналогичные результаты профилактики ВПС высокими дозами ФК получены в голландском исследовании (ОР 0,82; 95% ДИ 0,68–0,98) [44] и в исследовании, проведенном в Квебеке [45].

Обратите внимание: применение ВМК с ФК существенно снижает тератогенные эффекты фолатных антиметаболитов (антагонистов

ФК), которые ингибируют дигидрофолатредуктазу и повышают риск формирования ВПС. Например, в ходе исследования использование на втором-третьем месяце беременности препарата ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол) или сульфаниламидов повышало риск ВПС у потомства [7, 8]. Тем не менее риск ВПС после использования антагонистов ФК без сопутствующего применения ВМК с ФК повышался в 7,7 раза (95% ДИ 2,8–21,7;  $p < 0,03$ ), а на фоне применения ВМК с ФК – только в 1,5 раза (95% ДИ 0,6–3,8), причем данное повышение не было вполне достоверным ( $p = 0,065$ ) [7]. Важным нутриционным фактором формирования ВПС является дефицит цинка. Существуют десятки цинк-связывающих белков, регулирующих процессы роста эмбриона (например, Cysteine and glycine-rich protein 2 (CSRP2) – Cys/gly-богатый белок-2, регулирующий развитие эмбриональной сосудистой системы; белок Ub-лигазы MIB1, низкая активность которого ассоциирована с нарушениями строения левого желудочка (OMIM 615092) и остановкой морфогенеза миокарда) [48]. В эксперименте при содержании животных на диете с дефицитом цинка смертность плода была выше на 67%, а частота пороков развития – на 74% ( $p < 0,001$ ) [49]. Поэтому ВМК, содержащие цинк (помимо ФК и других витаминов), способствуют профилактике не только таких известных цинк-зависимых ВПР, как синдактилия, но и ВПС.

Определенный вклад в патогенез ВПС может вносить и полиморфизм МТНFR 677 C>T, ассоциированный с гипергомоцистеинемией. Метаанализ 29 исследований показал, что наличие варианта МТНFR С677Т у матери или плода несколько увеличивает риск ВПС [50]. Важно, что прием ВМК с ФК существенно нивелирует эффекты полиморфизма МТНFR С677Т на риск ВПС [51]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют утверждать, что применение в период периконцепции препаратов ФК (особенно ВМК с ФК, например, Элевит Пронаталь) поддерживает физиологи-



ческое развитие сердца плода во время раннего эмбриогенеза и способствует достаточно эффективной профилактике развития ВПС.

### **О практическом применении первичной профилактики дефекта нервной трубки и врожденных пороков сердца**

Дефицит фолатов и их синергистов (витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, В<sub>2</sub>, РР) в период периконцепции является важным фактором риска формирования ДНТ и ВПС. Рассмотрим три основные возможности компенсации дефицита фолатов и их витаминов-синергистов у женщин детородного возраста. Речь идет о диете, богатой витаминами, применении ВМК с ФК и фортификации продуктов питания синтетической ФК.

#### **Потребление диеты, богатой фолатами и другими витаминами**

Период подготовки к зачатию – подходящее время, чтобы изменить диетические привычки и улучшить образ жизни будущих родителей, прежде всего будущей матери, сделать все возможное, чтобы ребенок родился здоровым. Крайне важно информировать женщин о необходимости обогащения диеты фолат-содержащими продуктами начиная с периода прекоцепции.

В европейских странах суточное потребление фолатов с пищей составляет 0,16–0,25 мг [52]. В России этот показатель еще меньше [53]. Между тем, как уже отмечалось, для эффективной профилактики ВПР уровень потребления фолатов должен составлять не менее 0,7–0,8 мг/сут [25, 26]. При таком положении дел трудно представить четырехкратное повышение потребления фолатов с продуктами питания. Ведь для этого потребуется, например, ежесуточное потребление 500 г сырого шпината, или 900 г отварного шпината, или 900 г сырой брокколи [54] (15 порций брокколи каждый день).

Более того, значительная часть диетарных фолатов утрачивается в процессе приготовления пищи, в частности при термообработке.

Повышение потребления фолатов из пищи даже в несколько раз считается достаточно низкоэффективной процедурой с точки зрения повышения содержания фолатов в эритроцитах [55]. И наконец, дефицит фолатов не является единственным витаминным дефицитом, стимулирующим формирование ДНТ и ВПС. Все эти соображения свидетельствуют о необходимости использования специальных ВМК для нутриционной поддержки при беременности.

#### **Применение витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой в период периконцепции**

Выше были приведены убедительные доказательства того, что для профилактики ВПР всем женщинам детородного возраста следует принимать ВМК с ФК в период периконцепции (за два-три месяца до зачатия и до трех месяцев после него). Такое применение ФК является весьма простым, экономически выгодным и эффективным методом. Тем не менее это часто упускают из виду, в частности из-за недостаточно развитой традиции планирования беременности и применения неадекватных доз фолатов и других витаминов. Основная проблема заключается в том, что и в промышленно-развитых, и в развивающихся странах не менее 50% беременностей являются незапланированными. Совершенно очевидно, что женщины, не принимающие регулярно ВМК при незапланированной беременности, не могут воспользоваться изложенным методом первичной профилактики ВПР. Напомним, что первая пропущенная менструация соответствует 15-м суткам после зачатия, то есть периоду времени, когда процесс закрытия нервной трубки уже начался.

Можно сформулировать два возможных направления работы общественного здравоохранения в России, которые позволили бы существенно повысить периконцептуальное использование ВМК женщинами детородного возраста:

- во-первых, организация широкой просветительской кам-

пании, разъясняющей необходимость применения ВМК с ФК сразу после прекращения приема оральных контрацептивов или использования других методов контрацепции при запланированной беременности [56–59];

- во-вторых, формирование службы информационной подготовки и периконцептуальной помощи в рамках первичного медицинского звена [60], аналогичной упоминавшейся ранее Венгерской службе периконцепции [18]. Представленные результаты РКИ и ККИ были получены именно в рамках работы данной службы. При этом следует сделать акцент именно на термине «периконцепция». Дело в том, что обычное родовое наблюдение начинается на 7–12-й неделе беременности, в то время как наиболее чувствительным, ранимым периодом развития плода считаются 3–8-я недели после зачатия. Без принятия специальных мер в данный период эмбрион оказывается практически незащищенным от воздействия факторов риска ВПР [1].

Периконцептуальная подготовка – наилучший период времени, чтобы полностью отказаться от курения, алкоголя и бесполезных фармацевтических препаратов, используемых, например, для самолечения и представляющих потенциальную опасность для клеток эмбриона, а впоследствии и плода. Очевидно, что этот же период оптимален для начала приема ВМК с ФК [61]. Венгерский опыт показал, что сеть периконцептуальной подготовки в рамках системы здравоохранения весьма экономична и обеспечивает подходящую возможность для нутриционной поддержки при беременности [62].

Не менее важная проблема – доза ФК или других форм фолатов в ВМК. Опираясь на результаты РКИ и ККИ, такая авторитетная организация, как CDC (Centers for Disease Control and Prevention – Центр по контролю и профи-

лактике заболеваний США), еще в 1992 г. сформулировала рекомендацию: «...все женщины детородного возраста, которые способны забеременеть, должны потреблять 0,4 мг ФК/сут с целью снижения риска беременности, отягощенной расщелиной позвоночника или другим ДНТ у плода» [63]. Впоследствии эта рекомендация была скопирована системами здравоохранения многих стран без какого-либо дополнительного анализа данного вопроса [1].

Хотя минимальная доза ФК, приводящая к сколько-нибудь достоверному эффекту, по данным S. Daly и соавт., 0,2 мг/сут [64], те же исследователи установили, что низкий риск рождения ребенка с ДНТ ассоциирован с концентрацией фолатов в эритроцитах свыше 906 нмоль/л [26]. Как говорилось ранее, этот уровень не может быть достигнут даже при использовании ФК 0,4 мг/сут в течение четырех недель. Практически приемлемые концентрации фолатов достигаются только через 8–12 недель использования. Даже при приеме ФК 0,8 мг/сут оптимальные уровни фолатов в эритроцитах достигаются в среднем на четвертой неделе [27, 65, 66].

Говоря о компенсации дефицита фолатов, нельзя не сказать о компенсации дефицита витаминов-синергистов фолатов, при недостаточности обеспеченности которыми биологические эффекты фолатов существенно снижаются. Использование ВМК с ФК 0,8 мг/сут в РКИ [19] и ККИ [20], а также в исследовании R.W. Smithells и соавт. [11, 15] показало высокую эффективность в сокращении числа случаев ДНТ (на 90%) по сравнению с применением высоких доз ФК (4 мг/сут) [17] или более низких (0,4 мг/сут) [22]. Заметим, что «дежурным» аргументом противников повышения эффективности профилактики ДНТ является ссылка на предварительное исследование [17], проведенное на достаточно малой выборке участниц. Кроме того, применение ФК в высоких дозах не сопровождается существенным повышением эффективности

в отношении ВПС, в то время как ВМК с ФК 0,8 мг/сут показали достаточно высокую эффективность профилактики ВПС – снижение риска не менее чем на 50% [19–21, 42, 43, 67].

Очевидно, что, хотя фолаты и считаются ключевым фактором в метаболизме гомоцистеина, обеспеченность витаминами  $B_{12}$ ,  $B_2$ , РР и  $B_6$  не менее важна для эффективной элиминации гомоцистеина. Совокупный эффект от этих четырех витаминов в ВМК с ФК 0,8 мг может объяснить более высокую эффективность профилактики по сравнению с эффектом ФК [66]. Иначе говоря, хотя использование ФК проще и несколько дешевле, применение ВМК с ФК более эффективно для первичной профилактики ДНТ и ВПС.

#### Фортификация продуктов питания

Обогащение пищевых продуктов ФК может показаться наиболее простым и практичным способом компенсации дефицита фолатов для женщин детородного возраста. Считается, что такой способ компенсации сопоставим с процедурой предотвращения зоба путем добавления йодида калия в поваренную соль. В США и Канаде используется повсеместная принудительная фортификация муки для приготовления пищи (хлеб, выпечка, макароны и т.д.). Следует отметить, что продукты, приготовленные из нефортифицированной муки, дороже фортифицированных и продаются в ограниченном количестве магазинов экологического и натурального питания.

В рамках сценария обязательной фортификации проблема дефицита фолатов решается просто: берется синтетическая ФК и добавляется в наиболее широко употребляемые продукты (хлеб, макароны) – 0,1–0,2 мг ФК на 100 г продукта. С формальной точки зрения, съев два сэндвича и порцию макарон, американская женщина получит физиологически необходимую дозу фолатов (0,3–0,5 мг/сут). Однако фортификационный сценарий полностью пренебрегает тем фактом, что

средний американец/американка потребляет около 4000 ккал/сут. Из них 46% приходится именно на углеводы. С учетом этого реальное употребление фолатов при обязательной фортификации может достигать 2–4 мг/сут.

В феврале 1996 г. Министерство здравоохранения и социальных служб США [67] в приказном порядке установило фортификацию продуктов питания из зерновых культур ФК (0,14 мг/100 г муки). В последующие годы отмечалось снижение общей распространенности ДНТ на 26% [68, 69]. В Канаде также была введена обязательная фортификация муки ФК (0,15 мг/100 г белой муки) в сентябре 1998 г., после чего наблюдалось 42%-ное снижение распространенности ДНТ [70] и 6%-ное снижение распространенности ВПС [45]. В настоящее время подобные проекты реализованы в 76 странах [71].

Между тем принудительное фортификация не введено в странах Европы, в России, Австралии. Такие европейские страны, как Франция, Финляндия, Великобритания, Швейцария, Германия, более осторожны в этом вопросе, чем США или Канада. Это вполне понятно, ведь позитивные результаты профилактики ДНТ в США (снижение частоты рождения детей с ДНТ от 4–5 случаев на 1000 новорожденных до 1:1000) полностью игнорируют долговременные побочные эффекты таких экспериментов в масштабе населения целой страны. Долговременные последствия обязательной фолиевой фортификации неизвестны и даже не изучались [72–74]. Существенный аргумент длительной задержки введения фортификации – оценка соотношения эффективности и безопасности этого новшества в масштабах страны. Например, проведенное в Великобритании прогнозирование результатов введения обязательной фортификации (на основе данных десятилетнего американского эксперимента) указывает на гигантскую диспропорцию между эффективностью и безопаснос-

тью [74]. Действительно, введение обязательной фортификации будет предупреждать от 80 до 160 случаев рождения детей с ДНТ в год. В то же время от 400 000 до 800 000 англичан получают дозу синтетической ФК, превышающую физиологическую норму в два-три раза [74–76].

Кроме того, долговременные исследования показывают, что фортификация может быть крайне неэффективной в отношении основной цели – увеличения уровней фолатов в крови. В крупнейшем клинико-эпидемиологическом исследовании серии NHANES изучали эффективность фортифицированных ФК продуктов питания путем сравнения данных по США в периоды до фортификации (1988–1994) и после нее (1999–2010). Установлено, что в первые годы постфортификационного периода концентрации фолатов показали резкое увеличение, а впоследствии – достоверное снижение (на 17% в сыворотке и на 12% в эритроцитах) [77].

Этот крайне неожиданный феномен (снижение концентраций фолатов в крови при увеличенном потреблении ФК) может возникнуть вследствие блокирования метаболизма фолатов синтетической ФК – так называемый фолиевый парадокс. Данная проблема подробно проанализирована в ряде работ [78–81].

Передозировка ФК, возникающая в результате употребления фортифицированных продуктов, перегружает и без того замедленные процессы метаболизма фолатов

и вызывает физиологический дефицит активных эндогенных фолатов.

Например, дигидрофолат, образующийся из избыточной синтетической ФК, является эффективным ингибитором фермента метилентетрагидрофолатредуктазы – основного фермента фолатного метаболизма. Ингибирование этого фермента приводит к ослаблению интенсивности биотрансформаций в цикле фолатов и, следовательно, к дефициту активных фолатов, которые накапливаются в эритроцитах и необходимы для профилактики ВПР.

Передозировка ФК (более 1000 мкг/сут), возникающая в результате фортификации продуктов питания, может быть достаточно опасной, стимулировать пролиферативные процессы и способствовать набору избыточной массы тела (см. рисунок) [2].

Фортификация проводится только по фолатам и не включает витамины-синергисты фолатов ( $B_2$ , РР,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ), цинк и др. Например, витамин  $B_{12}$  является доказанным независимым фактором риска развития ДНТ [82] и предупреждает возникновение пернициозной анемии у беременных [83]. Поэтому фортификация муки ФК не может быть рекомендована вследствие как недостаточной эффективности, так и возможных осложнений, связанных с возрастанием риска онкологических заболеваний на фоне избытка ФК [84].

При подготовке к зачатию пара должна принимать во внимание, что использование мужчинами

ФК в высоких дозах значительно увеличивает избыточное метилирование локусов генома спермы, ассоциированное с риском неврологических пороков развития у плода и канцерогенеза у мужчин (CBFA2T3, RPTN6, COL18A1, ALDH2, UBE4B, ERBB2, GABRB3, CNTNAP4), особенно у носителей негативных полиморфизмов MTHFR C677T [85].

### Экономические оценки

Стоимость ВМК с ФК значительно ниже, чем пренатальная диагностика ДНТ у плода с последующим плановым прерыванием беременности. Стоимость медицинского лечения живорожденных детей с ДНТ чрезвычайно высока. Например, в странах Евросоюза годовая стоимость лечения детей с расщелиной позвоночника составит не менее 20 000 евро. О семейной трагедии и том, что ребенок будет тяжелым инвалидом, говорить не приходится. В то же время для эффективной периконцептуальной профилактики ДНТ и ВПС может быть достаточно 7–9 упаковок ВМК с ФК, что, например, в тех же странах будет стоить около 80–100 евро. Таким образом, прием ВМК с ФК – не только эффективный способ профилактики ВПР, но и существенно более выгодное вложение средств в здоровье будущего ребенка, чем паллиативные методы, нередко без шансов на полное выздоровление.

### Выводы

Интервенционные исследования показали, что прием ВМК с ФК

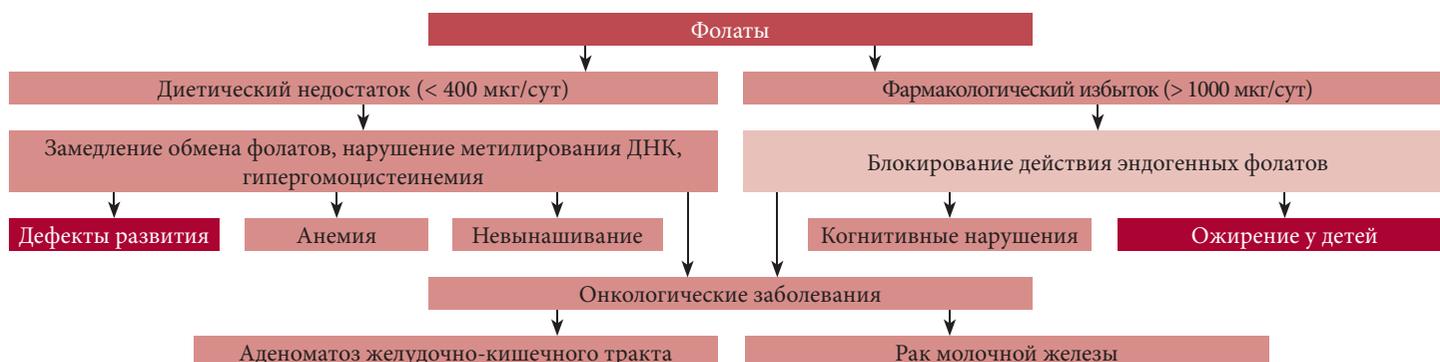


Рисунок. Проявления дефицита и избытка потребления фолиевой кислоты

в период периконцепции позволяет предупреждать 93% случаев ДНТ и не менее 50% случаев ВПС. Среди трех возможных способов профилактики ВПС (диета, бо-

гатая фолатами и другими витаминами, применение ВМК с ФК (например, Элевит Пронаталь) и фортификация продуктов питания синтетической ФК) имен-

но использование ВМК в период периконцепции в рамках адекватной программы планирования беременности признано наиболее эффективным и безопасным. ❧

## Литература

1. Czeizel A.E., Dudás I., Vereczkey A., Bánhidly F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects // *Nutrients*. 2013. Vol. 5. № 11. P. 4760–4775.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы: между Сциллой и Харибдой. М.: МЦНМО, 2013.
3. Evans H.M., Bishop K.S. On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction // *Science*. 1922. Vol. 56. № 1458. P. 650–651.
4. Hale F. Pigs born without eyeballs // *J. Hered.* 1932. Vol. 24. P. 105–109.
5. Warkany J. Congenital malformations induced by maternal dietary deficiency; experiments and their interpretation // *Harvey Lect.* 1952–1953. Vol. 48. P. 89–109.
6. Nelson M.M. Mammalian Fetal Development and Antimetabolites // E.P. Rhoads. *Antimetabolites and Cancer*. American Association for the Advancement of Science Monograph: Washington, DC, USA, 1955. P. 61–79.
7. Thiersch J.B. Therapeutic abortions with a folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (4-amino P.G.A) administered by the oral route // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1952. Vol. 63. № 6. P. 1298–1304.
8. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sørensen H.T., Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study // *Reprod. Toxicol.* 2001. Vol. 15. № 6. P. 637–646.
9. Hibbard B.M. The role of folic acid in pregnancy; with particular reference to anaemia, abruption and abortion // *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 1964. Vol. 71. P. 529–542.
10. Hibbard E.D., Smithells R.W. Folic acid metabolism and human embryopathy // *Lancet*. 1965.
11. 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.
12. Czeizel A.E. Specified critical period of different congenital abnormalities: a new approach for human teratological studies // *Congenit. Anom. (Kyoto)*. 2008. Vol. 48. № 3. P. 103–109.
13. Czeizel A.E. Definition, classification, prevalence and economic burden of neural tube defects // *Gynaecol. Forum*. 2010. Vol. 15. P. 9–12.
14. Айламазян Э.К. Проблема охраны репродуктивного здоровья женщин в условиях экологического кризиса // *Медицинский академический журнал*. 2005. Т. 5. № 2. С. 47–58.
15. Smithells R.W., Sheppard S., Wild J., Schorah C.J. Prevention of neural tube defect recurrences in Yorkshire: final report // *Lancet*. 1989. Vol. 2. № 8661. P. 498–499.
16. Nevin N.C., Seller M.J. Prevention of neural-tube-defect recurrences // *Lancet*. 1990. Vol. 335. № 8682. P. 178–179.
17. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group // *Lancet*. 1991. Vol. 338. № 8760. P. 131–137.
18. Cole B.F., Baron J.A., Sandler R.S. et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial // *JAMA*. 2007. Vol. 297. № 21. P. 2351–2359.
19. Czeizel A.E., Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. № 26. P. 1832–1835.
20. Czeizel A.E., Dobó M., Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities // *Birth. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2004. Vol. 70. № 11. P. 853–861.
21. Czeizel A.E., Medveczky E. Periconceptional multivitamin supplementation and multimalformed offspring // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 102. № 6. P. 1255–1261.
22. Berry R.J., Li Z., Erickson J.D. et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. № 20. P. 1485–1490.
23. Hoffbrand A.V., Weir D.G. The history of folic acid // *Br. J. Haematol.* 2001. Vol. 113. № 3. P. 579–589.
24. Geissler C., Power H. *Human nutrition*. 11<sup>th</sup> ed. London: Elsevier Ltd, 2005. P. 187.
25. McPartlin J., Hlligan A., Scott J.M. et al. Accelerated folate breakdown in pregnancy // *Lancet*. 1993. Vol. 341. № 8838. P. 148–149.
26. Daly L.E., Kirke P.N., Molloy A. et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention // *JAMA*. 1995. Vol. 274. № 21. P. 1698–1702.
27. Brämwig S., Prinz-Langenohl R., Lamers Y. et al. Supplementation with a multivitamin containing 800 microg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2009. Vol. 79. № 2. P. 61–70.
28. Food Safety Authority of Ireland. National Committee on Folic Acid Food Fortification; Food Safety Authority of Ireland: Dublin, UK, 2006.
29. Czeizel A.E., Dudás I., Paput L., Bánhidly F. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? // *Ann. Nutr. Metab.* 2011. Vol. 58. № 4. P. 263–271.
30. Методические рекомендации 2.3.1.2432–08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.
31. Frosst P., Blom H.J., Milos R. et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation

Глазки  
от мамы



Щечки  
от мамы



ЭЛЕВИТ®  
ПРОНАТАЛЬ

Губки  
от бабушки

А для здорового  
развития  
понадобится Элевит

- Более быстрое достижение защитного уровня фолатов в эритроцитах в отличие от препаратов, содержащих 400 мкг фолатов<sup>2</sup>
- На 92% снижает риск развития дефектов нервной трубки плода<sup>1</sup>
- Единственный комплекс с клинически доказанной эффективностью для снижения риска развития многих ВПР<sup>1</sup>

**Краткая информация по медицинскому применению препарата ЭЛЕВИТ®ПРОНАТАЛЬ. Фармакологическое действие.** Поливитамины с макро- и микроэлементами. Содержит 12 основных витаминов, 4 минерала и 3 микроэлемента. Количество витаминов соответствует дозам, которые рекомендованы для рациона питания беременных и кормящих женщин. Специально создан для обеспечения нормальной беременности с соблюдением оптимальных дозировок микроэлементов. В период перед беременностью и во время беременности препарат восполняет потребности в витаминах и микроэлементах, необходимых для нормального течения беременности. **Показания к применению.** Профилактика и лечение гиповитаминоза, дефицита минеральных веществ и микроэлементов на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Перед применением проконсультируйтесь с врачом. Женщинам на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания рекомендуется принимать внутрь по 1 таблетке в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность приема составляет один месяц до наступления беременности (в случае планирования беременности), в течение всего периода беременности и грудного вскармливания. **Побочное действие.** Возможны желудочно-кишечные нарушения (запор), которые не требуют отмены препарата, аллергические реакции, гиперкальциурия, головная боль, головокружение, бессонница, повышенная возбудимость. **Противопоказания.** Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гипervитаминоз витамина А, гипervитаминоз витамина D, гиперкальциемия, гиперкальциурия, тяжелая форма почечной недостаточности, нарушения обмена железа, нарушения обмена меди (болезнь Вильсона), непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). **Условия отпуска из аптек.** Без рецепта врача. **Условия и сроки хранения.** Препарат следует хранить в защищенном от влаги, недоступном для детей месте при температуре не выше 25° С. Срок годности – 2 года.

1. Эндрю Цейцель. Первичная профилактика дефектов развития нервной трубки и других важных врожденных пороков развития плода // Педиатрические препараты. 2000. Т. 2/6, стр 437–449.  
2. Основываясь на исследованиях S. Bramswing, R. Prinz-Langenohl, Y. Lamers, O. Tobolski, E. Wintergerst, H. K. Berthold, K. Pietrzik (University of Bonn, Germany). «Supplementation with a multivitamin containing 800 mg, of folic acid...». Published by Int J.Vitam.Nutr.Re. 2009, № 79/2), можно понимать под «действием» наиболее быстрое достижение оптимальной концентрации фолатов в эритроцитах – 906 нмоль/л.

- in methylenetetrahydrofolate reductase // *Nat. Genet.* 1995. Vol. 10. № 1. P. 111–113.
32. *Wilcken B., Bamforth F., Li Z. et al.* Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide // *J. Med. Genet.* 2003. Vol. 40. № 8. P. 619–625.
  33. *Wright A.J.A., King M.J., Finglas P.M.* Folate-supplemented oral contraceptives: Does 6S-5-methyltetrahydrofolic acid (Metafolin®) offer advantages over folic acid? // *Gynaecol. Forum.* 2010. Vol. 15. P. 29–32.
  34. *Copp A.J., Greene N.D.* Genetics and development of neural tube defects // *J. Pathol.* 2010. Vol. 220. № 2. P. 217–230.
  35. *Greene N.D., Stanier P., Moore G.E.* The emerging role of epigenetic mechanisms in the etiology of neural tube defects // *Epigenetics.* 2011. Vol. 6. № 7. P. 875–883.
  36. *Csáky-Szunyogh M., Vereczkey A., Urbán R., Czeizel A.E.* Risk and protective factors in the origin of atrial septal defect secundum – national population-based case-control study // *Cent. Eur. J. Public. Health.* 2014. Vol. 22. № 1. P. 42–47.
  37. *Csáky-Szunyogh M., Vereczkey A., Kósa Z. et al.* Risk factors in the origin of congenital left-ventricular outflow-tract obstruction defects of the heart: a population-based case-control study // *Pediatr. Cardiol.* 2014. Vol. 35. № 1. P. 108–120.
  38. *Czeizel A.E.* Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation // *Am. J. Med. Genet.* 1996. Vol. 62. № 2. P. 179–183.
  39. *Botto L.D., Khoury M.J., Mulinare J., Erickson J.D.* Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population-based, case-control study // *Pediatrics.* 1996. Vol. 98. № 5. P. 911–917.
  40. *Botto L.D., Mulinare J., Erickson J.D.* Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use // *Am. J. Epidemiol.* 2000. Vol. 151. № 9. P. 878–884.
  41. *Botto L.D., Mulinare J., Erickson J.D.* Do multivitamin or folic acid supplements reduce the risk for congenital heart defects? Evidence and gaps // *Am. J. Med. Genet. A.* 2003. Vol. 121A. № 2. P. 95–101.
  42. *Czeizel A.E., Rockenbauer M., Siffel C., Varga E.* Description and mission evaluation of the Hungarian case-control surveillance of congenital abnormalities, 1980–1996 // *Teratology.* 2001. Vol. 63. № 5. P. 176–185.
  43. *Czeizel A.E., Tóth M., Rockenbauer M.* Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy // *Teratology.* 1996. Vol. 53. № 6. P. 345–351.
  44. *Van Beynum I.M., Kapusta L., Bakker M.K. et al.* Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands // *Eur. Heart. J.* 2010. Vol. 31. № 4. P. 464–471.
  45. *Ionescu-Iltu R., Marelli A.J., Mackie A.S., Pilote L.* Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada // *BMJ.* 2009. Vol. 338. ID b1673.
  46. *Goh Y.I., Bollano E., Einarson T.R., Koren G.* Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2006. Vol. 28. № 8. P. 680–689.
  47. *Czeizel A.E.* Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy // *Paediatr. Drugs.* 2000. Vol. 2. № 6. P. 437–449.
  48. *Neggers Y.H., Singh J.* Zinc supplementation to protein-deficient diet in CO-exposed mice decreased fetal mortality and malformation // *Biol. Trace Elem. Res.* 2006. Vol. 114. № 1–3. P. 269–279.
  49. *Luxán G., Casanova J.C., Martínez-Poveda B. et al.* Mutations in the NOTCH pathway regulator MIB1 cause left ventricular noncompaction cardiomyopathy // *Nat. Med.* 2013. Vol. 19. № 2. P. 193–201.
  50. *Wang W., Wang Y., Gong F. et al.* MTHFR C677T polymorphism and risk of congenital heart defects: evidence from 29 case-control and TDT studies // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 3. P. e58041.
  51. *Van Beynum I.M., den Heijer M., Blom H.J., Kapusta L.* The MTHFR 677C->T polymorphism and the risk of congenital heart defects: a literature review and meta-analysis // *QJM.* 2007. Vol. 100. № 12. P. 743–753.
  52. *Czeizel A.E., Susánszky E.* Diet intake and vitamin supplement use of Hungarian women during the preconceptional period // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1994. Vol. 64. № 4. P. 300–305.
  53. *Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др.* Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014. Т. 13. № 2. С. 5–15.
  54. *Bower C., Wald N.J.* Vitamin B12 deficiency and the fortification of food with folic acid // *Eur. J. Clin. Nutr.* 1995. Vol. 49. № 11. P. 787–793.
  55. *Cuskelly G.J., McNulty H., Scott J.M.* Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects // *Lancet.* 1996. Vol. 347. № 9002. P. 657–659.
  56. *Busby A., Abramsky L., Dolk H. et al.* Preventing neural tube defects in Europe: a missed opportunity // *Reprod. Toxicol.* 2005. Vol. 20. № 3. P. 393–402.
  57. *Botto L.D., Lisi A., Robert-Gnansia E. et al.* International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? // *BMJ.* 2005. Vol. 330. № 7491. P. 571–582.
  58. *Neville A.J., de Walle H.E.K.* Prevention of neural tube defects by periconceptional folic acid supplementation in Europe // *Gynaecol. Forum.* 2010. Vol. 15. P. 16–20.
  59. *Bitzer J., von Stenglin A., Bannemerschult R.* Women's awareness and periconceptional use of folic acid: data from a large European survey // *Int. J. Womens Health.* 2013. Vol. 5. P. 201–213.
  60. *Mason J.O., McGinnis J.M.* 'Healthy People 2000': an overview of the national health promotion and disease prevention objectives // *Public Health Rep.* 1990. Vol. 105. № 5. P. 441–446.
  61. *Czeizel A.E.* Experience of the Hungarian Preconception Service between 1984 and 2010 // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012. Vol. 161. № 1. P. 18–25.

62. Holzgreve W. Adding folate to the pill to prevent neural tube defects // *Gynaecol. Forum.* 2010. Vol. 15. P. 4–8.
63. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects // *MMWR Recomm. Rep.* 1992. Vol. 41. № RR-14. P. 1–7.
64. Daly S., Mills J.L., Molloy A.M. et al. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects // *Lancet.* 1997. Vol. 350. № 9092. P. 1666–1669.
65. U.S. Preventive Services Task Force. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 150. № 9. P. 626–631.
66. Czeizel A.E., Bánhidly F. Vitamin supply in pregnancy for prevention of congenital birth defects // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2011. Vol. 14. № 3. P. 291–296.
67. US Department of Health and Human Services. Food standards: Amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid // *Fed. Regist.* 1996. Vol. 61. P. 8781–8787.
68. Honein M.A., Paulozzi L.J., Mathews T.J. et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects // *JAMA.* 2001. Vol. 285. № 23. P. 2981–2986.
69. Williams L.J., Mai C.T., Edmonds L.D. et al. Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States // *Teratology.* 2002. Vol. 66. № 1. P. 33–39.
70. De Wals P., Tairou F., van Allen M.I. et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 2. P. 135–142.
71. Flour Fortification Initiative. Available online: www.FFInetwork.org (accessed on April, 23, 2013).
72. Kim Y.I. Nutritional epigenetics: impact of folate deficiency on DNA methylation and colon cancer susceptibility // *J. Nutr.* 2005. Vol. 135. № 11. P. 2703–2709.
73. Kim Y.I. Does a high folate intake increase the risk of breast cancer? // *Nutr. Rev.* 2006. Vol. 64. № 10. Pt. 1. P. 468–475.
74. Smith A.D., Kim Y.I., Refsum H. Is folic acid good for everyone? // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 87. № 3. P. 517–533.
75. Sweeney M.R., McPartlin J., Weir D.G. et al. Postprandial serum folic acid response to multiple doses of folic acid in fortified bread // *Br. J. Nutr.* 2006. Vol. 95. № 1. P. 145–151.
76. Quinlivan E.P., Gregory J.F. 3rd. Effect of food fortification on folic acid intake in the United States // *Am. J. Clin. Nutr.* 2003. Vol. 77. № 1. P. 221–225.
77. Pfeiffer C.M., Hughes J.P., Lacher D.A. et al. Estimation of trends in serum and RBC folate in the U.S. population from pre- to postfortification using assay-adjusted data from the NHANES 1988–2010 // *J. Nutr.* 2012. Vol. 142. № 5. P. 886–893.
78. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. Клиническая и молекулярная фармакология фолиевой кислоты. Фолаты для беременных – все точки над «i» // *Клиническая фармакология и фармакоэкономика.* 2010. Т. 3. № 1. С. 38–47.
79. Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA (2007), ISBN 1-60021-752-4.
80. Торшин И.Ю., Громова О.А. 25 мгновений молекулярной фармакологии. М.: А-Гриф, 2012.
81. Zhou S.S., Li D., Chen N.N., Zhou Y. Vitamin paradox in obesity: deficiency or excess? // *World J. Diabetes.* 2015. Vol. 6. № 10. P. 1158–1167.
82. Kirke P.N., Molloy A.M., Daly L.E. et al. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects // *Q. J. Med.* 1993. Vol. 86. № 11. P. 703–708.
83. Oakley G.P.Jr. Let's increase folic acid fortification and include vitamin B-12 // *Am. J. Clin. Nutr.* 1997. Vol. 65. № 6. P. 1889–1890.
84. Osterhues A., Holzgreve W., Michels K.B. Shall we put the world on folate? // *Lancet.* 2009. Vol. 374. № 9694. P. 959–961.
85. Aarabi M., San Gabriel M.C., Chan D. et al. High-dose folic acid supplementation alters the human sperm methylome and is influenced by the MTHFR C677T polymorphism // *Hum. Mol. Genet.* 2015 [Epub ahead of print].

### A Role of Folic Acid-Containing Vitamin-Mineral Complexes in Prophylaxis of Congenital Heart Diseases and Neural Tube Defects

O.A. Gromova<sup>1,2</sup>, V.N. Serov<sup>3</sup>, I.Yu. Torshin<sup>2</sup>, N.V. Kerimkulova<sup>1,2</sup>, O.A. Limanova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ivanovo State Medical Academy

<sup>2</sup> Russian Joint Institute for Microelements, UNESCO

<sup>3</sup> Kulakov Research Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology

Contact person: Olga Alekseyevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

*Vitamin deficiency is associated with a risk of developing congenital malformations, primarily congenital heart diseases (CHD) and neural tube defects (NTD). The results of the large-scale intervention studies demonstrate that folic acid-containing vitamin-mineral complexes (VMC) administered during a preconception period and early pregnancy allows to prevent development of NTD by approx. 90% and significantly reduce rate of CHD (by approx. 50%). Benefits and drawbacks of three routine routes used to administer folic acid/multivitamins are discussed: with meal, as a part of VMC and in so-called fortified flour.*

**Key words:** congenital heart diseases, neural tube defect, vitamin-mineral complex, folic acid, Elevit Pronatal