

Фолиевая кислота: лекарство или биодобавка в клинической практике семейного врача

Н.П. Веропотвелян, П.Н. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй

ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

В статье рассматриваются данные многочисленных, в т.ч. собственных исследований, подтверждающие необходимость использования фолиевой кислоты, особенно в сочетании с другими витаминами, с целью профилактики патологии беременности и пороков развития плода.

Для профилактики и лечения патологических состояний, связанных с дефицитом фолатов во время беременности, рекомендуется применять витаминно-минеральные комплексы, содержащие метафолин, витрум пренатал – активную форму фолатов с высокой биодоступностью.

Ключевые слова: фолиевая кислота, беременные, профилактика пороков развития.

В настоящее время не вызывает сомнений, что коррекция дефицита фолиевой кислоты (ФК) в прегравидарный период и во время беременности определяет их важную роль не только для здоровья женщины в целом, но и для полноценного развития и здоровья ребенка. Согласно данным исследований, фолаты являются одним из ключевых микронутриентов, находящихся в одном ряду с натрием, калием и кальцием по степени важности для организма человека.

Как известно, основы здоровья каждого поколения закладываются в детском возрасте, при этом перинатальный период является определяющим и формирующим состоянием здоровья во все последующие периоды жизни. В многочисленных украинских и зарубежных публикациях, посвященных проблемам питания, главное внимание уделяется дефициту микронутриентов в рационе питания, так как риск развития патологических состояний связан с недостаточным потреблением микроэлементов и витаминов – такой дисбаланс серьезно угрожает здоровью человека.

По мнению Z. Bhutta, R. Salam (2012 г.) [7], проблема сохранения и укрепления здоровья является одной из важнейших медико-социальных проблем. К необходимым для физиологического протекания беременности веществам относятся микронутриенты: кальций, натрий, калий, фолаты, магний, железо, цинк, селен, йод, медь, витамины группы В, антиоксиданты (А, С, Е). Клинические исследования А. Szeizel (2012 г.) [5, 6, 8], представляющие рандомизированные испытания, указывают на эффективность приема препаратов ФК, особенно в составе поливитаминного комплекса Элевит Пренатал с дозой ФК 800 мкг в 1 таблетке препарата на ранних сроках беременности для снижения риска пороков развития (ПР).

На сегодняшний день у большинства женщин реальное потребление макро- и микроэлементов, витаминов с продуктами питания значительно ниже уровня, необходимого для поддержания здоровья, работоспособности и активного долголетия. Так, исследования ряда авторов [10, 11] показали, что макро- и микроэлементы относятся к незаменимым компонентам пищи и поэтому абсолютно необходимы для нормального обмена веществ, роста и развития, защиты от вредных воздействий окружающей среды, снижения риска различных заболеваний.

В литературе имеются клинические и экспериментальные исследования, свидетельствующие, что раннее питание программирует здоровье человека в будущем. А. Varea и соавторы

(2012 г.) [1] указывают, что достаточное продолжительное естественное вскармливание в ранний период оказывает положительное влияние на здоровье человека в юношеском и в зрелом возрасте в соматическом и психоэмоциональном отношении, а также в интеллектуальном развитии.

Подобранное правильное питание обеспечивает нормальный рост и развитие детей, продление жизни, повышает работоспособность и создает условия для адекватной адаптации их к окружающей среде. Как известно, диета беременной не только определяет ее здоровье, но и значительно влияет на течение беременности, рост плода и будущее здоровье новорожденного. И. Сидорова, А. Унчян [12] отмечают, что с недостатком основных пищевых веществ и энергии связано рождение детей с малой массой тела, а дефицит ряда незаменимых микронутриентов может привести к формированию врожденных пороков развития (ВПР) плода.

Исследование, проведенное В. Тютюнник и соавторами (2014 г.) [9], установило, что питание матери во время беременности имеет ключевое значение в регуляции развития системы мать–плацента–плод и тем самым влияет на здоровье и продуктивность потомства. Субоптимальное питание матери приводит к низкой массе тела ребенка при рождении, а также оказывает существенное влияние на заболеваемость новорожденных. Плацента является органом, через который осуществляется обмен газов и метаболитов между матерью и плодом. Е. Ших и соавторы [2] сообщают, что размер, строение и потенциальная способность плаценты участвовать в обмене веществ определяет пренатальную траекторию роста плода и влияет на массу тела при рождении. Трансплацентарный обмен зависит от матки, плаценты и потока пуповинной крови, поэтому материнское питание влияет не только на плацентарный гомеостаз, но и на правильное развитие плода.

В исследованиях, проведенных L. Waddell, Y. Goh и соавторами [11, 13], установлено, что диета влияет на рост плода непосредственно путем определения количества питательных веществ, косвенно влияющих на эндокринную систему плода, и эпигенетически – путем модуляции генов. Авторы сообщают, что нарушение питания в критические периоды беременности может оказывать влияние на потомство в течение постнатальной жизни.

Доказательно известно, что ФК в период беременности и последующей лактации относится к «критическим» нутриентам. К. Fekete и соавторы (2012 г.) [3] отмечают, что потребность в фолатах у беременной женщины значительно возрастает, что связано с ростом матки, формированием плаценты, увеличением объема эритроцитов и ростом эмбриона.

В. Тютюнник и соавторы (2014 г.) [9] указывают, что, как известно, основными функциями ФК в организме являются следующие:

- стимуляция эритропоэза;
- участие в синтезе аминокислот (в том числе метионина, серина, глицина), нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов, витаминов в обмене холина, гистидина;
- метилирование ДНК и РНК;
- регенерация мышечной ткани;

- влияние на развитие быстро растущих тканей (кожа, обочка пищеварительного тракта, костный мозг);
- протективная роль при беременности в отношении действия тератогенных и повреждающих факторов на плод;
- участие в нормальном созревании плаценты.

Авторы [9] сообщают, что данные функции реализуются в процессе метаболизма фолатов, который составляет основу фолатного цикла. Фолатный цикл – каскадный процесс, контролируемый ферментами, которые в качестве коферментов имеют производные ФК. Ключевым этапом в данном процессе является синтез метионина из гомоцистеина. Это происходит в процессе превращения фолатов: восстановления 5, 10-метилентетрагидрофолат до 5-метилентетрагидрофолат (5-МТТФ), несущего метильную группу, которая необходима для превращения гомоцистеина в метионин.

Восстановление фолатов происходит при участии фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНФР). Метильная группа переносится на витамин В12, который затем отдает ее гомоцистеину, образуя метионин с помощью фермента метионин-синтазы (МТР). Тем не менее, в некоторых случаях В12 может окисляться, что приводит к подавлению МТР. Для поддержания активности фермента необходимо восстановительное метилирование с помощью фермента метионин-синтазы-редуктазы (МТРР).

Исследователи отмечают [18, 24], что наиболее частыми причинами нарушения фолатного цикла являются генетические дефекты ферментов МТНФР, МТР и МТРР, дефицит ФК и витаминов В6 и В12. Установлено, что активность фермента МТНФР в популяции варьирует – так, полиморфизм гена С667Т приводит к термоллабильности фермента и, как следствие, снижению его активности. В случае гомозиготных генотипов активность фермента может снижаться на 70–75%, что приводит к значительной гипергомоцистеинемии.

А. Seremak-Mrozikiewicz (2013 г.) [24] отмечает, что нарушение фолатного цикла приводит к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению общего уровня гомоцистеина в сыворотке, который обладает выраженным токсическим, атерогенным и тромбофилическим действием, что обуславливает повышенный риск развития ряда патологических процессов:

- осложнения беременности (фетоплацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия);
- дефекты развития плода (незаращение нервной трубки, анэнцефалия, деформация лицевого скелета);
- антенатальная гибель плода;
- эктопия хрусталика;
- остеопороз;
- канцерогенез (колоректальная аденокарцинома, рак грудной железы и яичника);
- усиление побочных эффектов при химиотерапии;
- сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз, атеротромбоз).

А. Громова и соавторы (2014 г.) [14] информируют, что по данным комитета EFSA Евросоюза во многих европейских странах уровень потребления фолатов с пищей оставляет желать лучшего: суточное потребление фолатов менее 75% минимально допустимо для здоровых пациенток (400 мкг/сут) и не более 40–50% оптимального уровня потребления (600–800 мкг/сут).

У. Lamers (2011 г.) [4] в своей работе указал, что большинство взрослых людей потребляют фолатов меньше, чем установлено нормами. Беременным и кормящим женщинам рекомендовано 400–800 мкг фолатов в сутки, а всем остальным – 400 мкг в сутки, верхний предел физиологической потребности – 1000 мкг в сутки. Р. Mastroiacovo и соавторы (2011 г.) [15] рассматривают данный вопрос на примере дефектов нервной

трубки (ДНТ), которые включают анэнцефалию, мозговые грыжи, расщелины позвоночника и возникают вследствие неполноценного закрытия нервной трубки на 22–28-й день с момента зачатия. Во всем мире, по данным ВОЗ, ежегодно регистрируется 324 000 случаев ДНТ. С. Pouchieu и соавторы сообщают [16], что в США из 1000 новорожденных один ребенок рождается с анэнцефалией и один из 4000 детей погибает от этой патологии. Авторы [15] отмечают, что по данным метаанализов для уменьшения риска ДНТ у каждой пациентки в крови должен быть оптимальным уровень фолатов (не менее 906 нмоль/л в эритроцитах).

В пользу факта о высокой роли дефицита активных форм фолатов у матери как фактора, повышающего риск развития ДНТ у плода, свидетельствуют и наши собственные исследования. Так, с 2010 г. по полугодие 2014 г. было отобрано 125 женщин, имевших плод с пренатально диагностированным ДНТ, и 112 фенотипически здоровых новорожденных (контрольная группа) для проведения исследования по выявлению полиморфизма С677Т МТНФР.

По результатам исследования оказалось, что генотип С/С (гомозигота по нормальной аллели) встречается достоверно в 1,6 раза чаще в контрольной группе, чем в исследуемой группе, т.е. согласно полученным нами данным генотипы С/Т и Т/Т у женщины являются факторами риска формирования ДНТ у плода и соответственно требуют коррекции в виде дополнительного приема ФК.

N. Bergen и соавторы (2012 г.) [20] отмечают, что эффективность и безопасность использования синтетической ФК доказаны для доз 400–1000 мкг/сут. Именно при поступлении такой дозы фолатов риск ДНТ снижается на 40–70%, уменьшается также вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна, синдромом Ангельмана, синдромом ломкой X-хромосомы.

В более ранних исследованиях (1980-е годы) уже был установлен дозозависимый эффект воздействия диетарного потребления фолатов на профилактику ДНТ при приеме, по крайней мере, в течение первых шести недель беременности. Так, к примеру, сравнение результатов для группы пациенток, родивших ребенка с ДНТ (n=144), и результатов для двух независимых контрольных групп (пациенток, родивших ребенка без ДНТ) указало на достоверный защитный эффект более высокого потребления фолатов. По сравнению с квартилем самого низкого потребления фолатов более высокое потребление фолатов снижало риск ДНТ на 28–84%.

В исследованиях Н. Bailey и соавторов (2012 г.) [17] установлено, что достаточная обеспеченность беременной фолатами способствует не только профилактике ПР, но и другим положительным воздействиям на здоровье матери. А именно – анализ когорты пар мать–ребенок (n=1027) иллюстрирует, что более высокое потребление фолатов, витаминов В6 и В12 в период беременности и лактации снижает риск острого лимфобластного лейкоза у детей. J. Fogman и соавторы [18] отмечают, что постоянное и достаточное потребление фолатов беременными также способствует снижению риска гипертонии при беременности.

Согласно данным доказательных исследований прием препаратов ФК в сочетании с обогащенной фолатами пищей в период прекоцепции существенно снижает риск возникновения расщелины губы и неба у плода. I. Van Rooi и соавторы [19] отмечают, что наибольшее снижение риска наблюдали в группе матерей, рацион которых содержал более 200 мкг/сут фолатов и которые принимали препарат ФК (в составе мультивитаминного препарата или монопрепарат в дозе не менее 400 мкг/сут). Авторы установили, что в данной группе беременных риск рождения ребенка с ПР снижался почти в 4 раза.

К. Bradbury и соавторы (2012 г.) [21] в своих исследованиях установили, что прием ФК в дозе 1000 мкг/сут в течение двух лет в когорте пожилых участников (n=276) приводит к стабилизации уровня фолатов (то есть к насыщению плато на

сыщения) только через 12 мес приема. Разница в 6 мес составила 1,78 мкмоль/л (95% ДИ 1,62–1,95 мкмоль/л), 12 мес – 2,02 мкмоль/л (0,95% ДИ 1,85–2,18 мкмоль/л), 24 мес – 1,98 мкмоль/л (95% ДИ 1,18–2,15 мкмоль/л).

Так, при сравнении с первой контрольной группой скорректированные отношения шансов (ОШ) для 2-го, 3-го и 4-го кварталов потребления фолатов составили соответственно: 0,72 (0,25–2,08), 0,37 (0,11–1,23) и 0,31 (0,10–0,97). Для второй контрольной группы были получены схожие результаты: скорректированные ОШ составили 0,44 (0,17–1,13), 0,34 (0,13–0,90) и (0,06–0,49) соответственно [14]. Однако опубликованные исследования С. Colapinto и соавторов (2012 г.) [22] показали, что ФК в составе препарата является наиболее значимым предиктором концентрации фолатов в эритроцитах. По данным В. Kavage, проведенное в 2007–2009 гг. обследование пациенток детородного возраста (n=1162; 15–45 лет) установило, что участницы, принимавшие препараты ФК (400 мкг/сут и более) в 2 раза реже имели субоптимальный уровень фолатов в эритроцитах (<906 нмоль/л) по сравнению с участницами, не принимавшими препараты ФК (ОР 0,47, 95% ДИ 0,24–0,92).

В японском исследовании А. Kondo и соавторов (2011 г.) [23] в группе беременных (n=641) проводили оценку потребления фолатов с диетой и препаратами на основе данных дневников диеты, собираемых в течение 6 лет (2003–2008 гг.). Только у пациенток, принимавших препараты ФК в дозе 400 мкг/сут, было отмечено достоверное повышение уровня фолатов в сыворотке, в то время как сбалансированная по фолатам диета не оказывала влияния на увеличение их концентрации в крови.

В результате всех проведенных доказательных исследований общество акушеров-гинекологов Канады (2012 г.) рекомендует за 3 мес до зачатия и до 12 нед беременности принимать ежедневно поливитамины и 5 мг ФК, после 12 нед и на протяжении всей беременности и в послеродовой период, а также при грудном вскармливании необходим прием поливитаминов с содержанием 0,4–1,0 мг ФК [18].

Как известно, недостаток ФК во время гестации может явиться причинным фактором преждевременных родов, послеродовых кровотечений, патологии новорожденных: расщепления позвоночника; дефектов мозговой оболочки; анэнцефалии (частичное или полное отсутствие головного мозга); тромбоза и атеросклеротических изменений.

Исследования, посвященные эффективности фолатов, заключаются в том, что снижение уровня гомоцистемии оказывает положительное влияние на функцию эндотелия и предотвращают развитие гипертензии. По данным J. Forman и соавторов [18], в крупномасштабном клинико-эпидемиологическом исследовании здоровых медсестер Nurses' Health Study II (n=93803, женщины 27–44 лет) в течение 8 лет наблюдений было выявлено, что пациентки детородного возраста, которые потребляли по меньшей мере 1000 мкг/сут фолатов (диета + препараты), характеризовались в 2 раза более низким риском развития гипертензии по сравнению с теми, кто потреблял менее 200 мкг/сут фолатов (относительный риск 0,54, 95% ДИ 0,45–0,66, p<0,001) [18]. Антигипертензивный эффект дозы фолатов в 800 мкг/сут наиболее выражен у женщин моложе 35 лет с индексами массы тела менее 25 кг/м².

М. Lajous и соавторы [30] при проведении крупномасштабного анализа когорты пациенток (n=62739) демонстрируют, что адекватное потребление фолатов важно для профилактики рака грудной железы. Авторы сравнивают пациенток в самом низком (менее 296 мкг/сут) и в самом высоком квинтиле потребления (более 522 мкг/сут) указывают на 22% снижение риска заболевания даже после поправок на вмешивающиеся факторы (ОШ 0,78, 95% ДИ).

Исследование D. Kim и соавторов (2010 г.) [33] заключалось в мета-анализе потребления фолатов и риска колоректального рака (13 исследований, n=725 134, 5720 случаев рака) и ил-

люстрировало, что после поправок на комплекс вмешивающихся факторов более высокое потребление фолатов (диета + препараты) снижало риск заболевания в среднем на 15% (0,85, 95% ДИ 0,77–0,95). Исследователи считают [33], что увеличение общего потребления фолатов на каждые 100 мкг/сут приводило к снижению риска в среднем на 2%.

Интересные данные представляют J. Durga и соавторы [34], оказалось, что достаточное потребление ФК замедляет потерю слуха. В аудиометрическом исследовании участники (n=728) ежедневно принимали ФК (800 мкг/сут) или плацебо в течение 3 лет. Измерение порогов слуха на разных частотах показало, что прием 800 мкг/сут ФК улучшало слух в диапазоне низких частот по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо (p=0,20).

В литературе имеется множество публикаций, которые посвящены изучению связи фолатного статуса и метаболизма фолатов с риском преждевременных родов, но их результаты не позволяют сделать однозначного заключения. В этом плане G. Callejon и соавторы [42] проанализировали связь полиморфизма генов MTHFR с риском преждевременных родов. С высокой степенью достоверности (p<0,001) было установлено, что как гомозиготный тип T/T, так и гетерозиготный тип C/T значительно повышают риск прерывания беременности соответственно в три (ОР 3,221; CI 2,075–5,001) и два раза (ОР 1,915; CI 1,140–3,215). Но в то же время так называемый дикий тип C/C обладает выраженными протективными свойствами и ассоциируется почти со 100% снижением риска самопроизвольного выкидыша (ОР 0,044; CI 0,019–0,103; p<0,0001). Такие же результаты были получены и другими исследователями [25], которые установили 5-кратное увеличение степени риска самопроизвольных абортов у гомозиготного генотипа T/T по сравнению с гетерозиготным C/T и «диким типом» C/C (ОР 5,0; CI 1,2–20,9).

Однако V. Sengpiel и соавторы (2013 г.) [26] в проспективном когортном исследовании исходов родов у 65 668 пациенток с одноплодной беременностью оценивали влияние приема ФК на риск развития преждевременных родов. Регрессионный анализ показал, что диета, обогащенная фолатами (ОР 1,16; CI 0,65–2,08), и дополнительный прием препаратов, содержащих ФК (ОР 1,04; CI 0,95–1,13), существенно не связаны с развитием преждевременных родов, но, тем не менее, назначение ФК более чем за 8 нед до зачатия ассоциировалось с повышенным риском спонтанных преждевременных родов. Полученные результаты не подтвердили протективную роль фолатов в отношении риска преждевременных родов, в связи с этим рекомендуется тщательно подходить к вопросу расширения показаний для дополнительного назначения ФК.

Проведено исследование риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и полиморфизма генов, вовлеченных в метаболизм фолатов. E. Nurk и соавторы установили взаимосвязь между ПОНРП и такими вариантами гена MTHFR матери, как C677T и A1298C [27].

С. Ananth и соавторы [31] выявили ассоциацию гомозиготной формы полиморфизма гена G742A, кодирующего бета-ингомцистеин-S-метилтрансферазу и ПОНРП. А. Parle-McDermott и соавторы [32] сообщили, что вариант 1958 AA, кодирующего фермент 10-формилтетрагидрофолат-синтетазу, является фактором риска ПОНРП.

Представляют интерес данные R. Schmidt и соавторов (2012 г.) [28], полученные в ретроспективном исследовании CHARGE (Childhood Autism Risks Genetics and Environment), где была установлена корреляция между потреблением ФК во время гестации и риском аутизма у детей. Авторами установлено, что среднее потребление ФК было достоверно ниже среди матерей, родивших детей с аутизмом; прием 800 мкг вещества в сутки снижает риск аутизма у ребенка на 38% (ОР 0,62; 95% CI 0,42–0,92; p=0,02).

Значит, во время беременности недостаточное поступление ФК в организм само по себе или в сочетании с полиморфизмом генов, ответственных за обмен ФК, может негативно сказываться на росте и делении клеток плода и плаценты.

N. Vergen и соавторы [20] подтвердили, что при таком состоянии развивается гипергомоцистеинемия – патологическое состояние, своевременная диагностика которого в подавляющем большинстве случаев позволяет назначить простое, безопасное и эффективное лечение, в десятки раз снижающее риск осложнений у матери и ребенка.

Принимая во внимание высокую распространенность полиморфизма гена MTHFR и дефицита фолатов в пище, коррекцию фолатного статуса в настоящее время рассматривают с позиций применения L-метилфолатов, а не дополнительного приема ФК – 5-MTHF.

Исследователи сообщают, что для лиц с гомозиготным и гетерозиготным генотипом снижение образования биологически активной формы фолатов может быть компенсировано приемом уже активного метаболита ФК – 5-MTHF [2, 5].

L-метилфолат является доминирующей формой фолатов, которая циркулирует в сыворотке крови и участвует в биологических процессах.

Метафолин – синтетическое производное, созданное на базе 5-MTHF, отличие заключается лишь в присутствии иона кальция в метафолине.

В своей работе В. Тютюнник и соавторы [9] выявили, что метафолин имеет ряд преимуществ, к которым в первую очередь относятся поступление в организм вещества в биологически активной форме и наличие оптимального эффекта даже в случае наличия у женщины гомозиготного и/или гетерозиготного полиморфизма MTHFR.

Метафолин является эквивалентом для снижения уровня гомотеина и обуславливает значительно более высокий уровень содержания фолатов в эритроцитах крови.

Метафолин входит в препарат фемибийон наталкер I (витамино-минеральный комплекс), содержащий, помимо 200 мкг метафолина, витамины С, РР, Е, В1, В2, В5, В6, В12 и йод.

Фемибийон наталкер II содержит, кроме того докозагексаеновую кислоту и витамин Е. Данный витаминно-минеральный комплекс содержит практически все необходимые во время гестации нутриенты, которые направлены для предотвращения нарушения здоровья будущего ребенка.

Группа исследователей – L. De-Regil и соавторы [35] – отмечают, что риск ДНТ достоверно больше снижается при приеме поливитаминов, чем при приеме монопрепаратов ФК. Кроме того, также обнаружено снижение распространенности пороков развития сердечно-сосудистой системы, как после использования поливитаминов, так и после приема высоких доз ФК, тем не менее, профилактическая эффективность поливитаминов была выше.

Авторы [35] сообщают, что снижение распространенности пороков развития мочевыводящих путей, врожденного пилоростеноза и пороков развития конечностей наблюдали в основном после использования поливитаминов в различных исследованиях.

Следует отметить, что искусственное добавление синтетической ФК в «фортифицированные» продукты питания не является эффективным и безопасным методом восполнения фолатного дефицита у беременных.

Во-первых, при такой практике содержание реально активных фолатов неизвестно и в существенной степени зависит от технологических условий приготовления пищи (температура выпечки хлеба, время варки макарон и др.)

Во-вторых, при неограниченном потреблении таких «фортифицированных» продуктов питания может легко возникнуть передозировка синтетической ФК выше допустимого уровня потребления (1000 мкг/сут) [36].

В-третьих, синтетическая ФК не является биологически активной и при использовании в больших концентрациях блокирует рецепторы фолат-трансформирующих ферментов (так называемый фолиевый парадокс) [37].

В результате клинико-эпидемиологических исследований серии NHANES было установлено, что концентрация фолатов сначала резко возросла в первые годы постфортификационного периода, а в последующие годы было отмечено достоверное ее снижение (на 17% в сыворотке и на 12% в эритроцитах) [36].

И в-четвертых, передозировка ФК (прием более 1000 мкг/сут), возникающая в результате «фортификации» продуктов питания, может стимулировать пролиферативные процессы и способствовать накоплению избыточной массы тела [14].

V. Venk и соавторы [38] в своих исследованиях фиксировали, что положительное воздействие приема достаточных доз фолатов на снижение уровней гомотеина у женщин с повышенным уровнем гомотеина (пациенток 18–35 лет, гомотеин более 10 мкмоль/л) отмечается уже в течение нескольких недель приема.

В 4-недельном плацебо-контролируемом исследовании эффективности диеты, обогащенной проверенными продуктами с высоким содержанием природных фолатов, среднее потребление фолатов увеличилось от 263 мкг/сут (95% ДИ 225–307) до 618 мкг/сут (95% ДИ 535–714). В результате уровень фолатов в сыворотке крови в среднем увеличился на 37% (15–63%), уровень гомотеина достоверно снизился с 12,0 мкмоль/л (95% ДИ 10,9–13,3) до 11,3 мкмоль/л (95% ДИ 10,2–12,5), но не достиг нормальных значений.

Множество публикаций клинических исследований информируют, что у пациенток, готовящихся к материнству, а также у беременных женщин, часто выявляют дефицит необходимых нутриентов. Как иллюстрируют А. Czeizel и соавторы (2010 г.), G. Shaw и соавторы (2011 г.), E. Papadopoulou и соавторы (2013 г.) [39–41], это обуславливает необходимость коррекции рациона женщины и назначения витаминно-минеральных комплексов, таких, как фемибийон и витрум пренатал, с практически доказанной эффективностью, разработанных для приема с момента планирования беременности до 12-й недели беременности и с 13-й недели гестации до конца периода лактации.

Метафолин и витрум пренатал позволяют обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях независимо от активности ферментных систем, снизить риск недонашивания беременности, предупредить развитие серьезных ВПР плода и способствовать рождению здорового ребенка.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании результатов многочисленных исследований, выполненных в разных странах и даже континентах, а также наших собственных наблюдений, установлено, что дозы ФК от 100 до 400 мкг/сут явно недостаточны даже для здоровых женщин, не говоря уже о пациентках повышенного риска дефицита фолатов – женщин с высоким индексом массы тела, имеющих артериальную гипертензию, гипергомоцистеинемию; употребляющих алкоголь; принимающих лекарственные препараты, нарушающие обмен фолатов, повторно рождающих женщин детородного возраста.

Для наиболее эффективной профилактики ПР и фолатзависимых заболеваний пациенткам с неотягощенным анамнезом, не имеющим мутаций в гене MTHFR, необходимо принимать ФК в дозе 800 мкг/сут в составе поливитаминовых препаратов, начиная с момента внутрисемейного регулирования рождаемости в течение 7–9 мес и продолжать во время беременности и всего периода лактации. Пациенткам с установленными генотипами по полиморфизму C667T MTHFR при наличии мутантной аллели в гетеро- или гомозиготной форме рекомендован прием ФК в дозе 2 или 5 мг/сут соответственно (обязательно в сочетании с витаминами В6, В12).

Фолієва кислота: ліки чи біодобавка в клінічній практиці сімейного лікаря
М.П. Веропотвелян, П.М. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй

Folic acid: medicine or bioadditive in clinical practice of a family doctor
N.P. Veropotvelyan, P.N. Veropotvelyan, Y.S. Pogulyay

У статті розглядаються дані численних, у т.ч. власних досліджень, які підтверджують потребу використання фолієвої кислоти, особливо в поєднанні з іншими вітамінами, з метою профілактики патології вагітності і вад розвитку плода.

Для профілактики і лікування патологічних станів, пов'язаних з дефіцитом фолатів під час вагітності, рекомендується застосовувати вітамінно-мінеральні комплекси, що містять метафолін, вітрум пренатал – активну форму фолатів з високою біодоступністю.

Ключові слова: фолієва кислота, вагітні, профілактика вад розвитку.

The article represents data of numerous studies including own ones which confirm the necessity of taking folic acid especially in combination with other vitamins aimed at prophylaxis of pregnancy pathology and defects of fetal development.

For prophylaxis and treatment of pathological states associated with folats' deficiency during pregnancy it is recommended to take vitamin– mineral complexes which contain metapholine, vitrum prenatal – active form of folats with high bioavailability.

Key words: folic acid, the pregnant, prophylaxis of development defects.

Сведения об авторах

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Веропотвелян Петр Николаевич – отделение патологии репродуктивной функции человека ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Погуляй Юлия Сергеевна – лаборатория молекулярной генетики ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог, 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika7@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Varea A., Malpeli A., Disalvo L., Apezteguna M., Falivene M., Ferrari G. et al. Evaluation of the impact of a food program on the micronutrient nutritional status of Argentinean lactating mothers. *Biol. Trace Elem. Res.* 2012; 150 (1–3): 103–8.
- Ших Е.В., Гребенщикова Л.Ю. Витаминотерапия в период беременности: целесообразность и эффективность. *Гинекология.* – 2009; 11 (6): 16–20.
- Fekete K., Berti C., Trovato M., Lohner S., Dullemeijer C., Souverein O.W. 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; 11: 75.
- Lamers Y. Folate recommendations for pregnancy, lactation, and infancy. *Ann. Nutr. Metab.* – 2011; 59 (1): 32–7.
- Цейцель Э. Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислота? *Гинекология.* – 2012; 5: 38–46.
- Czeizel A.E. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am. J. Med. Genet.* – 1996; 62: 179–83.
- Bhutta Z.A., Salam R.A. Global nutrition epidemiology and trends. *Ann. Nutr. Metab.* 2012; 61 (1): 19–27.
- Czeizel A.E. Periconceptional folic acid-containing multivitamin supplementation. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1998; 75 (2): 151–61.
- Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И. Применение фолатов при беременности //Акушерство и гинекология. – 2014; 8: 4–9.
- Громова О.А., Керимкулова Н.В., Гришина Т.Р., Калачева А.Г., Галустян А.Н. Положительные и отрицательные взаимодействия микронутриентов и роль витаминно-минеральных комплексов для развития беременности //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012; 11(2): 63–70.
- Waddell L. The power of vitamins. *J. Fam. Health Care.* 2012; 22(1): 14, 16–20, 22–5.
- Сидорова И.С., Унянян А.Л. Роль витаминно-минеральных комплексов при беременности и лактации //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009; 8 (2): 69–72.
- Goh Y.I., Bollano E., Einarson T.R., Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2006; 28: 680–9.
- Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В., Рудаков К.В. Дозирование фолиевой кислоты до, во время и после беременности: все точки над «!» //Акушерство и гинекология. – 2014; 6: 88–95.
- Mastroiacovo P., Leoncini E. More folic acid, the five questions: why, who, when, how much, and how. *Biofactors.* – 2011; 37 (4): 272–9.
- Pouchieu C., Lévy R., Faure C., Andreeva V.A., Galan P., Hercberg S., Touvier M. Socioeconomic, lifestyle and dietary factors associated with dietary supplement use during pregnancy. *PLoS One.* – 2013; 8 (8): e70733.
- Bailey H.D., Miller M., Langridge A., de Klerk N.H., van Bockxmeer F.M., Attia J. et al. Maternal dietary intake of folate and vitamins B6 and B12 during pregnancy and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nutr. Cancer.* 2012; 64 (7): 1122–30.
- Forman J.P., Rimm E.B., Stampfer M.J., Curhan G.C. Folate intake and the risk of incident hypertension among US women. *JAMA.* – 2005; 29 (3): 320–9.
- Van Rooij I.A., Ocké M.C., Straatman H., Zielhuis G.A., Merkus H.M., Steegers-Theunissen R.P. Periconceptional folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Prev. Med.* 2004; 39 (4): 689–94.
- Bergen N.E., Jaddoe V.W., Timmermans S., Hofman A., Lindemans J., Russcher H. et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2012; 119 (6): 739–51.
- Bradbury K.E., Williams S.M., Green T.J., McMahon J.A., Mann J.I., Knight R.G., Skeaff C.M. Differences in erythrocyte folate concentrations in older adults reached steady-state within one year in a two-year, controlled, 1 mg/d folate supplementation trial. *J. Nutr.* – 2012; 142 (9): 1633–7.
- Colapinto C.K., O'Connor D.L., Dubois L., Tremblay M.S. Folic acid supplement use is the most significant predictor of folate concentrations in Canadian women of childbearing age. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2012; 37 (2): 284–92.
- Kondo A., Asada Y., Shibata K., Kihira M., Ninomiya K., Suzuki M. et al. Dietary folate intakes and effects of folic acid supplementation on folate concentrations among Japanese pregnant women. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2011; 37 (4): 331–6.
- Seremak-Mrozikiewicz A. The significance of folate metabolism in complications of pregnant women. *Ginekol. Pol.* – 2013; 84 (5): 377–84.
- Rodríguez-Guillén Mdel R., Torres-Sánchez L., Chen J., Galván-Portillo M., Blanco-Mucos J., Anaya M.A. et al. Maternal MTHFR polymorphisms and risk spontaneous abortion. *Salud. Publica Mex.* 2009; 51 (1): 19–25.
- Sengpiel V., Bacelis J., Myhre R., Myking S., Pay A.D., Haugen M. et al. Folic acid supplementation, dietary folate intake during pregnancy and risk for spontaneous preterm delivery: a prospective observational cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2013; 13: 160–5.
- Nurk E., Tell G.S., Refsum H., Ueland P.M., Vollset S.E. Associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland Homocysteine Study. *Am. J. Med.* – 2004; 117 (1): 26–31.
- Schmidt R.J., Tancredi D.J., Ozonoff S., Hansen R.L., Hartjala J., Allayee H. 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; 96 (1): 80–9.
- Lajous M., Romieu J., Sabia S., Boutron-Ruault M.C., Clavel-Chapelon F. Folate, vitamin B12 and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Cancer Causes Control.* – 2006; 17 (9): 1209–13.
- Ananth C.V., Elsassser D.A.,

- Kinzler W.L., Peltier M.R., Getahun D., Leclerc D., Rozen R.R.; New Jersey Placental Abruption Study Investigators. Polymorphisms in methionine synthase reductase and betaine-homocysteine S-methyltransferase genes: risk of placental abruption. *Mol. Genet. Metab.* – 2007; 91 (1): 104–10.
32. Parle-McDermott A., Mills J.L., Kirke P.N., Cox C., Signore C.C., Kirke S. et al. MTHFD1 R653Q polymorphism is a maternal genetic risk factor for severe abruptio placentae. *Am. J. Med. Genet. A.* 2005; 132 (4): 365–8.
33. Kim D.H., Smith-Warner S.A., Spiegelman D., Yaun S.S., Colditz G.A. Pooled analyses of 13 prospective cohort studies on folate intake and colon cancer. *Cancer Causes Control.* – 2010; 21 (11): 1919–30.
34. Durga J., Verhoef P., Anteunis L.J., Schouten E., Kok F.J. Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* – 2007; 146 (1): 1–9.
35. De-Regil L.M., Fernandez-Gaxiola A.C., Dowswell T., Pena-Rosas J.P. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010; 10: CD007950.
36. Pfeiffer C.M., Hughes J.P., Lacher D.A., Bailey R.L., Berry R.J., Zhang M. et al. Estimation of trends in serum and RBC folate in the U.S. population from pre- to postfortification using assay-adjusted data from the NHANES 1988–2010. *J. Nutr.* 2012; 142 (5): 886–93.
37. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы: между Сциллой и Харибдой. – М.: МЦНМО; 2013. – 764 с.
38. Venn B.J., Mann J.I., Williams S.M., Riddell L.J., Chisholm A., Harper M.J., Aitken W. Dietary counseling to increase natural folate intake: a randomized, placebo-controlled trial in free-living subjects to assess effects on serum folate and plasma total homocysteine. *Am. J. Clin. Nutr.* – 2002; 76 (4): 758–65.
39. Czeizel A.E., Puhly E.H., Langmar Z., Acs N., Bónhidy F. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010; 148 (2): 135–40.
40. Shaw G.M., Carmichael S.L., Yang W., Siega-Riz A.M.; National Birth Defects Prevention Study. Periconceptional intake of folic acid and food folate and risks of preterm delivery. *Am. J. Perinatol.* 2011; 28 (10): 747–52.
41. Papadopoulou E., Stratakis N., Roumeliotaki T., Sarri K., Merlo D.F., Kogevinas M., Chatzi L. The effect of high doses of folic acid and iron supplementation in early-to-mid pregnancy on prematurity and fetal growth retardation: the mother-child cohort study in Crete, Greece (Rhea study). *Eur. J. Nutr.* – 2013; 52(1): 327–36.
42. Callejón G., Mayor-Olea A., Jiménez A.J., Gaitán M.J., Palomares A.R., Martínez F. et al. Genotypes of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene as a cause of human spontaneous embryo loss. *Hum. Reprod.* – 2007; 22 (12): 3249–54.

Статья поступила в редакцию 15.10.2014

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

РЕМОНТ ВСЕГО ОДНОГО ГЕНА ПОЗВОЛИЛ ВЫЛЕЧИТЬ РАК КИШЕЧНИКА

Американские исследователи из Memorial Sloan Kettering Cancer Center смогли с помощью исправления всего одного гена превратить клетки рака кишечника в здоровые, пишет Medikforum.

Рак вызывается генетическими мутациями, которые заставляют нормальные клетки расти аномально. Очень часто, тем не менее, количество этих мутаций бывает слишком велико, чтобы у медицины имелся хоть какой-нибудь шанс их поправить. Однако за развитие рака кишечника отвечает как раз один ген.

Специалисты, зная, что у 90% опухолей кишечника встречается мутация гена APC, не имели точного представления, какую роль она играет в процессе возникновения рака. Для прояснения данного вопроса они использовали РНК-вмешательство в генетически запрограммированных мышах для того, чтобы выключить ген APC. У белков этого гена имеется способность подавлять опухоли, и после выключения гена все мыши заболели раком кишечника. Когда исследователи перестали кормить мышей антибиотиками, то

сигнальные пути гена были восстановлены, и APC включился. Через четыре дня опухоли перестали расти.

Оказалось, что не только рост опухолей прекратился, но и функции кишечника у грызунов были полностью восстановлены. Спустя несколько дней начался обратный рост опухолей, а через несколько месяцев мыши полностью вылечились от рака. Результаты исследования опубликованы журналом *Cell*.

<http://www.medicinform.net>