

Фолаты: мифы и реальность

Современная нутритивная поддержка беременности – это одна из важнейших проблем акушерства, поскольку адекватная обеспеченность микронутриентами во время беременности позволяет предупредить пороки развития у плода и является залогом рождения здорового ребенка. Вопросы обеспеченности беременных женщин незаменимым нутриентом – фолиевой кислотой – в связи с ее ролью в профилактике акушерских осложнений, предупреждении врожденных пороков развития у детей и анемии у матери обсуждались на сателлитном симпозиуме компании «Д-р Редди`s Лабораторис Лтд.», прошедшем в рамках XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя».



К.м.н.
Е.Г. Кобаидзе

Общеизвестно, что питание беременной женщины не только определяет ее здоровье, но и значительно влияет на течение беременности, рост плода и будущее здоровье новорожденного. К.м.н. Е.Г. КОБАИДЗЕ (Пермь) напомнила участникам симпозиума, что с недостатком основных пищевых веществ и энергии связано рождение маловесных детей, а дефицит ряда незаменимых микронутриентов может привести к формированию врожденных пороков развития (ВПР) плода.

Различные формы фолатов и их влияние на здоровье матери и плода

Полноценность питания достигается за счет достаточного по калорийности рациона, сбалансированного по составу биологически значимых элементов, необходимых организму человека для обеспечения нормальной жизнедеятельности. Во время беременности и лактации потребность женщины в макро- и микронутриентах значительно возрастает, в связи с чем в мире широко обсуждается вопрос о целесообразности назначения беременным и кормящим женщинам витаминно-минеральных комплексов. Некоторые авторы придерживаются мнения, что для удовлетворения потребности организма достаточно включать в дневной рацион овощи, фрукты, зелень и продукты животного происхождения (яйца, молоко, рыба, мясо). Однако уже не вызывает сомнения, что потребление продуктов быстрого приготовления, а также замороженных или выращенных путем

применения генной инженерии продуктов значительно ухудшает качество и сбалансированность питания.

Для решения вопроса о целесообразности изменения рациона питания беременной и назначения ей витаминно-минеральных комплексов многие авторы рекомендуют провести ряд тестов. Прежде всего, при сборе анамнеза следует тщательно изучить примерный рацион питания женщины, для чего беременной рекомендуется вести дневник питания в течение как минимум 7 дней. Обязательно необходимо уточнить наличие или отсутствие косвенных признаков авитаминоза (утомляемость, сухость кожи и слизистых, кровоточивость десен, ломкость ногтей и др.). Кроме того, следует исключить заболевания желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы, которые могут способствовать развитию или быть следствием недостаточности микро-

не может полностью превратиться в биологически активную форму – 5-метилтетрагидрофолат. Так, полиморфизм гена C677T приводит к термоллабильности метилентетрагидрофолатредуктазы. У гомозиготных генотипов активность фермента снижается на 70%, что приводит к значительной гипергомоцистеинемии. Как показали популяционные исследования, гомозиготный тип (ТТ) встречается примерно в 9% случаев, гетерозиготный (СТ) – в 34%, а так называемый дикий тип (СС) – в 57%. В последние годы получены многочисленные доказательства того, что среди женщин с осложненной беременностью значительно чаще встречаются гомозиготные (ТТ) и даже гетерозиготные (СТ) генотипы.

Таким образом, в некоторых случаях недостаточно и неэффективно просто потреблять фолиевую кислоту. В связи с этим с целью коррекции фолатного статуса во время беременности оптимальным является прием биологически активной формы фолатов в виде 5-метилтетрагидрофолата (метафолин). Е.Г. Кобаидзе процитировала профессора К. Пьетржика, который утверждает, что «метафолин обладает значительно лучшей биологической эффективностью, чем фолиевая кислота. Оптимального содержания фолата в организме женщины не только в период беременности, но и в период кормления грудью можно достичь при помощи частичной замены фолиевой кислоты этим соединением». Из всех представленных витамин-

но-минеральных комплексов для женщин, применяющихся в период прегравидарной подготовки и беременности, метафолин содержится только в Фемибионе I Наталкер (предназначенном для женщин, планирующих беременность и беременных на сроке до 13 недель). Кроме метафолина, в состав Фемибиона I Наталкер входят витамины С, РР, Е, В₁, В₂, В₅, В₆, В₁₂, биотин, йод – все необходимые женщине в этот период жизни нутриенты. В заключение Е.Г. Кобаидзе еще раз подчеркнула, что акушеры-гинекологи, рекомендуя женщинам прием витаминных минеральных комплексов, не только обеспечивают ее необходимыми для здоровья нутриентами, но и предотвращают нарушения здоровья ее будущего ребенка.



Профессор
О.А. Громова

Необходимость приема фолиевой кислоты в адекватных дозах подчеркнула д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Ивановской государственной медицинской академии О.А. ГРОМОВА. По данным крупных исследований, включающих десятки тысяч человек, большинство взрослых людей потребляют меньше фолатов, чем это установлено нормами. Беременным и кормящим женщинам рекомендуется 400–800 мкг фолатов в сутки, а всем остальным – 400 мкг/сут, верхний предел физиологической

Избыточные дозы фолиевой кислоты. Чего больше – вреда или пользы?

потребности – 1000 мкг. Степень всасывания и утилизации фолатов и фолиевой кислоты зависит от характера пищи, способа ее приготовления и состояния желудочно-кишечного тракта. Нарушать усвоение фолиевой кислоты могут лекарственные препараты: противовоспалительные средства, антиметаболиты фолиевой кислоты, гипогликемические, диуретические и сульфаниламидные препараты. К дефициту фолиевой кислоты приводят также заболевания печени, поскольку печень является одним из основных депо фолатов.

Однако можно ли компенсировать дефицит фолатов и фолиевой кислоты только за счет питания? Как уже говорила к.м.н. Е.Г. Кобаидзе, чтобы обеспечить поступление ежедневной дозы фолатов в организм, надо, например, съесть 500 г вареной печени. Во-первых, это маловероятно, а во-вторых, чревато получением избыточного количества витамина А, потребление которого жестко регламентировано при беременности. Со-

держание ретинола в 100 г печени составляет от 5000 до 17 000 мкг, что в 1,7–5,7 раза выше рекомендуемой суточной нормы потребления. Таким образом, уровень ретинола в крови будет значительно выше у женщин, потреблявших паштет из печени, нежели у женщин, принимавших витамин А в составе витаминно-минеральных комплексов. Следовательно, гипервитаминоз более вероятен при следовании безграмотным советам, таким как «ешьте больше печени», чем при употреблении специально разработанных витаминно-минеральных комплексов. Профессор О.А. Громова затронула еще одну важную проблему – дозировки фолиевой кислоты. Фолиевая кислота не является эндогенным фолатом и в дозах, превышающих рекомендованные нормы, приводит к развитию функционального дефицита фолатов. После перорального приема фолиевой кислоты происходит ее абсорбция в тонком кишечнике и в течение 2–3 часов уровни фолие-

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

вой кислоты достигают максимума в плазме крови. С током крови привнесенная фолиевая кислота поступает практически во все органы и ткани и взаимодействует с фолат-транспортёрами (или так называемыми фолат-рецепторами) – белками, связанными с полисахаридами мембраны и переносящими фолаты внутрь клетки. Фолат-транспортёры имеют более высокое сродство к экзогенной фолиевой кислоте, чем к основным формам фолатов крови (тетрагидрофолатам). Следовательно, избыток экзогенной фолиевой кислоты в плазме крови ингибирует транспорт эндогенных фолатов, более востребованных для нужд организма. В результате на фоне избыточного приема фолиевой кислоты возникает функциональный недостаток эндогенных фолатов, которые не могут реализовать свои эффекты, так как метаболические маршруты оккупированы избытком введенной в составе препаратов фолиевой кислоты. Таким образом, сбалансированное дозирование фолиевой кислоты фундаментально обосновано (рис. 2). Эффективность и безопасность использования синтетической фолиевой кислоты доказаны для доз 400–1000 мг/сут. Именно при поступлении такой дозы фолатов риск дефектов нервной трубки снижается на 40–70%, уменьшается также вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна, синдромом Ангельмана, синдромом хрупкой X хромосомы. Однако женщинам, например, с высоким риском рождения ребенка с дефектом нервной трубки многие гинекологи по-прежнему рекомендуют прием фолатов в дозе 4000–6000 мкг/сут. Столь высокая дозировка синтетической фолиевой кислоты необоснованна. Более того, данные клинических испытаний препаратов фолиевой кислоты указали на повышение риска развития онкологических заболеваний при передозировке фолиевой кислоты. Другие негативные эффекты избыточно-

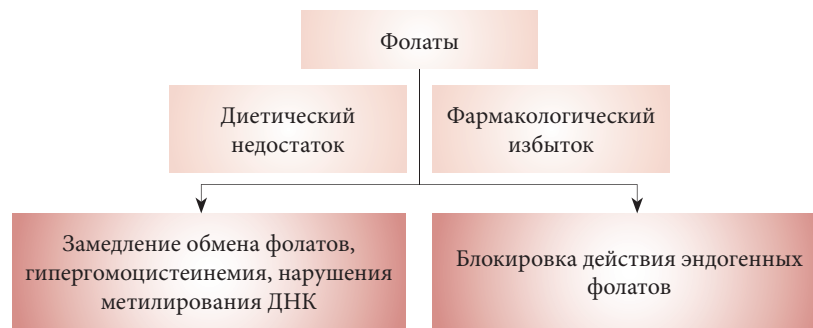


Рис. 2. Результаты недостаточного и избыточного поступления фолатов в организм

Более высокая биодоступность метафолина, входящего в состав витаминного минерального комплекса Фемибион I Наталкер, позволяет снизить риск рождения плода с пороками развития у более широкого круга пациенток, по сравнению с теми, кто принимает монопрепараты фолиевой кислоты.

го потребления синтетической фолиевой кислоты – это увеличение риска развития ожирения у детей, родившихся от матерей с высокими уровнями фолатов плазмы во время беременности, понижение антионкологического иммунитета (активности НК-лимфоцитов) в постменопаузальный период и др. Таким образом, поголовное назначение высоких доз фолиевой кислоты клинически не подтверждено и не оправдано. Кроме необходимости соблюдения адекватной дозы следует обратить внимание на то, в каком виде она должна вводиться в организм. Профессор Э.И. Цейтель, научный директор Фонда общественного контроля наследственных заболеваний, проводил сравнение эффективности поливитаминных комплексов, содержащих фолиевую кислоту, и монотерапии фолиевой кислотой. Риск дефектов нервной трубки снизился на 92% при приеме поливитаминов и лишь на 32% – при приеме монопрепаратов фолиевой кислоты. Установлено снижение распространенности пороков развития сер-

дечно-сосудистой системы как после использования поливитаминов, так и после использования высоких доз фолиевой кислоты, однако профилактическая эффективность поливитаминов была выше. Снижение распространенности пороков развития мочевыводящих путей, врожденного пилоростеноза и пороков развития конечностей было отмечено только после использования поливитаминов как в исследованиях Э.И. Цейтеля, так и в других наблюдательных исследованиях. Таким образом, беременным следует рекомендовать прием поливитаминных и минеральных комплексов, сбалансированных по составу и содержащих обоснованные дозы таких важных элементов, как фолиевая кислота. К таким препаратам относится и Фемибион I Наталкер. Более высокая биодоступность метафолина, входящего в состав Фемибиона, позволяет снизить риск рождения плода с пороками развития у более широкого круга пациенток, по сравнению с теми, кто принимает монопрепараты фолиевой кислоты.

акушерство



К.м.н. Н.И. Кохно

Согласно данным Национального американского центра по врожденным дефектам развития, ежегодно в мире рождается от 10 до 20 млн детей с врожденными аномалиями. К.м.н. Н.И. КОХНО (зав. кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья Института усовершенствования врачей НМХЦ им. Н.И. Пирогова) подчеркнула, что рождение ребенка с врожденным пороком развития является серьезной социально-экономической проблемой. Это связано с тем, что ВПР вносит значимый вклад в структуру причин младенческой смертности, детской заболеваемости и инвалидности. Значительных экономических затрат требует высококвалифицированная медико-социальная помощь детям с ВПР. Кроме того, следует учитывать морально-психологические аспекты воздействия факта рождения ребенка с ВПР на благополучие семьи и общества в целом. Выявить ВПР в первом триместре беременности позволяют ультразвуковые методы исследования.

Роль фолатов в профилактике и лечении врожденных пороков развития у детей

При обнаружении ВПР, не совместимых с жизнью, рекомендуется прерывание беременности по медицинским показаниям. ВПР, которые можно корректировать в неонатальном периоде, не являются показанием для прерывания беременности. Однако есть пороки, которые не просто отражаются на качестве жизни, а приводят к глубокой инвалидизации детей, такие как дефекты нервной трубки.

В структуре этиологических причин дефектов нервной трубки значительную роль играет гипергомоцистеинемия – повышенная концентрация гомоцистеина (серосодержащая аминокислота) в крови. Гомоцистеин свободно проникает через плацентарный барьер и оказывает тератогенное и фетотоксическое действие. Взаимодействуя с NMDA-рецепторами на мембране лимфоцитов, гомоцистеин увеличивает уровень кальция и свободных радикалов в клетке, что в конечном итоге приводит к росту выработки продукции лимфоцитами интерферона-гамма и фактора некроза опухоли альфа. Таким образом, гомоцистеин и продукты его обмена могут оказывать систематическую стимуляцию клеток иммунной системы, тем самым истощая ее и являясь серьезным фактором риска развития целого ряда заболеваний. Так, повышенный уровень гомоцистеина может стать причиной нарушения микроциркуляции, микротромбообразования, эн-

дотелиоза, невынашивания беременности, гестоза. Исследования показали, что высокий уровень содержания гомоцистеина в крови увеличивает риск преждевременных родов (ранее 32 недель) почти в 2 раза.

Гомоцистеин не является структурным элементом белков, а потому не поступает в организм с пищей, единственный источник гомоцистеина в организме человека – это метаболическое превращение метионина, одной из восьми незаменимых аминокислот. Ключевую роль в синтезе метионина из гомоцистеина играет фермент 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза, который восстанавливает 5,10-метилентетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата, несущего на себе метильную группу, необходимую для реметилирования гомоцистеина. Кофакторами ферментов, участвующих в этих процессах, выступают витамины, прежде всего пиридоксин (витамин B₆), цианокобаламин (витамин B₁₂), и фолиевая кислота. Именно поэтому повышенный уровень гомоцистеина может быть связан с дефицитом фолиевой кислоты, витаминов B₆, B₁₂, а также генетическими дефектами ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина. Результатом недостаточного поступления фолатов в организм женщины во время беременности могут быть не только ВПР (сердечно-сосудистой, нервной систем, конечностей, органов зрения) плода, но и рождение детей с маленьким весом (гипотрофия), тромбоцитопения, преждевременные роды, невынашивание беременности, преждевременная отслойка плаценты.

Среди причин выкидыша недостаточное потребление фолатов называется в 19% случаев для женщин с однократным выкидышем и в 30% случаев для женщин с повторяющимися выкидышами

Метафолин обладает оптимальной биодоступностью, является биологическим эквивалентом для снижения уровня гомоцистеина и обуславливает значительно более высокий уровень содержания фолатов в эритроцитах крови.

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

на начальных сроках беременности.

Защитная концентрация фолатов в эритроцитах составляет 906 нмоль/л (400 нг/мл). При такой концентрации риск развития дефектов нервной трубки минимален. Для достижения защитной концентрации требуется около 20 недель, поскольку уровень фолатов в организме нарастает медленно. Это обуславливает необходимость приема фолиевой кислоты и до зачатия. Дополнительный прием фолиевой кислоты до зачатия снижает частоту преждевременных родов на 20–28-й неделе беременности на 70%, начало терапии только после зачатия уменьшает риск данного осложнения всего на 50%. Кроме того, дополнительный прием фолиевой кислоты уменьшает частоту рождения маловесных детей на 57% и 39% соответственно. Риск развития врожденного порока сердца уменьшается примерно на 26%, дефекта сердечной перегородки – на 40%. Прием фолиевой кислоты/фолатов до начала и в период беременности может также предупредить возникновение других ВПР (мозга,

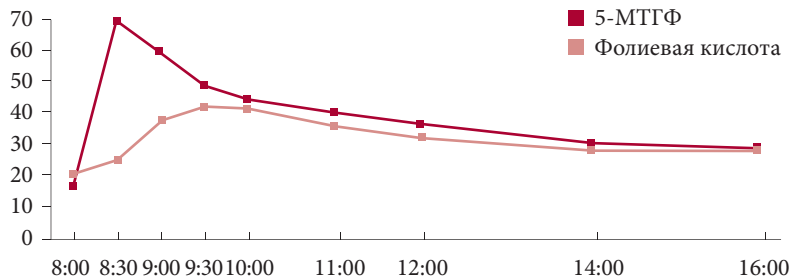


Рис. 3. Уровень концентрации фолатов в плазме крови после разового приема фолиевой кислоты: 400 мг фолиевой кислоты или 5-метилтетрагидрофолата (5-МТГФ)

сердца, конечностей, губ, нёба, органов брюшной полости).

Очень важно, чтобы фолиевая кислота поступала в организм в усваиваемой форме – в форме 5-метилтетрагидрофолата (метафолина) (рис. 3). В этом случае организм непосредственно получает большое количество биологически активной формы вещества, причем оптимальный эффект достигается также в случае полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы. Метафолин обладает оптимальной биодоступностью, является биологическим эквивалентом для снижения уровня гомоцистеина и обуславливает значительно бо-

лее высокий уровень содержания фолатов в эритроцитах крови.

Как уже говорилось, единственный витаминно-минеральный комплекс, который содержит метафолин, – это Фемибион I Наталкер. Он изготовлен без красителей и консервантов, капсулы из крахмала не содержат желатин, лактозу, глютен. Немаловажно, что капсулы легко проглатываются и их можно запивать прохладным молоком. Кроме того, Фемибион I Наталкер хорошо переносится. «Прием Фемибиона позволит не допустить развития серьезных патологий – врожденных пороков развития у детей», – подчеркнула Н.И. Кохно.

Роль фолатов в профилактике и лечении анемии

Как отметил д.м.н., профессор С.В. ПАВЛОВИЧ (кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова), анемия является одним из наиболее частых осложнений беременности. Об анемии могут свидетельствовать следующие симптомы: бледность кожи и слизистых, головокружение, шум в ушах, головная боль, повышенная утомляемость, лабильность настроения, апатия, снижение работоспособности и ослабление способности к концентрации и др. Анемия характеризуется снижением уровня гемоглобина в крови (менее 120 г/л у женщин), уменьшением количества эритроцитов

(менее $4,6 \times 10^{12}$ /мкл у женщин), появлением их патологических форм, а также изменением витаминного баланса, снижением в организме количества микроэлементов и ферментов. В зависимости от уровня гемоглобина определяют тяжесть течения анемии: легкая (110–90 г/л), средняя (89–70 г/л), тяжелая (менее 70 г/л). При оптимальном уровне гемоглобина – 120 г/л – достигается максимальный уровень благоприятных исходов беременности. При уровне гемоглобина 100–110 г/л риск развития преждевременных родов повышается на 20%, 90–100 г/л – на 60%. Чаще всего у беременных встречается железодефицитная анемия, которая характеризуется



Профессор С.В. Павлович

нарушением синтеза гемоглобина из-за развивающегося вследствие различных физиологических и патологических процессов дефицита железа. При дефиците железа у беременных повышается риск осложнений в родах, а при отсутствии своевременной и адек-

Фемибион Наталкер – это новое поколение витаминов для беременных и кормящих женщин. В состав Фемибион I Наталкер, наряду с необходимыми витаминами, входит легкоусвояемая форма фолиевой кислоты – метафолин. Фемибион II Наталкер содержит докозагексаеновую кислоту и витамин E.

ватной терапии может возникнуть дефицит железа и у плода. Наличие железодефицитной анемии может привести к внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода, чаще выявляются признаки внутриутробного инфицирования. У младенцев, родившихся от матерей с анемией, в период новорожденности наблюдается большая потеря массы тела и более медленное ее восстановление, чаще отмечаются гнойно-септические заболевания. Имеются данные о снижении уровня психомоторного развития у детей с анемией первых лет жизни, наблюдаются изменения метаболизма клеточных структур, нарушения синтеза гемоглобина, снижение уровня иммуноглобулинов, комплемента, абсолютного и относительного числа В- и Т-лимфоцитов. 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). Действие фолиевой кислоты тесно связано с действием витамина В₁₂, который играет важную роль в процессах метаболизма, участвует в белковом, жировом и углеводном обмене. Витамин В₁₂ является кофактором фермента гомоцистеинметилтрансферазы, участвующей в превращении гомоцистеина в метионин. Метионин важен для синтеза фосфолипидов и миелиновой оболочки нейронов, поэтому дефицит витамина В₁₂ сопровождается неврологической симптоматикой (психические расстройства,

полиневриты, фуникулярный миелоз – поражение спинного мозга). Накопление гомоцистеина из-за дефицита витамина В₁₂ или фолиевой кислоты является фактором риска развития атеросклеротических изменений. Гипергомоцистеинемия ассоциирована также с нарушениями микроциркуляции, риском тромбообразования, эндотелиальной дисфункции. Доказана взаимосвязь гипергомоцистеинемии с привычным невынашиванием, преэклампсией, хроническим дистрессом плода. При дефиците фолиевой кислоты заместительная терапия назначается в дозе 1–5 мг/сут до нормализации показателей крови. Указанная доза эффективна даже при наличии синдрома мальабсорбции. В дальнейшем прием фолиевой кислоты в дозе до 1 мг/сут должен продолжаться до окончания лактации. Лечение мегалобластной анемии, связанной с дефици-

том витамина В₁₂, производят цианокобаламином внутримышечно по 200–500 мкг/сут в течение недели, затем через день; курс лечения продолжается 4–5 недель. Другой режим лечения предусматривает назначение препарата внутримышечно в дозе 1000 мкг/сут на протяжении 2 недель, затем один раз в неделю до нормализации гематологических показателей, после чего один раз в месяц пожизненно. Для профилактики фолиеводефицитной анемии можно рекомендовать прием специализированных витаминно-минеральных комплексов. Профессор С.В. Павлович отметил, что Фемибион Наталкер – это новое поколение витаминов для беременных и кормящих женщин. Активные компоненты распределены между 2 лекарственными формами. Фемибион I Наталкер содержит, наряду с витаминами С, РР, Е, В₁, В₂, В₅, В₆, В₁₂, легкоусвояемую форму фолиевой кислоты (200 мкг метафолина). Фемибион II Наталкер содержит также докозагексаеновую кислоту и витамин E. В настоящее время существуют результаты исследования, которые доказывают, что прием подобных витаминно-минеральных комплексов до зачатия, в период беременности обеспечивает профилактику ВПР плода и способствует рождению здорового ребенка.

Заключение

Клинические исследования показывают, что у женщин, готовящихся к материнству, а также беременных женщин часто обнаруживается дефицит необходимых нутриентов. Это обуславливает необходимость коррекции рациона питания женщины и назначения ей витаминно-минеральных комплексов, таких как Фемибион I Наталкер и Фемибион II Наталкер, разработанных для приема с момента планирования беременности до 13-й недели геста-

ции и с 13-й недели беременности до конца периода лактации. Фемибион I Наталкер содержит, наряду с витаминами С, РР, Е, В₁, В₂, В₅, В₆, В₁₂, легкоусвояемую форму фолиевой кислоты (200 мкг метафолина). Метафолин позволяет обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях независимо от активности ферментных систем, снизить риск недонашенной беременности, предупредить развитие серьезных ВПР плода и способствовать рождению здорового ребенка. ☺

акушерство