

Фолаты в акушерстве и гинекологии с позиции доказательной медицины

Адекватная нутритивная поддержка во время беременности является одним из важнейших вопросов акушерства. В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», были рассмотрены актуальные возможности коррекции дефицита фолатов у беременных. Подчеркивалось, что оптимальное поступление микронутриентов во время беременности в результате применения витаминного комплекса Фемибийон Наталкер позволяет предупредить развитие осложнений беременности, снизить риск невынашивания и развития врожденных патологий плода.



Профессор
И.В. Кузнецова

Профессор Ирина Всеволодовна КУЗНЕЦОВА (д.м.н., главный научный сотрудник Научно-образовательного клинического центра женского здоровья Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) отметила роль фолатного дефицита в осложнениях беременности и формировании врожденных пороков у детей. «Принимая участие в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов, в обмене холина, гистидина, эссенциальных фосфолипидов и нейротрансмит-

Фолатная недостаточность и осложнения беременности

теров, процессах кроветворения, фолаты играют также значимую роль в формировании плаценты и новых кровеносных сосудов в матке», – пояснила И.В. Кузнецова. В этой связи дефицит фолатов способен привести к самопроизвольным выкидышам, преждевременным родам, преждевременной отслойке плаценты. Недостаток фолатов может также стать причиной врожденных внутриутробных пороков развития (ВПР) сердечно-сосудистой и нервной систем плода.

Первое место среди ВПР по распространенности занимают пороки развития сердца. Второе место принадлежит порокам развития, связанным с дефектами нервной трубки (ДНТ): ежегодно в мире рождаются более 300 тысяч новорожденных с расщелиной позвоночника (*spina bifida*) и анэнцефалией. Ключевым фактором развития ДНТ является дефицит фолатов в периконцепционный период, при этом риск развития

ДНТ снижается по мере возрастания уровня фолатов в эритроцитах крови матери.

В группу фолат-зависимых пороков, помимо ДНТ, также входят пороки развития сердца, конечностей. Кроме того, недостаток фолатов повышает риск развития акушерских осложнений. «Это связано с тем, что фолаты включены в метаболизм гомоцистеина, избыточное накопление которого приводит к различным осложнениям течения беременности», – уточнила профессор И.В. Кузнецова. Данные исследований показывают, что при высоком уровне гомоцистеина, обусловленном дефицитом фолатов, возрастает риск невынашивания беременности. Доказана также прямая зависимость частоты преждевременных родов и рождения детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела от высокого уровня гомоцистеина¹.

Недостаток фолатов в организме может быть обусловлен дефици-

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

том поступления их с пищей. Кроме того, в процессе метаболизма фолатов важную роль играет полиморфизм генов метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). МТГФР катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ) при участии фолиевой кислоты как кофактора. При недостаточной активности фермента уменьшается образование 5-МТГФ и одновременно повышается уровень гомоцистеина в крови. У гомозиготных генотипов (10–12%) активность фермента снижается на 70%, а у гетерозиготных (40%) – примерно на 30%, что в результате приводит к значительному росту осложнений беременности (табл. 1).

В связи со статически высокой генетической предрасположенностью, а также недостаточностью поступления фолатов с пищей в мире принята стратегия увеличения приема фолатов в виде добавок, приема естественных фолатов или обогащения пищи фолиевой кислотой. Данные ряда исследований показывают, что прием натуральных фолатов и усиленное потребление пищи, богатой фолатами, являются малоэффективными способами повышения уровня фолатов в организме. На сегодняшний день в клинической практике широкое применение получили фолатные добавки. Уже накоплена солидная доказательная база по их высокой эффективности в предотвращении ДНТ, а также в профилактике пороков развития сердечно-сосудистой системы, конечностей, брюшной полости и других органов у плода. Рекомендуемое среднее количество потребления фолатов в день у взрослого человека составляет не менее 400 мкг, для беременных – 600 мкг, для кормящих женщин – 500 мкг. Следовательно, дополнительный прием фолатов необходим до и во время беременности, а также в период лактации.

Таблица 1. Полиморфизм генов в процессе метаболизма фолатов

Полиморфизм генов	Изменения в метаболизме фолатов
Гомозиготное носительство ТТ (10–12%)	<ul style="list-style-type: none"> Активность фермента снижена примерно на 70% Уровень 5-МТГФ значительно уменьшается Уровень гомоцистеина значительно увеличивается Значительно увеличивается количество осложнений в период беременности
Гетерозиготное носительство СТ (40%)	<ul style="list-style-type: none"> Активность фермента снижена примерно на 30% Уровень 5-МТГФ уменьшается Уровень гомоцистеина увеличивается Увеличивается количество осложнений в период беременности

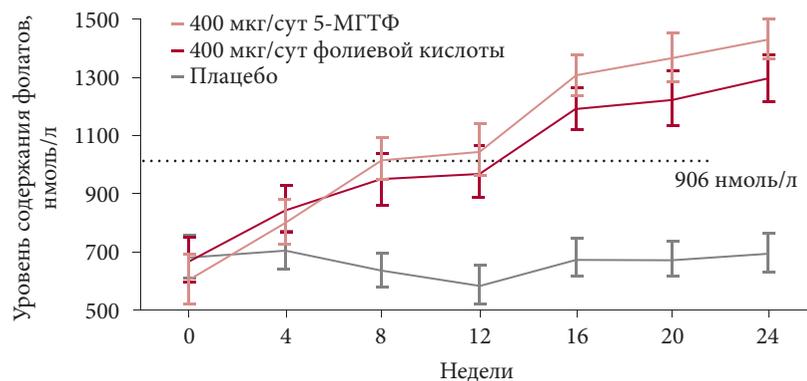


Рис. 1. Содержание фолатов в эритроцитах крови после разового приема 400 мкг фолиевой кислоты или 5-МТГФ

Профессор И.В. Кузнецова подчеркнула, что усвояемость фолатов во многом зависит от того, в какой форме фолаты поступают в организм. Наиболее усваиваемой формой является 5-МТГФ. До недавнего времени не существовало стабильной формы этого вещества, поэтому не было возможности использовать 5-МТГФ в лекарственных средствах или биодобавках. С появлением метафолина – стабильного кальциевого соединения 5-МТГФ – эта проблема была решена. Метафолин обладает оптимальной биодоступностью, является биологическим эквивалентом для снижения уровня гомоцистеина и обуславливает значительно более высокий уровень содержания фолатов в эритроцитах крови. На фоне приема

метафолина накопление фолатов в эритроцитах крови происходит быстрее, чем при приеме фолиевой кислоты (рис. 1). К преимуществам метафолина также относятся следующие:

- непосредственное получение организмом достаточного количества биологически эффективной формы вещества;
- оптимальный эффект в случае гомозиготного и/или гетерозиготного генотипов С677Т полиморфизма МТГФР;
- высокая биодоступность.

Из всех представленных витаминно-минеральных комплексов для женщин в период предгравидарной подготовки и беременности метафолин содержится только в препарате Фемибион Наталкер. Фемибион Наталкер

акушерство

¹ Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study // Am. J. Clin. Nutr. 2000. Vol. 71. № 4. P. 962–968.

Репродуктивный потенциал России: здоровье женщины – здоровье нации. Казанские чтения

выпускается в двух видах – в виде таблеток, куда помимо фолатного комплекса входят витамины группы В, витамины РР, С, Е, йод, и в виде мягких капсул, куда дополнительно входит еще и докозагексае-

новая кислота (ДГК). «Благодаря этим двум вариантам Фемибион Наталкер может применяться до начала беременности, на протяжении всей беременности и после родов вплоть до окончания лакта-

ции, способствуя существенному снижению риска развития осложнений беременности и врожденных аномалий у плода», – подчеркнула профессор И.В. Кузнецова, завершая выступление.



Профессор
С.В. Хлыбова

Как отметила профессор Светлана Вячеславовна ХЛЫБОВА (д.м.н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Кировской государственной медицинской академии), необходимо использовать все возможности для профилактики осложнений во время беременности и предупреждения рождения детей с экстремально низкой массой тела и различными пороками развития. В этом отношении важную роль играет коррекция фолатного дефицита у беременных.

Еще в 1931 г. исследователь Люси Уиллс обнаружила, что прием дрожжевого экстракта помогает вылечить анемию у беременных женщин. Это наблюдение привело исследователей к идентификации фолиевой кислоты как главного действующего фактора в составе дрожжей. Затем фолиевая кислота была получена из листьев шпината и, наконец, впервые синтезирована химическим путем в 1945 г. Таким образом, фолиевая кислота, известная как витамин В₉, является синтезируемым химическим продуктом, биодоступность которого определяется химическими свойствами. Термин «фолаты» используется для обозначения всех членов

Применение фолатов в акушерстве с позиции доказательной медицины

семейства соединений, в которых птероевая кислота связана с одной или более молекул L-глутамата.

Определено, что оптимальное потребление фолатов для беременных составляет 600 мкг/сут (в диапазоне 300–400 мкг/сут в дополнение к фолатам, получаемым с продуктами). Повышенная потребность в фолатах связана с ростом матки, формированием плаценты, увеличением объема эритроцитов и ростом эмбриона. Однако, как показывают исследования, беременные женщины по-прежнему испытывают недостаток в обеспечении витаминами (рис. 2), особенно витаминами группы В, к которым относится и фолиевая кислота, и витамином С. Одной из причин является дефицит микронутриентов в продуктах, что обусловлено их способами выращивания, хранения и термической обработкой, во время которой происходит потеря от 25 до 100% витаминов. У многих беременных в результате заболеваний желудочно-кишечного тракта нарушено всасывание микронутриентов. Кроме того, у 50% беременных фолиевая кислота в организме не может перейти в биологически активную и эффективную форму 5-МТГФ из-за ограниченной активности ферментов. Только дополнительный прием 5-МТГФ обеспечивает поступление необходимого количества фолатов в период беременности и лактации.

Фолаты обеспечивают целый ряд важнейших функций организма. Они играют ключевую роль в биосинтезе белков и нуклеиновых кислот (биосинтезе метионина, серо-

тонина, тимиона), необходимы для образования адреналина и норадреналина, участвуют в обмене нейрорганов, влияя на эмоциональную и мыслительную сферы, а также в образовании эритроцитов и ряда компонентов нервной ткани, поддерживают иммунную систему, способствуя нормальному образованию и функционированию лимфоцитов.

Дефицит фолиевой кислоты и ассоциированная с ним гипергомоцистеинемия являются фактором риска атеросклероза и атеротромбоза (независимым от гиперлипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета). Кроме того, установлено, что 10% риска развития коронарного атеросклероза обусловлено повышением уровня гомоцистеина в плазме крови. Выявлена определенная, хотя и сложная, взаимосвязь между вариантами МТГФР и развитием колоректального предрака и рака. После проведения сотен эпидемиологических исследований было доказано, что гипергомоцистеинемия соответствует повышенному риску тромбозов и болезни периферических артерий. Именно поэтому начиная с 2002 г. ВОЗ позиционирует дефицит фолиевой кислоты и опосредованную с ним гипергомоцистеинемия как дополнительный фактор риска сосудистой патологии, особенно до 40 лет. В одном из последних зарубежных исследований изучался полиморфизм С677Т гена МТГФР в большой группе европейских женщин, заболевших раком молочной железы и раком яичника. Данные исследования продемонстрировали, что

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

женщины с гетерозиготным типом имели двойной онкологический риск, а у больных с гомозиготным типом риск был повышен втрое по сравнению с контрольной группой². Фолатный дефицит у небеременных можно определить по наличию астении, дисфорических нарушений, ухудшения памяти, угнетения секреторного звена иммунной системы, нездорового цвета лица. Женщинам с признаками фолиевого дефицита необходимо назначить фолаты еще во время предгестационной подготовки.

Более подробно С.В. Хлыбова остановилась на возможностях коррекции акушерской патологии, обусловленной дефицитом фолатов. Риск развития ДНТ у плода зависит от уровня фолатов в эритроцитах: чем ниже уровень фолатов в эритроцитах крови, тем выше риск рождения ребенка с пороком развития нервной трубки. Так, при уровне фолатов в эритроцитах < 340 нмоль/л риск развития ДНТ у плода увеличивается в 8 раз. Только при уровне фолатов > 906 нмоль/л риск развития ДНТ минимален.

Дефицит фолиевой кислоты во время беременности нередко приводит к фолиеводефицитной анемии, что проявляется снижением уровня фолата в сыворотке крови (норма – 6–20 нг/мл) и в эритроцитах (норма – 160–640 нг/мл). В свою очередь при уровне содержания фолатов в сыворотке крови менее 5 нг/мл увеличивается риск невынашивания беременности. Результаты тщательного изучения литературы, посвященной проблеме, показывают, что причиной возникновения осложнений во время беременности

считается не только уровень содержания фолатов в крови, но и уровень содержания гомоцистеина. Чем выше уровень содержания гомоцистеина в крови, тем выше уровень риска преждевременных родов (до 32 недель: почти в два раза) и выше риск рождения ребенка с малым весом. Дополнительный прием фолатов способствует доношиванию беременности (табл. 2); при дополнительном приеме фолиевой кислоты в период предгравидарной подготовки риск рождения детей с весом < 2500 граммов снижается на 57%, а при приеме фолиевой кислоты во время беременности – на 39%³.

В недавно завершившемся 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 детей⁴. Было доказано, что прием 800 мкг вещества в сутки снижает риск развития аутизма у ребенка на 38%.

В последние годы выявлена связь между недостатком фолиевой кислоты и патологией плаценты – при дефиците фолиевой кислоты увеличивается риск плацентарного кровотечения и преждевременной отслойки плаценты. Относительный риск преждевременной отслойки плаценты, ассоциирован-

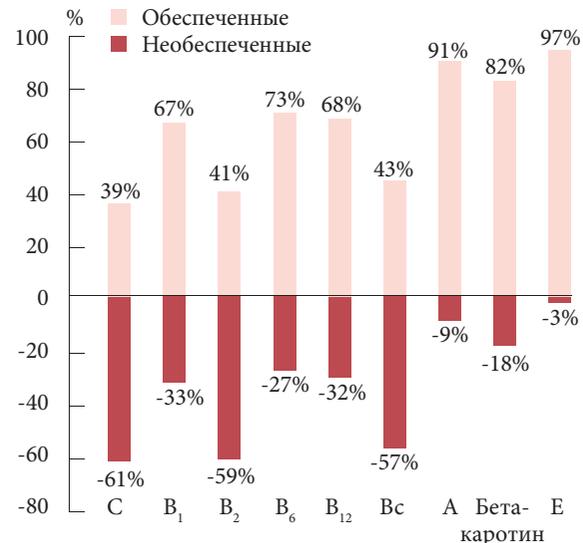


Рис. 2. Обеспеченность витаминами беременных женщин России

ный с полиморфизмом ферментов, увеличивается в 2,9 раза относительно популяционного при низком содержании фолатов.

В исследовании Л.Е. Мурашко и соавт. по изучению влияния дефицита фолатов на риск развития преэклампсии была показана прямая зависимость тяжести заболевания от концентрации гомоцистеина и обратная зависимость от тяжести преэклампсии в отношении дефицита уровня фолатов (65% против 78%) как в плазме крови, так и в эритроцитах⁵.

Таблица 2. Снижение риска преждевременных родов на фоне дополнительного приема фолиевой кислоты до и после зачатия

Преждевременные роды	До зачатия	После зачатия
20–28 недель беременности	↓70%	↓50%
28–32 недели беременности	↓50%	↓30%

² Wien T.N., Pike E., Wisloff T. et al. Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. 2012. Vol. 2. № 1. P. e000653.

³ 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.

⁴ 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.

⁵ Мурашко Л.Е., Файзуллин Л.З., Бадоева Ф.С. Содержание гомоцистеина, фолатов и витамина В₁₂ в крови беременных с преэклампсией // Акушерство и гинекология. 2012. № 4/1. С. 22–25.



Рис. 3. Состав комплекса Фемибион Наталкер

«Таким образом, дефицит фолатов может привести к врожденным аномалиям, анемии, невынашиванию беременности, преэклампсии, задержке внутриутробного развития плода и отслойке плаценты. Прегестационное дополнение фолатов предотвращает данные



К.м.н.
А.Н. Буйнова

Течение и ведение беременности у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) отличается рядом особенностей. Среди них Алла Николаевна БУЙНОВА (к.м.н., Центр планирования семьи и репродукции Санкт-Петербурга,

осложнения. Мы можем рекомендовать нашим пациенткам прием витаминного комплекса Фемибион Наталкер, в котором содержится биологически активная форма фолата в усвояемой форме – метафолин», – подытожила профессор С.В. Хлыбова. Помимо метафолина в состав комплекса Фемибион Наталкер входит такой важный компонент, как докозагексаеновая кислота, которая оказывает благоприятное влияние на мозг ребенка. Известно, что увеличение и развитие мозга плода происходит в последнем триместре беременности, и при рождении его размер составляет 70% от размера мозга взрослого человека, а в течение первого года жизни он еще увеличивается на 15%. Данные произвольных двойных слепых испытаний показали, что у младенцев, чьи мамы получали ДГК (по 200 мг ежедневно) начиная с 24 недель беременности и до родов, уже в 9 месяцев отмечались лучшие способности по решению задач. Результаты одного из пос-

ледних исследований позволили сделать выводы, что потребление матерью ДГК во время беременности и/или кормления грудью⁶:

- может увеличить продолжительность беременности высокого риска;
- способствует увеличению окружности головки, продолжительности срока гестации;
- может увеличить остроту зрения, мануальную и глазную координацию у детей;
- способствует концентрации внимания, улучшает способности к решению задач и обработке информации.

В заключение профессор С.В. Хлыбова отметила, что хорошая доказательная база позволяет рекомендовать женщинам прием витаминного комплекса Фемибион Наталкер (рис. 3) 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 с ДГК.

Коррекция гипергомоцистеинемии у беременных после вспомогательных репродуктивных технологий

г. Пушкин) выделила возраст (как правило, 30 лет и старше) и отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Эти неблагоприятные факторы оказывают негативное влияние на характер и частоту осложнений при беременности, наступившей вследствие использования ВРТ. У таких женщин отмечаются изменения в системе гемостаза, высокая вероятность развития плацентарной недостаточности и гестоза, повышенная частота многоплодной беременности, а также склонность к невынашиванию. У 19% женщин со спорадическим выкидышем и у 30% женщин с многократным выкидышем причиной невына-

шивания является недостаточное потребление фолатов и нарушение обмена гомоцистеина⁷. Именно недостаток фолатов чаще всего повышает уровень гомоцистеина в плазме крови.

«Однако фолиевая кислота – это не фолат, и от момента поступления фолиевой кислоты до момента получения необходимого фолата в организме женщины происходит порядка шести биохимических реакций. Сейчас уже четко известно, что наличие полиморфизма гена С677Т МТГФР как у гомозиготных, так и у гетерозиготных женщин нарушает процесс трансформации фолиевой кислоты в активную форму 5-метилтетрагидрофолата.

⁶ 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.

⁷ Pietrzik K., Prinz R., Reusch K. Folate status and pregnancy outcome // *Ann. NY Acad Sci*. 1992. Vol. 30. № 669. P. 371–373.



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

И стандартные рекомендации по приему фолиевой кислоты не обеспечивают достаточный фолатный статус беременной», – констатировала А.Н. Буйнова. Решением проблемы может служить применение активной формы 5-МТГФ, что позволит нивелировать сниженную ферментативную активность и послужит надежным способом профилактики патологии беременности и развития плода.

А.Н. Буйнова ознакомила участников симпозиума с результатами собственного исследования. Были сформированы 4 группы пациентов с неудачными попытками ЭКО в анамнезе (n = 158):

- 1-я группа – беременные с нормальным уровнем гомоцистеина в крови;
- 2-я группа – беременные с повышенным уровнем гомоцистеина;
- 3-я группа – беременные двойней с нормальным уровнем гомоцистеина;
- 4-я группа – беременные двойней с повышенным уровнем гомоцистеина.

Обследование беременных было в целом стандартным, но также включало исследование уровня гомоцистеина, антифосфолипидных антител, антител к бета-2-гликопротеину 1, антител волчаночного типа в сыворотке крови. При исследовании системы гемостаза анализи-

ровались параметры расширенных коагулограмм и внутрисудистой активации тромбоцитов (ВАТ) и выявлялся полиморфизм С677Т в гене МТГФР.

Анализ расширенных коагулограмм у беременных показал, что торможение фибринолиза было только у 8 женщин второй группы с повышенным уровнем гомоцистеина. Гиперагрегация тромбоцитов встречалась во всех четырех группах. Уровень D-димера был достоверно повышен ($p < 0,01$) во 2-й и 4-й группах. У беременных из 3-й группы в первом триместре гиперагрегация тромбоцитов встречалась в 21% случаев, у беременных из 4-й группы – в 53% случаев. Повышение показателей ВАТ отмечалось достоверно ($p < 0,01$) редко у женщин первой группы с одноплодной беременностью и нормальным уровнем гомоцистеина, в отличие от участниц из других групп. Мутация в гене МТГФР была выявлена практически у всех пациенток – у 45 женщин с нормальным уровнем гомоцистеина и у 113 женщин с повышенным уровнем гомоцистеина. Применение препарата, содержащего 400 мкг метафолина, у беременных с уровнем гомоцистеина не выше 8 мкмоль/л показало высокую эффективность и позволило нор-

мализовать показатели в течение недели. А применение препарата, содержащего 400 мкг метафолина, у беременных с уровнем гомоцистеина > 8 мкмоль/л или у женщин с многоплодной беременностью было недостаточным и потребовало дополнительного введения препаратов фолиевой кислоты.

Основываясь на результатах исследования, А.В. Буйнова сформулировала следующие выводы:

- адекватное потребление фолатов является необходимым условием благоприятного течения беременности после ВРТ с гипергомоцистеинемией;
- оптимальная доза фолатов, необходимая для компенсации их недостатка (в дополнение к фолатам, получаемым с продуктами питания), должна составлять не менее 300–400 мкг;
- при уровне гомоцистеина более 8 мкмоль/л и при многоплодной беременности доза фолатов должна составлять не менее 800 мкг.

Вопросы коррекции фолатного статуса в период беременности требуют дальнейшего исследования – это позволит снизить риски потери беременности, преждевременных родов, патологии плода, что особенно актуально у женщин с беременностью, наступившей вследствие применения ВРТ.

мины РР, С, Е, йод, Фемибион II Наталкер – в виде мягких капсул, которые содержат также докозагексаеновую кислоту, которая благоприятно воздействует на развитие мозга и зрение ребенка. Две лекарственные формы с активными компонентами позволяют применять витаминный комплекс Фемибион Наталкер для профилактики заболеваний у будущей матери, а также снижения рисков невынашивания беременности, преждевременных родов и развития врожденных патологий у плода и ребенка с момента планирования беременности и до конца лактации. ☺

Заключение

Адекватное потребление фолатов считается необходимым условием благоприятного течения беременности и развития плода, в том числе и после ВРТ. Данные многочисленных исследований, представленные в выступлениях, демонстрируют взаимосвязь риска невынашивания беременности, преждевременных родов, врожденных пороков развития плода с полиморфизмом генов МТГФР, участвующей в метаболизме фолиевой кислоты. Для лиц с гомо-

зиготным и гетерозиготным генотипом снижение образования биологически активной формы фолатов 5-МТГФ может быть компенсировано приемом уже активного метаболита фолиевой кислоты 5-МТГФ – метафолина. Единственным содержащим метафолин витаминным комплексом для беременных и кормящих женщин является Фемибион Наталкер. Фемибион I Наталкер выпускается в виде таблеток, куда помимо фолатного комплекса входят витамины группы В, вита-

акушерство