

Роль фолатов в развитии осложнений беременности

О.А. Пустотина, А.Э. Ахмедова

КМ-клиник, г. Москва

«ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Акушерство и гинекология» № 3 (35)/ 2014

В статье рассматриваются биологические функции фолатов в организме, описан метаболизм фолиевой кислоты. Анализируется роль фолиевой кислоты при беременности, а также обсуждаются негативные последствия дефицита и переизбытка фолатов в период гестации. Приведены результаты наблюдения за беременными с полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы, которые принимали витаминно-минеральный комплекс, содержащий активную форму фолатов – метафолин. Применение комплекса позволило качественно и количественно нормализовать гематологические показатели, а также значительно снизить риск осложнений беременности.

Ключевые слова: метафолин, фолиевая кислота, pregnancy, folic acid, hyperhomocysteinemia, metafolin.

Роль фолиевой кислоты в организме.

Дефицит фолатов и осложнения беременности

Фолаты, содержащиеся в пищевых продуктах, представляют собой химические соединения на основе фолиевой кислоты (витамина В₉). Они участвуют в важнейших обменных процессах в организме. Так, фолаты играют ключевую роль в синтезе нуклеотидов и репликации ДНК, без которых невозможны физиологическое деление и нормальный рост всех клеток [1, 2]. При дефиците фолатов процесс репликации нарушается, что в первую очередь отражается на быстро пролиферирующих клетках, таких, как кроветворные и эпителиальные. Повреждение кроветворных клеток приводит к нарушению гемопоэза в костном мозге и формированию мегалобластного типа кроветворения, который обнаруживается фолиеводефицитной мегалобластной анемией [3]. В результате повреждения эпителиальных клеток ухудшается регенерация кожи и слизистых оболочек [1, 2].

Фолаты также принимают участие в реакциях метилирования белков, гормонов, липидов, нейромедиаторов и других субстратов обмена веществ [4]. Нарушения цикла метилирования проявляются различными невропатиями и болезнью Альцгеймера, что обусловлено повреждением оболочки нервных окончаний и нарушением проводимости по ним нервных импульсов [4, 5, 7].

Важнейший субстрат для метилирования в организме – ДНК. Метилирование ДНК обеспечивает функционирование клеточного генома, регуляцию онтогенеза и клеточную дифференцировку. Иммунная система через реакции метилирования распознает и подавляет экспрессию чужеродных генов. Результатом дефектов метилирования становятся такие патологические состояния, как рак, атеросклероз, нейродегенеративные, аутоиммунные и аллергические заболевания [4, 6, 8–10].

Наряду с кроветворными и эпителиальными клетками быстро пролиферирующим относятся ткани хориона, которые также высокочувствительны к негативному влиянию дефицита фолатов. Расстройство работы генома эмбриональных клеток во время их деления и дифференцировки приводит к нарушению эмбриогенеза и формированию пороков развития у плода [11–15].

Один из тяжелейших пороков, связанных с дефицитом фолатов, – незарождение нервной трубки у плода. По данным

рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, дополнительный прием фолатов снижал частоту развития порока нервной трубки на 72% (1,0% у беременных, принимавших фолаты, и 3,5% у беременных, не принимавших фолаты) [11]. Необходимость дополнительного приема фолатов во время беременности для обеспечения нормального развития плода и рождения здорового ребенка подтверждаются и другие масштабные исследования [16–20].

Существует четкая зависимость частоты порока нервной трубки у плода от уровня фолатов в эритроцитах крови беременной [21]. Минимально достаточная концентрация фолатов для рождения здорового ребенка составляет 906 нмоль/л и встречается в популяции всего в 13% случаев [22], поэтому программы по дотации фолатов беременным существуют во всем мире [4, 13, 17].

Дефицит фолатов приводит не только к дефектам нервной трубки у плода, но и к целому спектру различных аномалий мозга, конечностей, ушей, мочевыделительной системы, а также формированию расщелины верхнего неба и омфалоцеле [15, 23–25]. Чаще всего (примерно у одного из 100 новорожденных) встречаются пороки сердечно-сосудистой системы. В одном из исследований было показано, что дополнительный прием фолиевой кислоты на протяжении четырех недель до зачатия и первых 12 недель беременности снижает риск развития врожденного порока сердца на 26% и дефекта сердечной перегородки – на 40% [19].

Кроме негативного влияния на эмбриогенез недостаточное потребление фолатов во время беременности нарушает пролиферацию клеток хориона и формирование плаценты [15, 23, 25]. В дальнейшем это приводит к осложненному течению беременности: повышается риск невынашивания, плацентарной недостаточности и задержки роста плода, увеличивается количество случаев преэклампсии [20, 21, 24, 26]. Риск данных осложнений еще более возрастает при обнаружении в крови высокого уровня гомоцистеина, метаболизм которого напрямую связан с метаболизмом фолатов [25–30].

Метаболизм фолатов

Как известно, фолаты не синтезируются в организме, поэтому их нужно получать либо из продуктов питания, либо посредством дополнительного приема. Большинство пищевых фолатов при поступлении в организм биологически не активны. Всасывается в систему кровообращения и затем потребляется клетками только одна форма фолиевой кислоты – моноглутамат 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ) (рис. 1). Остальные формы фолатов представляют собой полиглутаматы, которые в щеточной каемке слизистой оболочки кишечника преобразуются в моноглутаматы и при всасывании из кишечника в кровь под воздействием фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) тоже превращаются в моноглутамат 5-МТГФ. Последний поступает в клетки организма и участвует в биологических процессах: циклах клеточной репликации и метилирования (рис. 2) [1, 2, 4].

Цикл метилирования включает трансформацию аминокислоты метионин, поступающей в организм с продуктами животного происхождения (мясом, молоком и яйцами), в S-аденозилметионин и затем гомоцистеин. S-аденозилметио-

нин является донором метила для всех клеточных метилтрансфераз, метилирующих различные субстраты (ДНК, белки, липиды). После потери метильной группы он преобразуется в гомоцистеин, часть которого метаболизируется при участии V_6 -зависимого фермента цистатионинсинтазы и выводится почками, а часть повторно метилируется и превращается в метионин, что ведет к возобновлению клеточного цикла метилирования.

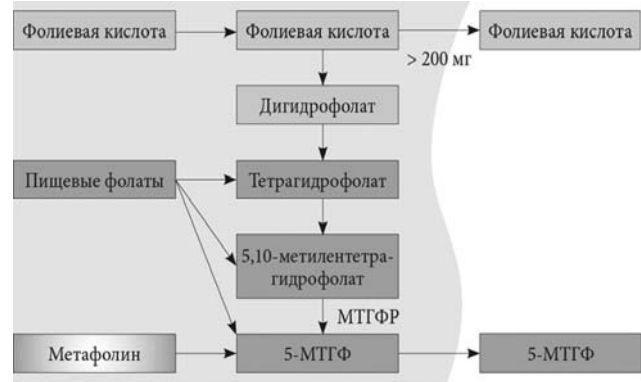
Повторное метилирование гомоцистеина происходит за счет метильных групп поступившего в клетки моноглутамата 5-МТГФ, которые транспортируются с помощью V_{12} -зависимого фермента метионинсинтазы. Таким образом, фолаты обеспечивают постоянное снабжение метильными группами циклы метилирования [1, 2, 4, 31]. После участия в цикле метилирования 5-МТГФ вновь превращается в полиглутаматы фолиевой кислоты.

Полиглутаматы участвуют в другом, не менее важном процессе обмена веществ: обеспечивают цикл синтеза ДНК и клеточную репликацию. В результате данных реакций образуются промежуточные формы фолиевой кислоты: полиглутамат, дигидрофолат и 5,10-метилентетрагидрофолат. Дигидрофолаты с помощью фермента дигидрофолатредуктазы обратно превращаются в полиглутаматы тетрагидрофолатов и вновь используются в синтезе предшественников нуклеотидов для образования ДНК и клеточного деления. В свою очередь 5, 10-метилентетрагидрофолаты под воздействием фермента МТГФР повторно превращаются в активный моноглутамат 5-МТГФ, который наряду с поступившим из крови метилфолатом используется для повторного метилирования гомоцистеина в метионин и участия последнего в циклах метилирования [1, 2, 4, 31].

Уровень гомоцистеина в крови строго контролируется как реметилированием, так и выведением его из организма. Исследования последних лет показывают, что любое увеличение уровня гомоцистеина в крови повышает риск тромботических осложнений: инфаркта миокарда, инсульта и венозной тромбоэмболии [32, 34]. Вместе с тем непосредственного участия в деятельности свертывающей системы крови гомоцистеин не принимает, и его эффект осуществляется опосредованно. Гипергомоцистеинемия вызывает повреждение сосудистого эндотелия, в результате чего активируются факторы свертывающей системы крови и повышается риск тромбообразования, в то время как деятельность антисвертывающего звена гемостаза ухудшается. Кроме того, в местах повреждения сосудистой стенки откладываются холестерин и кальций, образуя атеросклеротические бляшки, в результате чего просвет сосудов сужается, нарушается кровообращение и развивается ишемическая болезнь сердца [3, 34–36].

Нижний уровень содержания гомоцистеина в сыворотке крови составляет 5 мкмоль/л, верхний предел варьирует между 10 и 20 мкмоль/л в зависимости от возраста, пола, этнической группы и особенностей потребления фолатов. В ряде крупномасштабных исследований было показано, что при сывороточной концентрации гомоцистеина выше 10 мкмоль/л значительно увеличивается риск развития ишемической болезни сердца, инсульта, инфаркта, а также злокачественных новообразований [32, 35]. Повышение уровня гомоцистеина крови всего на 5 мкмоль/л увеличивает риск атеросклеротического поражения сосудов на 80%, острого инфаркта и инсульта – на 50% [32]. Наряду с этим значительно растет показатель общей смертности, включающий смертность как от сердечно-сосудистых заболеваний, так и от не связанных с ними причин, в том числе злокачественных новообразований [8, 32, 37, 38].

В акушерской практике также актуален контроль уровня гомоцистеина в сыворотке крови [25, 29, 39, 40]. При повышенном содержании гомоцистеина усиливается тромбообра-



МТГФ – метилтетрагидрофолат; МТГФР – метилтетрагидрофолатредуктаза

Рис. 1. Метаболизм фолатов в кишечнике



ДГФР – дегидрофолатредуктаза; МТГФ – метилтетрагидрофолат; МТГФР – метилтетрагидрофолатредуктаза; SAH – S-аденозилгомоцистеин; SAM – S-аденозилметионин

Рис. 2. Метаболизм фолатов в клетке

зование в зоне плацтации, что ведет к развитию отслоек и инфарктов плаценты, нарушению кровообращения в ней с формированием плацентарной недостаточности и осложненному течению беременности [26, 28]. Результаты масштабного исследования [33], охватившего 5883 женщины и их 14 415 беременностей в период 1967–1996 гг., подтвердили достоверное повышение риска развития преэклампсии, отслойки плаценты, преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела (менее 1500 г) при концентрации гомоцистеина в сыворотке крови более 9 мкмоль/л. Частота осложнений беременности коррелировала со степенью повышения уровня гомоцистеина [33, 38].

В других исследованиях было показано достоверное снижение частоты преждевременных родов и рождения детей с экстремально низкой массой тела при дополнительном приеме фолиевой кислоты, причем с четкой зависимостью от длительности назначения фолиевой кислоты до наступления беременности [20, 40, 41].

Гипергомоцистеинемия может быть приобретенной и наследственной. Приобретенная гипергомоцистеинемия возникает при недостаточном поступлении фолатов с пищей, нарушении их всасывания в кровь на фоне заболеваний кишечника, дефиците витамина V_{12} . Алкоголизм, курение, некоторые лекарственные средства (противосудорожные, противоопухолевые, гормональные контрацептивы), гипотире-

оз, сахарный диабет могут также приводить к дефициту фолатов и развитию гипергомоцистеинемии. Накопление съвороточного гомоцистеина может быть следствием нарушения его выведения, например, при заболеваниях почек и недостатке витамина В₆ [2, 4, 30, 31].

Причиной наследственной гипергомоцистеинемии является полиморфизм гена фермента МТГФР – основного фермента метаболизма фолатов в организме. Он преобразует все неактивные формы фолиевой кислоты, поступившие в организм (см. рис. 1), а также полиглутаматы, находящиеся в клетках, в биологически активный 5-МТГФ (см. рис. 2). В результате генетического полиморфизма функция данного фермента снижается (при гомозиготной форме – на 75% от исходной, при гетерозиготной – на 30%), что ведет к резкому снижению поступления в кровь активных фолатов и образования их в клетках, а также развитию дефицита фолатов [1, 2, 42, 43]. Женщины с полиморфизмом гена МТГФР относятся к группе высокого риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний [36, 43]. Кроме того, у них значительно чаще регистрируются пороки развития плода и осложненное течение беременности [1, 28, 44–45].

Применение фолиевой кислоты во время беременности

Как показали последние исследования, традиционное назначение препаратов фолиевой кислоты при нарушении функции ферментов фолатного цикла оказалось малоэффективным [1, 43]. Синтетическая фолиевая кислота так же, как и большинство пищевых фолатов, биологически не активна и только с помощью фермента МТГФР преобразуется в активный моноглутамат 5-МТГФ. Следует отметить: в отличие от пищевых фолатов синтетическая фолиевая кислота даже в неметаболизированном виде может поступать в системный кровоток и захватываться клетками. Появление неметаболизированной формы в крови происходит уже при суточном потреблении фолиевой кислоты более 200 мкг, что обусловлено ограниченными возможностями ферментативной системы слизистой оболочки кишечника. Поступая в клетки, она блокирует рецепторы и ферменты, с которыми взаимодействуют эндогенные активные фолаты, и, несмотря на достаточный и даже избыточный прием фолиевой кислоты, возникает или еще больше усугубляется функциональный дефицит фолатов. Активные эндогенные фолаты не могут реализовать свои эффекты из-за избытка введенной синтетической фолиевой кислоты [43–45].

Таким образом, для организма опасен не только недостаток фолатов, но и избыток синтетической фолиевой кислоты. Эпидемиологические и клинические исследования позволили установить двунаправленную связь между приемом фолиевой кислоты, уровнем фолатов в крови и онкологическими заболеваниями. Онкологический риск повышается как при дефиците фолатов, так и при передозировке синтетической фолиевой кислоты [8, 46–48, 50].

Избыток синтетических фолатов при беременности также ассоциирован с неблагоприятными последствиями для плода. С ним связывают нарушение когнитивных способностей и зрения у новорожденного, ожирение в старшем возрасте [12, 26, 44]. Избыток витаминов группы В, к которым относится фолиевая кислота, может вызывать тяжелые аллергические реакции в организме беременной вплоть до генерализованной токсикодермии. Нами был описан случай, когда беременная принимала по четыре таблетки, содержащие 1 мг фолиевой кислоты, в сутки в сочетании с поливитаминами [51]. Есть данные о повышении впоследствии риска развития рака молочной железы при применении высоких доз (5 мг) фолиевой кислоты во время беременности [52].

В этой связи отношение к фолиевой кислоте по принципу «много не бывает» в настоящее время признано ошибочным.

Суточная потребность в фолатах составляет всего 400 мкг, или 0,4 мг. Для беременных эта доза может быть несколько увеличена, но не должна превышать 1 мг в сутки – так называемый физиологический предел [1, 45]. В приказе Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)“» также рекомендован ежедневный прием 400 мкг фолиевой кислоты на протяжении первого триместра беременности [53].

Метафолин – биологически активная форма фолатов

В последние годы исследования по профилактике осложнений, связанных с дефицитом фолатов, сфокусированы на дополнительном приеме другой формы фолиевой кислоты – 5-МТГФ, или метафолина. Это обусловлено высокой распространенностью генетического полиморфизма МТГФР среди населения, с чем связана пониженная активность основного фермента фолатного цикла. Так, гомозиготный полиморфизм встречается в 15–20% случаев, гетерозиготный – в 40–60%. В отличие от синтетической фолиевой кислоты метафолин является биологически активной формой фолатов и всасывается в кровь без участия ферментативных систем кишечника, в том числе фермента МТГФР. Он непосредственно захватывается клетками и используется в обменных процессах – репликации ДНК и циклах метилирования (см. рис. 1, 2) [15, 39]. При исследовании уровня фолатов в эритроцитах крови у женщин с полиморфизмом гена МТГФР с различным типом наследования R. Prinz-Langenohl и соавторы показали, что метафолин значительно в большей степени повышает их содержание, чем фолиевая кислота [42]. Кроме того, метафолин в большей степени, чем фолиевая кислота, влияет на съвороточный уровень гомоцистеина [52].

Биологически активная форма фолиевой кислоты – метафолин содержится в препарате Фемибион. В состав препарата входит 400 мкг фолатов, половина из которых представлена фолиевой кислотой и половина – метафолином. Фемибион включает другие витамины группы В (В₁, В₂, В₅, В₆ и В₁₂), а также витамины С, Е, РР и йод.

Назначать препараты, содержащие фолиевую кислоту, необходимо не менее чем за восемь недель до планируемой беременности. Именно такой срок необходим для накопления клетками минимально достаточного количества фолатов, обеспечивающего профилактику осложнений беременности и пороков развития у плода. При наступлении беременности прием фолатов необходимо продолжить до 12 недель, то есть на весь период закладки органов и систем плода и формирования плаценты [54].

При наличии генетического полиморфизма фермента МТГФР дополнительный прием фолатов проводится не только на прегравидарном этапе и во время первого триместра беременности, но и на протяжении всей беременности, а также трех – шести месяцев послеродового периода, когда риск тромбофилических осложнений особенно высок [55].

Дефицит фолатов у женщин с полиморфизмом гена МТГФР связан не только с тромбофилическими и онкологическими рисками. Наши исследования показали, что при этом значительно повышается риск геморрагических осложнений, в частности аномальных маточных кровотечений.

Клиническое наблюдение женщин с полиморфизмом гена МТГФР

В период 2012–2014 гг. под нашим наблюдением находилась 51 женщина в возрасте 18–45 лет с генетическим полиморфизмом фермента МТГФР (рис. 3). У 57% из них была выявлена гомозиготная форма полиморфизма, у 43% – гете-



Рис. 3. Гематологические показатели у женщин с полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы (n=51)

розиготная. Обследование проводилось в многопрофильном медицинском центре «КМ-Клиник» г. Москвы.

У 54% женщин определялась тромбоцитопения – снижение количества тромбоцитов в сыворотке крови. При этом наследственные и аутоиммунные причины тромбоцитопении (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Виллебранда и др.) были исключены. Тромбоцитопения во всех случаях была умеренной – от $105-180 \times 10^9/\text{л}$.

Следует отметить: тромбоцитопения часто сочетается с другими признаками функциональной недостаточности тромбоцитарного звена гемопоэза (нарушением агрегации тромбоцитов, удлинением активированного частичного тромбоинового времени, снижением адгезивности тромбоцитов, удлинением времени кровотечения). Данные изменения наряду с большим размером и объемом клеток тромбоцитарного ростка, как правило, характеризуют мегалобластный тип кроветворения и свидетельствуют о нарушениях гемопоэза в костном мозге [56]. Одной из причин замены нормобластного типа кроветворения на мегалобластный является недостаток фолатов. С дефицитом фолатов связывают нарушение синтеза ДНК и деление кроветворных клеток, что приводит не только к уменьшению их количества и увеличению объема, но и к функциональной недостаточности (как следствие укорочения периода жизни мегалобластов в циркулирующей крови) и более быстрому разрушению в костном мозге [45, 56]. При повреждении таким образом тромбоцитарного ростка повышается риск развития кровотечений.

В нашем исследовании тромбоцитопатия у женщин с генетическим полиморфизмом МТГФР встречалась значительно чаще, чем гипергомоцистеинемия (высокий уровень гомотеина в крови определялся у 22% (n=11)). Вместе с тем только у 12% (n=6) имелось повышенное количество тромбоцитов в крови, которое у половины сочеталось с их функциональной недостаточностью. Данную гипотезу подтверждает высокая частота патологических маточных кровотечений у женщин с полиморфизмом гена МТГФР: почти у половины (49%) имели место аномальные маточные кровотечения преимущественно в виде обильных и/или длительных менструаций и у каждой пятой – кровотечение после родов или аборта, которое в двух случаях привело к гемотрансфузии (табл. 1).

У 37% (n=19) женщин с полиморфизмом гена МТГФР были выявлены лабораторные признаки анемии. В абсолют-

ном большинстве случаев (n=16) снижался только уровень гемоглобина (до 90–110 г/л), тогда как количество эритроцитов находилось в пределах нормы. Характерные для мегалобластного пути кроветворения макроцитоз и гиперхромия эритроцитов [56] отмечались только у трех женщин.

Таким образом, при полиморфизме гена МТГФР тромбоцитарный росток гемопоэза в сравнении с эритроцитарным подвержен большему повреждающему влиянию дефицита фолатов, что обуславливает высокую частоту гинекологических и акушерских кровотечений.

С дефицитом фолатов традиционно связывают акушерские осложнения [22, 33]. Так, 39% наших пациенток страдали бесплодием, у 30% была неразвивающаяся беременность, у 10% – преэклампсия в анамнезе. В 6% случаях зафиксированы пороки развития плода: дефект межжелудочковой перегородки, анэнцефалия и множественные пороки развития. Все полученные в данном исследовании показатели значительно превышали данные в общей популяции [33].

В нашем наблюдении 22 женщины с полиморфизмом гена фермента МТГФР были беременны (табл. 2). При этом у абсолютного большинства из них (86%) отмечалось кровотечение в первом триместре беременности, интенсивность которого варьировала от скудных мажущих кровяных выделений до 300–500 мл в сутки. Следует отметить, что все женщины получали от 0,4 до 5 мг/сут фолатов на протяжении всей беременности и трех месяцев после родов.

Десять из этих женщин с наступлением беременности начали принимать Фемибион (группа 1). Во всех случаях мы отмечали мажущие кровяные выделения из половых путей в первом триместре (использовались одна – три ежедневные прокладки в сутки). Течение беременности нормализовалось в течение пяти – десяти дней после назначения комплексной сохраняющей терапии. В ее состав входили вагинальный микронизированный прогестерон по 400–600 мг/сут до 12 нед (у пяти женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом вагинальный прогестерон назначался по 200 мг до 36-й недели беременности) и транексамовая кислота по 1,5–3 г/сут внутрь в течение одной-двух недель. Все беременности завершились рождением живых доношенных детей, кровотечений в родах и послеродовый период не наблюдалось.

Три женщины начали принимать Фемибион за шесть – восемь недель до наступления беременности (группа 2). У них кровотечений из половых путей и признаков отслойки хориона/плаценты не наблюдалось, беременность протекала без осложнений и закончилась рождением здоровых детей.

На фоне приема фолиевой кислоты у девяти беременных (группа 3), в том числе высоких доз – до 5 мг/сут, несмотря на проведение комплексной терапии микронизированным прогестероном по 400–600 мг/сут вагинально и транексамовой кислотой по 3–4 г/сут внутрь или 1–1,5 г/сут внутри-

Таблица 1

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у женщин с полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы (n=51)

| Патология | Количество пациентов, n (%) |
|----------------------------------|-----------------------------|
| Аномальные маточные кровотечения | 25 (49%) |
| Бесплодие | 20 (39%) |
| Неразвивающаяся беременность | 15 (30%) |
| Акушерское кровотечение | 10 (20%) |
| Преэклампсия в анамнезе | 5 (10%) |
| Пороки развития у плода | 3 (6%) |

Таблица 2

Частота кровотечений и нарушений гематологических показателей у беременных с полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы (n=22)

| Показатель | Группа 1 (n=10) | Группа 2 (n=3) | Группа 3 (n=9) |
|--|-----------------|----------------|----------------|
| Кровотечение в первом триместре беременности: | 10 | - | 9 |
| - мажущие кровяные выделения | 10 | - | 2 |
| - умеренные кровяные выделения | - | - | 4 |
| - обильные кровяные выделения | - | - | 3 |
| Нарушение гематологических показателей в первом триместре: | 10 | - | 9 |
| - снижение гемоглобина | 7 | - | 9 |
| - тромбоцитопения | 10 | - | 9 |
| Динамика гематологических показателей во время беременности: | | | |
| - отрицательная | - | - | 7 |
| - стабилизация | 2 | - | 2 |
| - положительная | 8 | - | - |

венно, кровотечения в большинстве случаев были более обильными. Так, в трех случаях кровопотеря составила 300–500 мл/сут, в четырех – кровяные выделения были умеренными (до двух – трех прокладок средней впитываемости в сутки) и в двух отмечались мажущие кровяные выделения. Трех беременных с обильными и двух с умеренными кровяными выделениями перевели на прием Фемибиона вместо фолиевой кислоты, что во всех случаях позволило постепенно купировать кровотечение. В дальнейшем у двух из них произошли самопроизвольные выкидыши в 17 и 19 недель. У шести женщин беременность закончилась своевременными родами, осложнений в послеродовой период не отмечалось. В одном случае было произведено экстренное родоразрешение путем операции кесарева сечения в связи с развитием преэклампсии.

У абсолютного большинства беременных с полиморфизмом гена МТГФР были нарушены гематологические показатели: у 86,4% (n=19) была обнаружена тромбоцитопения и у 72,7% (n=16) – анемия. Снижение показателей во всех случаях было умеренным: уровень гемоглобина крови находился в пределах 88–112 г/л, количество тромбоцитов – в пределах $117-180 \times 10^9/\text{л}$. При этом уменьшение количества эритроцитов в сыворотке крови встречалось также редко (n=3), как и вне беременности. Следует отметить, что в половине случаев беременность наступила на фоне уже сниженных лабораторных показателей, а в половине анемия и тромбоцитопения присоединились достаточно рано – в конце первого или начале второго триместра беременности. Только у трех женщин, начавших принимать Фемибион за шесть – восемь недель до наступления беременности и продолживших его прием до родов, гематологические показатели находились в пределах нормы и сохранялись без изменений на протяжении всего периода гестации.

При дотации фолиевой кислоты (группа 3), в том числе в больших дозах – до 5 мг/сут, только у двух беременных наблюдалась стабилизация показателей крови, тогда как у остальных анемия и тромбоцитопения прогрессировали, и к концу беременности уровень гемоглобина и тромбоцитов снизился на 15–30% ниже от исходных показателей.

Назначение Фемибиона на протяжении беременности, наоборот, положительно влияло на гематологический статус (группа 1). Так, у восьми беременных уровень гемоглобина и тромбоцитов достиг нормативных значений (в том числе в случаях обильных кровотечений) и только у двух остался без изменений. Нормализация показателей крови происходила в течение двух – четырех недель после назначения препарата, содержащего активную форму фолиевой кислоты.

У четырех беременных была диагностирована гипергомоцистеинемия (уровень сывороточного гомоцистеина составил 11–14,2 ммоль/л), которую также удалось нормализовать в течение месяца применения Фемибиона.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование подтвердило роль дефицита фолатов в развитии акушерских осложнений: бесплодия, невынашивания беременности, преэклампсии, пороков развития у плода. Была установлена связь нарушений в метаболизме фолатного цикла с высокой частотой аномальных гинекологических и акушерских кровотечений: у каждой второй женщины с полиморфизмом гена МТГФР имелись обильные и/или длительные менструации, у каждой пятой – кровотечение в родах или после аборта и у 86% – кровотечение во время настоящей беременности. При этом у большинства обследованных женщин были изменены гематологические показатели в виде тромбоцитопении, анемии и/или гипергомоцистеинемии. Наиболее характерными, встречающимися у более половины (54%) женщин с полиморфизмом гена МТГФР и у 86,4% беременных с полиморфизмом МТГФР, были повреждение тромбоцитарного звена гемопоза – тромбоцитопатия, которая обнаруживалась снижением количества и увеличением объема тромбоцитов, а также признаками их функциональной недостаточности. У каждой третьей (37%) женщины с полиморфизмом генов ферментов фолатного цикла и у 73,7% беременных с нарушением метаболизма фолиевой кислоты выявлялась анемия.

Назначение беременным с полиморфизмом гена МТГФР препарата, содержащего активную форму фолатов – метафолин, позволило качественно и количественно нормализовать гематологические показатели, а также значительно снизить риск осложнений беременности. В то же время полученных нами данных недостаточно для формулирования окончательных выводов, поэтому требуется проведение дальнейших научных исследований в данном направлении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin. Pharmacokinet. 2010. Vol. 49. № 8. P. 535–548.
 2. Luccock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes // Mol. Genet. Metab. 2000. Vol. 71. № 1–2. P. 121–138.
 3. Cunningham F., Leveno K., Bloom S. et al. Williams Obstetrics. 23rd ed. New York: McGraw-Hill, 2009.
 4. Crider K.S., Yang T.P., Berry R.J. et al.

Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role // Adv. Nutr. 2012. Vol. 3. № 1. P. 21–38.
 5. Møller T., Jugel C., Muhlack S. et al. Methyl group-donating vitamins elevate 3-O-methylidopa in patients with Parkinson disease // Clin. Neuropharmacol. 2013. Vol. 36. № 2. P. 52–54.
 6. Smith A.D., Kim Y.I., Refsum H. Is folic acid food for everyone? // Am. J. Clin. Nutr. 2008. Vol. 87. № 3. P. 517–533.
 7. Kidd P.M. Alzheimer's disease, amnes-

- tic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention // *Altern. Med. Rev.* 2008. Vol. 13. № 2. P. 85–115.
8. Vogel S., Meyer K., Fredriksen A. et al. Serum folate and vitamin B12 concentrations in relation to prostate cancer risk: a Norwegian population-based nested case-control study of 3000 cases and 3000 controls within the JANUS cohort // *Int. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 42. № 1. P. 201–210.
9. Duthie S.J. Folate and cancer: how DNA damage, repair and methylation impact on colon carcinogenesis // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011. Vol. 34. № 1. P. 101–109.
10. Yang I.V., Schwartz D.A. Epigenetic mechanisms and the development of asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 130. № 6. P. 1243–1255.
11. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study // *Lancet.* 1991. Vol. 338. № 8760. P. 131–137.
12. Pitkin R.M. Folate and neural tube defects // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 85. № 1. P. 285–288.
13. 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.
14. Beaudin A.E., Stover P.J. Folate-mediated one-carbon metabolism and neural tube defects: balancing genome synthesis and gene expression // *Birth Defects Res. C. Embryo Today.* 2007. Vol. 81. № 3. P. 183–203.
15. Greenberg J.A., Bell S.J., Guan Y. et al. Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention // *Rev. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 4. № 2. P. 52–59.
16. Lumley J., Watson L., Watson M. et al. WITHDRAWN: periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 4. ID CD001056.
17. Blencowe H., Cousens S., Modell B. et al. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders // *Int. J. Epidemiol.* 2010. Vol. 39. Suppl. 1. P. 110–121.
18. Bentley S., Hermes A., Phillips D. et al. Comparative effectiveness of a prenatal medical food to prenatal vitamins on hemoglobin levels and adverse outcomes: a retrospective analysis // *Clin. Ther.* 2011. Vol. 33. № 2. P. 204–210.
19. 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.
20. Czeizel A.E., Puho E.H., Langmar Z. et al. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 148. № 2. P. 135–140.
21. 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.
22. Fekete K., Berti C., Trovato M. et al. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation // *Nutr. J.* 2012. Vol. 11. P. 75–86.
23. Williams P.J., Bulmer J.N., Innes B.A. et al. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy // *Biol. Reprod.* 2011. Vol. 84. № 6. P. 1148–1153.
24. Salerno P., Bianchi F., Pierini A. et al. Folic acid and congenital malformation: scientific evidence and public health strategies // *Ann. Ig.* 2008. Vol. 20. № 6. P. 519–530.
25. Kim M.W., Hong S.C., Choi J.S. et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes // *J. Obstet. Gynaecol.* 2012. Vol. 32. № 6. P. 520–524.
26. Bodnar L.M., Himes K.P., Venkataramanan R. et al. Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 92. № 4. P. 864–871.
27. Bailey L.B., Berry R. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol. 81. № 5. P. 1213–1217.
28. Puri M., Kaur L., Walia G.K. et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women // *J. Perinat. Med.* 2013. Vol. 41. № 5. P. 549–554.
29. Micle O., Muresan M., Antal L. et al. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome // *J. Med. Life.* 2012. Vol. 5. № 1. P. 68–73.
30. Takimoto H., Mito N., Umegaki K. et al. Relationship between dietary folate intakes, maternal plasma total homocysteine and B-vitamins during pregnancy and fetal growth in Japan // *Eur. J. Nutr.* 2007. Vol. 46. № 5. P. 300–306.
31. Szegedi S.S., Castro C.C., Koutmos M. et al. Betaine-homocysteine S-methyltransferase-2 is an S-methylmethionine-homocysteine methyltransferase // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. № 14. P. 8939–8945.
32. Vollset S.E., Refsum H., Tverdal A. et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland Homocysteine Study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 74. № 1. P. 130–136.
33. Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71. № 4. P. 962–968.
34. Xiao Y., Zhang Y., Wang M. et al. Plasma S-adenosylhomocysteine is associated with the risk of cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography: a cohort study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 98. № 5. P. 1162–1169.
35. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P.R. et al. Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population: results from the HUNT 2 study // *Br. J. Haematol.* 2008. Vol. 141. № 4. P. 529–535.
36. Potter K. Homocysteine and cardiovascular disease: should we treat? // *Clin. Biochem. Rev.* 2008. Vol. 29. № 1. P. 27–30.
37. Wong Y., Almenda O.P., McCaul K.A. et al. Homocysteine, frailty, and all-cause mortality in older men: the health in men study // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2013. Vol. 68. № 5. P. 590–598.
38. Virtanen J.K., Voutilainen S., Alftan G. Homocysteine as a risk factor for CVD mortality in men with other CVD risk factors: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors (KIHD) Study // *J. Intern. Med.* 2005. Vol. 257. № 3. P. 255–262.
39. Hogeveen M., Blom H.J., den Heijer M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 95. № 1. P. 130–136.
40. 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.
41. Bukowski R., Malone F.D., Porter F.T. et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study // *PLoS Med.* 2009. Vol. 6. № 5. ID 1000061.
42. Prinz-Langenohl R., Wrdmswig S., Tobolski O. et al. (6S)-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase // *Br. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 158. № 8. P. 2014–2021.
43. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk // *J. Appl. Genet.* 2008. Vol. 49. № 3. P. 267–282.
44. Morris M.S., Jacques P.F., Rosenberg I.H. et al. Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 91. № 6. P. 1733–1744.
45. Holm P.I., Hustad S., Ueland P.M. et al. Modulation of the homocysteine-betaine relationship by methylenetetrahydrofolate reductase 677 C>T genotypes and B-vitamin status in a large-scale epidemiological study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 4. P. 1535–1541.
46. Громова О.А., Торшин И.Ю. Применение фолиевой кислоты в акушерско-гинекологической практике: методические рекомендации. М., 2010.
47. Kim Y.I. Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review // *Mol. Nutr. Food Res.* 2007. Vol. 51. № 3. P. 267–292.
48. Stolzenberg-Solomon R.Z., Chang S.C., Leitzmann M.F. et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 83. № 4. P. 895–904.
49. Sauer J., Mason J.B., Choi S.W. Too much folate: a risk factor for cancer and cardiovascular disease? // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2009. Vol. 12. № 1. P. 30–36.
50. Van Guelpen B. Folate in colorectal cancer, prostate cancer and cardiovascular disease // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2007. Vol. 67. № 5. P. 459–473.
51. Пустотина О.А., Орджоникидзе Н.В., Бугов Ю.С. Редкий случай токсикодермии у беременной // *Акушерство и гинекология.* 2002. № 3. С. 53–54.
52. Charles D., Ness A.R., Campbell D. et al. Taking folate in pregnancy and risk of maternal breast cancer // *BMJ.* 2004. Vol. 329. № 7479. P. 1375–1376.
53. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» // www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012-g-572n.
54. Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Wrdmswig S. et al. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 84. № 1. P. 156–161.
55. Heit J.A., Kobbervig C.E., James A.H. et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 143. № 10. P. 697–706.
56. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. 5-е изд. М.: Трида-Х, 2011.