

# ВИТАМИНЫ ДЛЯ БЕРЕМЕННЫХ

## АКТИВНЫЕ ФОЛАТЫ СО СТОПРОЦЕНТНЫМ УСВОЕНИЕМ

**Цель исследования.** Изучить эффективность применения препаратов фолиевой кислоты, в частности метафолина, на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности с целью профилактики врожденных пороков развития и осложнений гестации.

**Материал и методы.** По ключевым словам «фолиевая кислота», «фолаты», «метафолин», «беременность», «метилтетрагидрофолатредуктаза» нами проведен поиск литературных источников в отечественных и зарубежных БД: elibrary, Medline/PubMed, Embase, CINAHL. Отобрано 23 источника.

**Результаты исследования.** Одной из основных задач, стоящих перед акушером-гинекологом, является профилактика осложнений беременности и врожденных пороков развития плода. В литературе имеется значительное количество данных, свидетельствующих об эффективности применения фолиевой кислоты. Однако естественные фолаты пищи, а также препараты фолиевой кислоты могут недостаточно усваиваться организмом у женщин с дефектами фолат-превращающих ферментов, распространенность которых достигает 50%.

**Заключение.** Всем женщинам на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности необходимо принимать фолаты с целью профилактики осложнений беременности и врожденных пороков развития плода. Учитывая высокую распространенность мутаций генов, отвечающих за фолат-превращающие ферменты, в клинической практике рекомендуется использование фолатов, способных усваиваться организмом независимо от генетических вариантов ферментов фолатного цикла.

**Ключевые слова:** фолиевая кислота, фолаты, метафолин, беременность, метилтетрагидрофолатредуктаза.

E.G. KHILKEVICH, MD, O.I. YAZYKOVA

Academician Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow  
VITAMINS FOR PREGNANT, ACTIVE FOLATES WITH 100% ABSORPTION

**Study objective.** To study the efficacy of folic acid drugs, in particular metafolin, at the stage of pregravid preparation and during pregnancy to prevent congenital malformations and complications of pregnancy.

**Material and methods.** We conducted a search of the literature sources by the keywords «folic acid», «folates», «metafolin», «pregnancy», «methyltetrahydrofolate» in domestic and foreign databases: elibrary, Medline/PubMed, Embase, CINAHL. 23 sources were selected.

**Study results.** One of the main challenges that the obstetrician faces is the prevention of pregnancy complications and congenital malformations of the fetus. In the literature there is considerable amount of evidence about the effectiveness of folic acid. However, the natural food folates and folic acid preparations may not be absorbed to a sufficient degree by the body in women with defects in folate-converting enzymes, the incidence rate of which reaches 50%.

**Conclusion.** All women at the stage of pregravid preparation and during pregnancy should take folates to prevent complications of pregnancy and congenital malformations in the fetus. Given the high prevalence of mutations in genes responsible for folate-converting enzymes, in clinical practice it is recommended to use folates able to be absorbed by the body regardless of genetic variants of the folate cycle enzymes.

**Keywords:** folic acid, folates, metafolin, pregnancy, methyltetrahydrofolate.

**П**роизводные фолиевой кислоты – фолаты получили свое название от латинского «*folio*» – «лист», т. к. были впервые получены из листьев шпината, где витамин В9 содержится в максимальных количествах. Фолаты необходимы для осуществления процессов репликации, репарации, а также эпигенетической регуляции (метилирования) ДНК, что особенно важно для быстрорастущих тканей (кожа, слизистые оболочки, костный мозг), кроме того, для формирования ткани плаценты и новых кровеносных сосудов в матке [1]. Специалисты показали, что фолаты важны для успешной инвазии трофобласта и секреции матриксных металлопротеиназ, что подчеркивает необходимость назначения фолиевой кислоты с целью профилактики осложнений плацентации [2, 3].

В организме фолаты превращаются в их восстановленную форму – тетрагидрофолаты, которые и играют важную роль в различных метаболических процессах. Следует отметить, что полноценный обмен фолатов возможен только при нормальном функционировании ферментов фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), метионинсинтазы и цистатионинсинтазы. Ключевым звеном фолатного цикла является МТГФР, он преобразует все неактивные формы фолатов в биологически активный 5-МТГФ, или метафолин. Однако мутации гена, кодирующего фермент, значительно распространены в популяции, что приводит к снижению активных фолатов и их дефициту среди носителей [4, 5].

Кроме того, при недостатке фолатов нарушается процесс реметилирования гомоцистеина, что приводит к

гипергомоцистеинемии. Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, которая образуется из метионина после его участия в реакциях метилирования. Адекватное содержание гомоцистеина в клетках, в свою очередь, поддерживается за счет его обратного реметилирования до метионина, а в качестве донора метильной группы используется 5-МТГФ. Повышение уровня гомоцистеина в крови способствует развитию дисфункции и повреждению эндотелия сосудов, что приводит к повышению тромбообразования и увеличивает риск тромботических осложнений. Таким образом, повышение уровня гомоцистеина и сопряженная с ним эндотелиальная дисфункция во время беременности является звеном патогенеза нарушения инвазии трофобласта, невынашивания, развития преэклампсии, плацентарной недостаточности и задержки развития плода [6–9]. Кроме того, на данный момент достоверно известно, что низкие концентрации фолиевой кислоты способствуют снижению жизнеспособности и способности к инвазии клеток трофобласта [2].

**Имеются данные, что назначение препаратов фолиевой кислоты в преконцептуальный период и во время беременности показано с целью профилактики развития эндогенных психических расстройств у потомства**

В своем исследовании отечественные авторы отметили повышение уровня гомоцистеина в плазме крови у пациенток с прогрессирующей беременностью и явлениями начавшегося выкидыша, а также неразвивающейся беременностью по сравнению с группой контроля с физиологическим течением беременности. Мутация же в гене МТГФР определялась у 50 и 60% пациенток соответственно в сравнении с 10% в группе контроля [8].

Другие авторы, в исследование которых было включено 172 206 участниц, показали значительное снижение частоты преждевременных родов у женщин, принимавших фолиевую кислоту в период прегравидарной подготовки и в I триместре беременности [10].

Кроме того, исследователи оценивали исходы циклов вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от концентрации фолатов и витамина B12 в плазме крови. У женщин с концентрациями выше медианы (фолаты плазмы – 20,5 нг/мл; витамин B12 – 534,7 пг/мл) полученных значений в 1,92 раза повышалась вероятность живорождения в сравнении с женщинами с меньшими значениями. Следует отметить, что женщины с наивысшими значениями концентраций указанных витаминов в плазме крови значительно реже теряли беременность после имплантации в сравнении с женщинами с самыми низкими концентрациями (18 в сравнении с 45%;  $p = 0,05$ ) [11].

Имеются данные, что назначение препаратов фолиевой кислоты в преконцептуальный период и во время беременности также показано с целью профилактики развития эндогенных психических расстройств у потомства [12].

Особое внимание в последнее время уделяется изучению факторов риска развития такого серьезного осложнения беременности, как преэклампсия, в частности фолат-дефициту. Так, в исследовании, включившем 7 669 участниц, показано снижение частоты развития преэклампсии у женщин, принимавших фолаты с начала II триместра беременности в сравнении с женщинами, не принимавшими препараты фолиевой кислоты до и во время беременности (3,14 и 4,21% соответственно). Авторы подчеркивают, что наиболее значимые отличия отмечены для женщин с повышенным риском развития ПЭ [13]. Другие авторы в своем исследовании ( $n = 3\ 647$ ) показали снижение риска развития преэклампсии на 40% у беременных, которые начали прием фолиевой кислоты за 1 месяц до начала гестации [14].

Не менее важным вопросом, изучаемым широко в литературных источниках, является прием препаратов фолиевой кислоты с целью профилактики врожденных пороков развития плода. Исследователи по всему миру заключают, что прием фолиевой кислоты на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности значительно снижает частоту врожденных дефектов нервной трубки у плода, в частности анэнцефалии, энцефалоцеле и spina bifida [5, 15–19]. По данным A.E. Czeizel et al., риск развития сочетанных пороков сердца у новорожденных значительно снижается на фоне приема их матерью высоких доз фолиевой кислоты в критические периоды развития сердечно-сосудистой системы (3–6 мг/сут) [20].

Не менее интересные данные представлены авторами из Пакистана Yasir B. Nisar и Michael J. Dibley. Исследователями показано снижение неонатальной и детской смертности на 35 и 33% соответственно среди живорожденных детей, чьи матери начали прием препаратов железа и фолиевой кислоты в первые 4 месяца гестации. Исследование включало 8 512 живорожденных [21].

Следует отметить, что вопрос безопасности применения фолиевой кислоты активно изучается в литературе. Так, результаты исследований Caroline M. Taylor et al. ( $n = 2\ 928$ ) свидетельствуют о том, что прием фолатов в дозе 5 мг/сут не увеличивает риск смертности от рака груди или других онкологических и кардиоваскулярных заболеваний [22]. Jan Helge Seglem Mortensen et al. также в своем исследовании, включавшем 429 004 случая, показали отсутствие повышения риска развития онкологических заболеваний у матерей, принимавших фолиевую кислоту в течение всего периода гестации в последующие 7 лет [23].

**Суточная физиологическая потребность фолатов для беременной женщины в первой половине гестации составляет 400 мкг, а с 20-й недели беременности – 600 мкг**

Учитывая данные вышеупомянутых исследований, можно сделать вывод о том, что профилактический прием фолиевой кислоты является неотъемлемым мероприяти-

ем на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности. Так, согласно стандартам, изложенным в документе «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08», суточная физиологическая потребность фолатов для беременной женщины в первой половине гестации составляет 400 мкг, а с 20-й недели беременности – 600 мкг.

Повышать уровень фолиевой кислоты возможно несколькими способами: увеличить потребление продуктов, богатых фолатами (шпинат и печень), или продуктов, обогащенных естественными фолатами (фортификация продуктов в США, Канаде, Чили), использовать препараты, содержащие фолиевую кислоту. Однако следует учитывать, что естественные фолаты пищи, а также препараты фолиевой кислоты могут недостаточно усваиваться организмом у женщин с дефектами фолат-превращающих ферментов. Это означает, что на акушеро-гинекологов ложится ответственность за эффективное проведение профилактики врожденных пороков развития плода и осложнений гестации препаратами фолиевой кислоты независимо от степени их усвоения у беременных женщин.

В настоящее время на российском рынке представлен комплекс витаминов и минералов, содержащий 400 мкг фолиевой кислоты и метафолина, что соответствует российским стандартам. Метафолин является активной формой фолатов со 100%-ным усвоением. В отличие от фолиевой кислоты метафолин не нуждается в метаболизации для того, чтобы стать биологически активным. Метафолин используется организмом независимо от генетических вариантов фолат-превращающих ферментов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая вышесказанное, всем женщинам на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности необходимо принимать фолаты с целью профилактики осложнений беременности и врожденных пороков развития плода. Учитывая высокую распространенность мутаций генов, отвечающих за фолат-превращающие ферменты, следует назначать такие фолаты, которые полностью усваиваются в любом организме, а именно метафолин. Одним из таких препаратов, содержащих метафолин, является витаминно-минеральный комплекс Фемибон, который специально разработан для женщин с момента планирования беременности и до конца периода лактации.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Альбертс Б., Брэй В. Молекулярная биология клетки. М., 2008.
2. Ahmed T, Fellus I, Gaudet J, Macfarlane AJ, Fontaine-Bisson B and Bainbridge SA. Effect of folic acid on human trophoblast health and function in vitro. *Placenta*, 2016, 37: 7-15.
3. Williams PJ, Bulmer JN, Innes BA and Broughton Pipkin F. Possible Roles for Folic Acid in the Regulation of Trophoblast Invasion and Placental Development in Normal Early Human Pregnancy. *Biol. Reprod.*, 2011, 84: 1148-1153.
4. Authors A, Plumtree L, Masih SP, Ly A, Aufreiter S, Sohn K, Croxford R and Andrea Y. High concentrations of folate and unmetabolized folic acid in a cohort of pregnant Canadian women and umbilical cord blood. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2015: 848-857.
5. Lu X, Wu J and Bao Y. Polymorphisms in MTHFD1 Gene and Susceptibility to Neural Tube Defects: A Case-Control Study in a Chinese Han Population with Relatively Low Folate Levels. *Med. Sci. Monit.*, 2015, 21: 2630-2637.
6. Eskes TKAB. Clotting disorders and placental abruption: homocysteine – a new risk factor. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2001, 95(2): 206-212.
7. Singh MD, Thomas P, Owens J, Hague W, Fenech M. Potential role of folate in pre-eclampsia. *Nutr. Rev.*, 2015, 73(10): 694-722.
8. Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Джобова Э.М., Аминтаева Л.А., Алиева Д.Н., Дзейгова Э.А., Артизанова Д.П., Чапельникова Т.А. Гипергомоцистеинемия и фолиевая кислота при невынашивании беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2007, 5: 8-11.
9. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В., Рудаков Н.В. Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации. *ПМЖ*, 2014, 1: 27-34.
10. Wang Y, Cao Z, Peng Z, Xin X, Zhang Y, Yang Y, He Y, Xu J, Ma X. Folic acid supplementation, preconception body mass index, and preterm delivery: findings from the preconception cohort data in a Chinese rural population. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15(9): 336.
11. Gaskins AJ, Chiu Y, Williams PL, Ford JB, Toth TL, Hauser R, Chavarro JE and EARTH Study Team. Association between serum folate and vitamin B-12 and outcomes of assisted reproductive technologies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2015, 102(1): 943-50.
12. Жилиева Т.В. Нарушения обмена фолатов в свете дизонтогенетической гипотезы этиологии шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия*, 2012, 22(1): 88-94.
13. Wen SW, Guo Y, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, Perkins SL, Walker MC. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia-A cohort study. *PLoS One*, 2016, 11(2): 1-11.
14. Martinussen MP, Bracken MB, Triche EW, Jacobsen GW, Risnes KR. Folic acid supplementation in early pregnancy and the risk of preeclampsia, small for gestational age offspring and preterm delivery. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2015, 195: 94-99.
15. Lu Q-B, Wang Z-P, Gao L-J, Gong R, Sun X-H, Wang M, Zhao Z-T. Nausea and Vomiting in Early Pregnancy and the Risk of Neural Tube Defects: a Case-Control Study. *Sci. Rep.*, 2015, 5: 7674.
16. Gong R, Wang Z-P, Wang M, Gao L-J, Zhao Z-T. Effects of folic acid supplementation during different pregnancy periods and relationship with the other primary prevention measures to neural tube defects. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.*, 2016, 7058(April): 1-8.
17. Nasri K, Ben Fradj MK, Touati A, Aloui M, Ben Jemaa N, Masmoudi A, Elmay MV, Omar S, Feki M, Kaabechi N, Marrakchi R, Gaigi SS. Association of maternal homocysteine and vitamins status with the risk of neural tube defects in Tunisia: A case-control study. *Birth Defects Res. Part A - Clin. Mol. Teratol.*, 2015, 103(12): 1011-1020.
18. Atta CAM, Fiest KM, Frolkis AD, Jette N, Pringsheim T, St Germaine-Smith C, Rajapakse T, Kaplan GG, Metcalfe A. Global birth prevalence of spina bifida by folic acid fortification status: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Public Health*, 2016, 106(1): 24-34.
19. Chitayat D, Matsui D, Amitai Y, Kennedy D, Vohra S, Rieder M, Koren G. Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update. *J. Clin. Pharmacol.*, 2016, 56(2): 170-175.
20. Czeizel AE, Vereczkey A, Szabo I. Folic acid in pregnant women associated with reduced prevalence of severe congenital heart defects in their children: A national population-based case-control study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2015, 193: 34-39.
21. Nisar YB, Dibley MJ. Iron/folic acid supplementation during pregnancy prevents neonatal and under-five mortality in Pakistan: Propensity score matched sample from two Pakistan Demographic and Health Surveys. *Glob. Health Action*, 2016, 9(1): 1-15.
22. Taylor CM, Atkinson C, Penfold C, Bhattacharya S, Campbell D, Davey Smith G, Leary S, Ness A. Folic acid in pregnancy and mortality from cancer and cardiovascular disease: further follow-up of the Aberdeen folic acid supplementation trial. *J. Epidemiol. Community Health*, 2015, 69(8): 789-94.
23. Mortensen JHS, Øyen N, Fomina T, Melbye M, Tretli S, Vollset SE, Bjørge T. Supplemental folic acid in pregnancy and maternal cancer risk. *Cancer Epidemiol.*, 2015, 39(6): 805-811.