

# Инновационные подходы к коррекции микронутриентного статуса беременных и кормящих женщин

С.И. Жук, К.К. Бондаренко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Большинство исследований последних лет демонстрируют влияние нарушений в обмене фолатов и метионинном цикле на патогенез дефектов нервной трубки (ДНТ) плода. Метафолин имеет ряд преимуществ, к которым в первую очередь относится непосредственное поступление в организм человека веществ в биологически активной форме и наличие оптимального эффекта, даже в случае, когда у пациентки гомозиготный и/или гетерозиготный генотип 677СТ полиморфизма МТТФР.

С целью профилактики и лечения различных патологических состояний, связанных с дефицитом фолатов во время беременности, целесообразно применять витаминно-минеральные комплексы, содержащие метафолин – активную форму фолатов с высокой биодоступностью.

**Ключевые слова:** МТТФР, метафолин, фолиевая кислота, беременность.

Оценка роли питания беременных в формировании здоровья ребенка в перинатальный период и младенчестве радикально изменилась в последние несколько десятилетий. Полноценное питание во время беременности имеет огромное значение, поскольку не только обеспечивает энергетические потребности организма матери, но и является субстратом для развития новых тканей плода, а также создает энергетический резерв для лактации. Важно помнить, что качество питания зависит от адекватной обеспеченности микронутриентами – витаминами, микроэлементами, полиненасыщенными жирными кислотами, поскольку плод может получить их только от матери. Именно дефицит микронутриентов является одной из причин дефектов развития в антенатальный период: от легкой степени гипотрофии до тяжелых соматических пороков плода. В настоящее время накоплены обширные и убедительные данные, демонстрирующие достоверное снижение частоты врожденных пороков развития нервной трубки, мочевой, сердечно-сосудистой системы у детей, матери которых получали витамины во время беременности в виде витаминно-минеральных комплексов.

Причины дефицита микронутриентов во время беременности хорошо изучены. Основными, безусловно, являются нерациональное несбалансированное питание и низкое содержание микронутриентов в продуктах. Дополнительными факторами являются курение, хронические стрессы, болезни, а также осложнения беременности, прежде всего ранний токсикоз.

Фолиевая кислота – это синтетическая пищевая добавка, которая присутствует в обогащенных пищевых продуктах и витаминных препаратах.

Термин «фолаты» обычно используют как непатентованное название для группы химически родственных соединений на основе структуры фолиевой кислоты.

Пищевые фолаты – это питательные вещества, присутствующие в натуральных пищевых продуктах, таких, как зе-

леные листовые овощи, бобовые, яичный желток, печень и цитрусовые.

Значение фолиевой кислоты в организме переоценить невозможно, поскольку основная функция этого жизненно важного витамина – синтез ДНК и клеточная репликация. Фолаты участвуют в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, эссенциальных фосфолипидов, нейротрансмиттеров (серотонин, мелатонин, дофамин). Именно с недостатком фолиевой кислоты связывают развитие депрессий у молодых людей, прежде всего женщин в мено- и постменопаузе. Чрезвычайно важна роль фолатов в формировании новых кровеносных сосудов маточно-плацентарного ложа. Дефицит фолиевой кислоты является причиной различных осложнений беременности (помимо дефекта нервной трубки), таких, как самопроизвольный аборт, преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты. Основой этой патологии является приобретенная гипергомоцистеинемия, сопровождающая дефицит витаминов группы В и фолиевой кислоты.

Большинство исследований последних лет демонстрируют влияние нарушений в обмене фолатов и метионинном цикле на патогенез дефектов нервной трубки (ДНТ) плода.

ДНТ (spinabifida) по-прежнему остаются одним из самых распространенных врожденных пороков развития. Ежегодно в США регистрируют 1 случай ДНТ на 1000 беременностей, при этом 4000 беременностей в год прерываются, включая самопроизвольный выкидыш и искусственный аборт, из-за нарушений развития центральной нервной системы (ЦНС) плода. Ежегодно частота выявления ДНТ в России составляет 0,45%; смертность вследствие ДНТ – 300 новорожденных (2% общей детской смертности).

Ряд исследований установили, что оральные контрацептивы (ОК), содержащие даже менее 50 мкг эстрогенов (все современные препараты содержат их не больше 35 мкг), нарушают кинетику фолатов, и в крови женщин, использующих ОК, повышено содержание витамина А, а также снижены концентрации витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. Таким образом, риск развития ДНТ выше у пациенток, которые забеременели сразу после длительного приема ОК, особенно при наличии генетических мутаций ферментов (МТНФР, МТS и пр.), и дополнительно не принимали фолиевую кислоту и витамины группы В.

Особую группу риска по дефициту фолатов и витаминов группы В составляют пациентки, длительное время получавшие гормональную контрацепцию, а также курящие, злоупотребляющие кофе (более 5 чашек в день) и, безусловно, пациентки с генетическими факторами (мутацией метилентетрагидрофолата (МТНФР), цистатионин-*b*-синтетазы (СBS), транскобаламина), мальабсорбцией, несбалансированным питанием, диагностированной гипергомоцистеинемией (ГГЦ) и ДНТ плода в анамнезе. Следует также учитывать, что до 80% женщин в возрасте от 18 до 40 лет имеют субоптимальные концентрации фолатов в крови.

Профилактическое назначение фолатов и витаминов группы В, а также коррекция диеты значительно снижают частоту развития пороков нервной трубки у плода.

По данным крупных исследований, включающих десятки тысяч человек, большинство взрослых людей потребляют меньше фолатов, чем это установлено нормами. В частности, изучение потребления фолатов населением Германии на протяжении 1997–2000 гг. показало, что в среднем потребление фолатов взрослыми составляет 250 мкг/сут вместо установленных для Германии 320 мкг/сут. При этом у 25% женщин детородного возраста содержание фолатов в эритроцитах и плазме крови снижено.

Наибольшие количества фолиевой кислоты содержат такие продукты, как пенья, дрожжи, листовые овощи (шпинат, петрушка, салат латук, перо лука и др.). Необходимый уровень фолатов может обеспечить потребление 800 г свежего салата, 500 г свежей петрушки или 500 г вареной печени в день, что маловероятно в реальной жизни. Таким образом, очевидно, что в большинстве случаев не обойтись без дополнительного приема витаминно-минеральных комплексов.

Так, в Дублине было проведено обогащение круп (фортификация зерновых), являющихся важной составной частью ирландской диеты, витамином В<sub>12</sub> в 1981 г. и фолиевой кислотой в 1987 г., что привело к снижению частоты рождения детей с ДНТ с 4,7 до 1,3 на 1000 новорожденных. Профилактика ДНТ приобрела масштабы национальных программ здоровья во многих развитых странах. Например, в США и Канаде ввели в действие программу по обогащению зерновых фолатами, прежде всего для снижения риска рождения детей с ДНТ, на фоне которой число новорожденных с ДНТ уменьшилось на 19% (Нопет М.А. и соавт., 2001). В ряде стран предпочитают проводить программы, направленные на профилактическое использование фолатсодержащих препаратов женщинами детородного возраста. Так, по данным многоцентрового исследования, проведенного в 33 клинических центрах Англии (обследованы 1817 женщин), более 75 % случаев ДНТ можно предотвращать с помощью назначения фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>.

Актуальными вопросами оптимальной профилактики ДНТ плода являются длительность применения и дозы фолиевой кислоты. Согласно рекомендациям различных международных организаций (включая Food and Drug Administration, США; March of Dimes CDC-Alanta – Spina Bifida Association Public Health Service; Reino Unido Juntade Sanidady Consumode Espana, 2001, и др.), женщины с неотягощенным по ДНТ анамнезом должны получать 400 мкг фолиевой кислоты в сутки в сочетании с витамином В<sub>12</sub> в дозе 2 мкг/сут, как минимум, за месяц до зачатия и на протяжении I триместра беременности. В Италии с 2005 г. законодательно утверждена необходимость ежедневного приема 400 мкг фолиевой кислоты женщинами, планирующими беременность.

Беременным и кормящим женщинам рекомендуется употреблять 400–800 мкг/сут, верхний предел физиологической потребности – 1000 мкг (Нормы РФ, 2008). Суточная доза потребления фолиевой кислоты для женщин репродуктивного возраста и беременных с неотягощенным акушерским анамнезом составляет 400–600 мкг/сут, для кормящих – 500 мкг/сут.

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 сни-

жение распространенности пороков развития сердечно-сосудистой системы как после использования поливитаминов, так и после использования высоких доз фолиевой кислоты, однако профилактическая эффективность поливитаминов была выше.

### Фолаты, фолиевая кислота, L-метилфолат и Метафолин

Фолат, или витамин В<sub>9</sub>, считается одним из 13 незаменимых витаминов. Фолаты не синтезируются в организме, их нужно получать либо из пищи, либо посредством дополнительного приема. Ни фолаты, ни фолиевая кислота не являются метаболически активными. Биологической активностью обладают лишь тетрагидрофолат и его производные, а фолиевая кислота сама по себе не является биологически активным соединением.

Чтобы участвовать в клеточном метаболизме, фолиевая кислота и фолаты должны подвергнуться редуцированию. L-5-метилтетрагидрофолат (L-метилфолат) является доминирующей формой фолата, которая циркулирует в плазме крови и участвует в биологических процессах

Метафолин – синтетическое производное, созданное на базе 5-метил-тетрагидрофолата (5-МТГФ). Единственное различие между Метафוליном и 5-МТГФ – присутствие иона кальция. В организме Метафолин распадается на ионы кальция и 5-МТГФ. Метафолин (кальциевая соль L-5-метилтетрагидрофолиевой кислоты) – молекула, идентичная фолатам, содержащимся в пищевых продуктах и организме человека.

Метафолин имеет ряд преимуществ, к которым в первую очередь относятся непосредственное поступление в организм вещества в биологически активной форме и наличие оптимального эффекта, даже в случае, когда у пациентки гомозиготный и/или гетерозиготный генотип 677С Т полиморфизма МТГФР.

Метафолин в дозе 200 мкг входит в состав витаминно-минерального комплекса Фемибион I Наталкер, который помимо этого компонента содержит витамины С, РР, Е, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, важная метаболическая функция которых во время беременности безусловно доказана.

Возможным заменителем фолиевой кислоты может стать естественная для биологических систем форма – [6S]-5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ). Ее использование вместо фолиевой кислоты или в дополнение к ней было бы оправданно при доказательстве равной эффективности с точки зрения предотвращения формирования ДНТ. Поскольку взаимосвязь между уровнем фолатов и риском развития ДНТ уже доказана, то в качестве конечной точки исследования возможно использование такого параметра, как уровень фолатов в эритроцитах.

Целью двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования Y. Lamersi соавторов было изучение эффективности ежедневного приема 5-МТГФ по сравнению с фолиевой кислотой с точки зрения увеличения уровня фолатов в эритроцитах – общепринятого индикатора содержания фолатов и маркера риска возникновения ДНТ у здоровых женщин репродуктивного возраста.

После проведения скрининга в исследование были включены 144 женщины в возрасте 19–33 лет. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельным дизайном проводили в течение 24 нед. Участники были рандомизированы на 4 группы и получали соответственно: 400 мкг фолиевой кислоты, 416 мкг 5-МТГФ, 208 мкг 5-МТГФ и плацебо.

Исходно группы не различались по возрасту, индексу массы тела, содержанию фолатов в эритроцитах и плазме, а также по потреблению фолатов с пищей (таблица). Привер-

Исходные характеристики исследуемых групп

Показатель	400 мкг фолиевой кислоты, n=34	416 мкг 5-МТГФ, n=35	208 мкг 5-МТГФ, n=33	Плацебо, n=34
Возраст, годы	23,6±3,2*	24,2±4,0	23,1±2,7	22,6±2,4
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	20,7±2,4	21,6±3,0	21,0±2,3	21,3±1,8
Содержание фолатов в эритроцитах, нмоль/л	668 (593,752)**	603 (525,692)	656 (594,726)	682 (612,761)
Содержание фолатов в плазме, нмоль/л	19,3(16,3,22,9)	18,3 (15,9,21,1)	19,6 (16,8,22,8)	19,7(17,5,22,2)
Потребление фолатов с пищей, мкг/день	244(212,281)	252 (215,295)	225 (199,254)	232 (204,263)

Примечания: \* – арифметическое среднее ± стандартное отклонение; \*\* – геометрическое среднее ± стандартное отклонение.

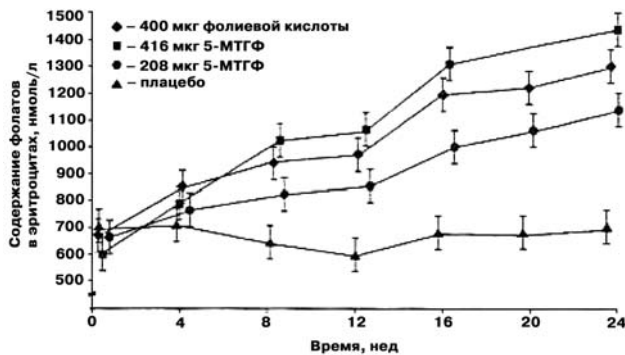


Рис. 1. Динамика средних геометрических значений содержания фолатов в эритроцитах в течение 24 нед приема

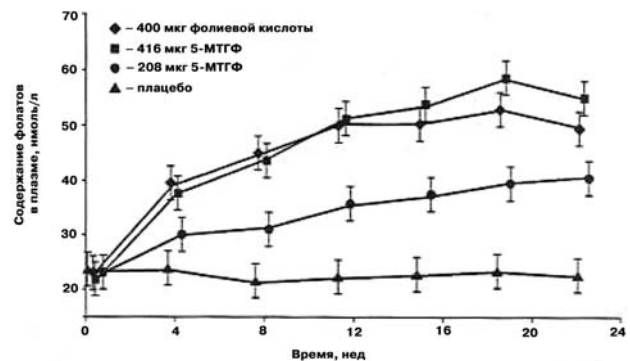


Рис. 2. Динамика средних геометрических значений содержания фолатов в плазме в течение 24 нед приема

женность терапии была высокой, при этом не было достоверных различий между группами ( $p > 0,05$ ).

На рис. 1 и 2 представлены средние значения концентрации фолатов в эритроцитах и плазме крови во всех трех терапевтических группах и группе плацебо. Статистически достоверные изменения в динамике были выявлены как для концентрации фолатов в эритроцитах, так и для их концентрации в плазме.

Результаты долгосрочного исследования, проведенного в группе здоровых небеременных женщин, продемонстрировали более высокую эффективность биологически активной формы 5-МТГФ по сравнению с эквивалентной дозой фолиевой кислоты в отношении создаваемого уровня фолатов. В качестве индикатора уровня фолатов, непосредственно влияющего на риск развития ДНТ, выбрано содержание фолатов в эритроцитах. Половинная доза 5-МТГФ, равная 208 мкг/сут, не была настолько же эффективной, как доза

416 мкг 5-МТГФ или 400 мкг фолиевой кислоты. Через 24 нед применения всех форм фолатов среднее содержание фолатов в эритроцитах превышало 906 нмоль/л, что принято за пороговое значение, после которого риск развития ДНТ минимален.

Результаты исследования доказали, что применение 5-МТГФ более эффективно по сравнению с фолиевой кислотой увеличивает содержание фолатов в эритроцитах у женщин репродуктивного возраста. Дополнительный прием 5-МТГФ может стать адекватной альтернативой фолиевой кислоте в поддержании нормального уровня фолатов и, таким образом, в снижении риска развития внутриутробных ДНТ. На основании полученных в исследовании данных рекомендуемый период приема фолиевой кислоты (в течение 4 нед до зачатия) для максимального снижения риска возникновения пороков нервной трубки плода может быть увеличен, как минимум, до 12 нед до зачатия.

**Інноваційні підходи до корекції мікронутрієнтного статусу вагітних і жінок, що годують**  
**С.І. Жук, К.К. Бондаренко**

Більшість досліджень останніх років демонструють вплив порушень в обміні фолатів і метіоніновому циклі на патогенез дефектів нервової трубки (ДНТ) плода. Метафолін має ряд переваг, до яких в першу чергу відноситься безпосереднє надходження в організм людини речовин в біологічно активній формі і наявність оптимального ефекту, навіть у разі, коли у пацієнтки гомозиготний і/або гетерозиготний генотип 677С Т поліморфізму МТГФР.

З метою профілактики та лікування різних патологічних станів, пов'язаних з дефіцитом фолатів під час вагітності, доцільно застосовувати вітамінно-мінеральні комплекси, що містять метафолін – активну форму фолатів з високою біодоступністю.

**Ключові слова:** МТГФР, метафолін, фолева кислота, вагітність.

**Innovative approaches to the correction of chronotrope status of pregnant and lactating women**  
**S.I. Zhuk, K.K. Bondarenko**

Most recent studies show the impact of violations in the metabolism of folate and metin period in the pathogenesis of neural tube defects (NTD) of the fetus. Metafolin has a number of advantages, which primarily includes direct intake of substances in biologically active form and the optimum effect, even in the case when the patient homozygote and/or heterozygote genotype 677C T polymorphism in MTHFR.

With the aim of prevention and treatment of various pathological conditions related to folate deficiency during pregnancy, it is advisable to apply vitamin-mineral complexes, containing metafolin - active form of folate with high bioavailability.

**Key words:** MTHFR, metafolin, folic acid, pregnancy.

Сведения об авторах

**Жук Светлана Ивановна** – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11. *E-mail: Zhuksvilana@ukr.net*

**Бондаренко Константин Константинович** – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел: (044) 460-54-45. *E-mail: slim40@yandex.ua*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Громова О.А. XIII Всероссийский научный форум «Мать и дитя». Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.» Фолаты: мифы и реальность. Избыточные дозы фолиевой кислоты. Чего больше – вреда или пользы? Гинекология. 2012; 5.
2. Ших Е.В., Ильенко Л.И. Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-минеральных комплексов у женщин в период беременности. – М.: Медпрактика, 2007; 80. Галина Т.В., Симоновская Х.Ю. Метафолин в составе КОК – инвестиция в репродуктивное благополучие. Мировые новости: современная контрацепция как новые возможности предгравидарной подготовки / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013; 24.
3. Voutilainen S., Rissanen T.H., Virtanen J., Lakka T.A. Salonen J.T.; Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. Low dietary folate intake is as excess incidence of acute coronary events: The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. Circulation. 2001; 103 (22): 2674–2680.
4. Shane B. Folic acid, vitamin B12, and vitamin B6. In: Stipanuk M, ed. Biochemical and Physiological aspects of Human Nutrition. Philadelphia, PA: WB Saunders Co.; 2000; 483–518.
5. Weir D.G., Molloy A.M. Microvascular disease and dementia in the elderly: are they related to hyperhomocysteinemia? Am J Clin Nutr. 2000; 71 (4): 859–860.
6. Morris M.C., Evans D.A., Schneider J.A., Tangney C.C., Bienias J.L., Aggarwal N.T. Dietary folate and vitamins B-12 and B-6 not associated with incident Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2006; 9 (4): 435-443.
7. Wang H.X., Wahlin A., Basun H., Fastbom J., Winblad B., Fratiglioni L. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. Neurology. 2001; 56 (9): 1188–1294.
8. McNulty H., Cuskelly G.J., Ward M. Response of red blood cell folate to intervention: implications for folate recommendations for the prevention of neuronal tube defects. Am J Clin Nutr. 2000; 71: 5 Suppl: 1308S–1311S.
9. Shane B. Folic acid, vitamin B-12, and vitamin B-6. In: Stipanuk M, ed. Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition. Philadelphia, PA: WB Saunders Co.; 2000; 483–518.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate-United States, 1995-1996 and 1999–2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004; 53 (17): 362–365
11. McNulty H., Cuskelly G.J., Ward M. Response of red blood cell folate to intervention: implications for folate recommendations for the prevention of neuronal tube defects. Am J Clin Nutr. 2000; 71: 5 Suppl: 1308S–1311S.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate-United States, 1995–1996 and 1999–2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004; 53 (17): 362–365.

Статья поступила в редакцию 11.10.2016