

© Г. О. Керкешко<sup>1</sup>, А. В. Арутюнян<sup>1,2</sup>,  
О. Н. Аржанова<sup>1</sup>, Ю. П. Милютин<sup>1</sup>

## ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ФОЛАТАМИ ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ БЕРЕМЕННОСТИ

<sup>1</sup>ФГБУ НИИ акушерства и гинекологии  
им. Д. О. Отта;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский институт  
биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

УДК: 618.2-06-085

■ В статье описана роль фолиевой кислоты при беременности, а также негативные последствия дефицита фолатов у беременных. На основе анализа собственных данных показано превышение нормы концентрации фолатов в крови беременных, принимающих препараты, содержащие фолиевую кислоту. Указаны возможные побочные эффекты длительного повышения в крови содержания фолиевой кислоты. Даны рекомендации по оптимизации фолатной терапии при осложнениях беременности.

■ **Ключевые слова:** беременность; фолиевая кислота; гомоцистеин; витамин В<sub>12</sub>.

На протяжении ряда лет в лаборатории биохимии с клинико-диагностическим отделением НИИ АГ им. Д. О. Отта проводится определение содержания фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> в крови женщин на различных сроках беременности. Первоначально основной нашей задачей была диагностика недостатка этих витаминов, жизненно важных для нормального протекания беременности. Но в процессе работы выяснилось, что женщины с пониженным уровнем содержания фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> в нашу клинику поступают крайне редко, вероятнее всего благодаря назначению поливитаминных комплексов еще на этапе посещения ими женских консультаций. Вместе с тем у значительной части пациенток содержание фолиевой кислоты оказалось повышенным по сравнению физиологическими нормами. На наш взгляд, причиной тому явилось назначение этим женщинам препаратов с дозами фолиевой кислоты, в несколько раз превышающими физиологическую потребность в этом витамине.

Эти наблюдения поставили перед нами ряд вопросов:

1. Какова роль фолиевой кислоты в терапии осложнений беременности?
2. Какие дозы фолиевой кислоты при нормально протекающей и осложненной беременности рекомендуются на сегодняшний день, и всегда ли соблюдаются эти рекомендации?
3. Есть ли опасность в превышении рекомендованных доз фолиевой кислоты?
4. Как оптимизировать фолатную терапию с учетом известных рекомендаций и возможных негативных последствий повышенных доз фолиевой кислоты?

Обсуждению этих вопросов и посвящена данная статья.

### Роль фолиевой кислоты в профилактике врожденных пороков развития и терапии осложнений беременности

Фолаты — группа родственных соединений, обладающих активностью фолиевой кислоты и входящих в группу витаминов В (витамин В<sub>9</sub>). Фолаты, существующие в природе, имеют общую структуру птероилглутаминовой кислоты, но различаются степенью восстановления, углеродным компонентом и/или длиной глутаматной цепочки.

Термин «фолат» происходит от латинского *folium* (лист). Именно в зелени и зеленых овощах содержится наибольшее количество фолатов (шпинат, укроп, петрушка, салат, перо лука, фасоль и др.). Кроме того, фолаты содержатся в хлебобулочных изделиях, орехах, грибах, а также в животных продуктах: печени, почках, твороге, сыре и др. [6].

Собственно фолиевая кислота (птероилмоноглутаминовая кислота) состоит из остатка птероевой кислоты, связанного с одной молекулой L-глутамата. Фолиевая кислота — наибо-



позже к этим симптомам присоединяются лейко- и тромбоцитопения. Таким образом, достаточное количество фолиевой кислоты необходимо для предотвращения анемии у беременных [4].

Тяжелые формы структурных *врожденных* пороков развития отмечаются ежегодно во всем мире примерно у 3% из 135 млн новорожденных, т. е. каждый год рождается примерно 4 млн, а каждый день — около 11 100 детей с пороками развития. На сегодняшний день пороки развития относятся к основным причинам детской смертности и инвалидности в развитых странах.

Связь между дефектами нервной трубки (ДНТ) плода и дефицитом фолатов наиболее хорошо освещена в профессиональной и популярной литературе. В клинических испытаниях была показана эффективность высоких доз фолиевой кислоты [28] и поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту [16], при применении их в периконцепционном периоде для *первичной* профилактики рецидивирующих и впервые выявленных ДНТ.

Помимо профилактики возникновения ДНТ, фолиевая кислота снижает частоту возникновения и других аномалий развития плода. По данным Национального итальянского института здоровья, прием фолиевой кислоты в дозе 400 мкг/сут в период подготовки к беременности и во время ее предотвращал развитие аномалий эмбриогенеза мозга, сердечно-сосудистой системы, мочевыделяющей системы, образование расщелины верхнего неба, дефектов конечностей, дефектов больших артерий, омфалоцеле — пупочной грыжи [35]. Другие исследования показали, что при применении поливитаминов в периконцепционном периоде статистически значимо снижался риск пороков развития сердечно-сосудистой системы и мочевыводящих путей, отмечена тенденция к снижению частоты пороков развития конечностей и врожденного пилоростеноза [11, 12, 13, 14]. Ряд данных свидетельствует также о том, что прием фолиевой кислоты до и во время беременности снижает риск появления детей с синдромом Дауна [18, 31].

Следует особое внимание уделить врожденным порокам сердца. Дефекты развития сердца встречаются примерно у 1 из 100 новорожденных и являются непосредственной причиной более трети всех случаев неонатальной смертности. Частота встречаемости пороков сердца приблизительно в 10 раз выше, чем сравнительно редких случаев ДНТ [11]. Многолетние исследования, проводимые в разных странах, подтверждают, что риск пороков сердца снижается при включении терапии фолатами в процедуры ведения беременных [10].

До сих пор обсуждаются два крайне важных вопроса, касающихся первичной профилактики врожденных пороков развития препаратами фолиевой кислоты. Первый заключается в том, что эффективнее: применять монопрепарат фолиевой кислоты или же препараты фолиевой кислоты в сочетании с другими витаминами (т. н. «поли-витамины»)? Второй вопрос: что лучше — прием высоких доз фолиевой кислоты (например, 5 мг/сут), на чем настаивают некоторые авторы [44, 45], или же ежедневный прием поливитаминовых препаратов, содержащих физиологические дозы фолиевой кислоты (например, 800 мкг) и других витаминов?

Сравнение данных проведенного в Венгрии рандомизированного исследования с использованием поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту, и многолетних данных Венгерской службы наблюдения за врожденными аномалиями показало, что поливитамины (800 мкг/сут фолиевой кислоты) были более эффективны в профилактике пороков развития нервной трубки, чем высокие дозы монопрепарата фолиевой кислоты [15]. В то время как и поливитамины и монопрепарат фолиевой кислоты предотвращали пороки развития сердечно-сосудистой системы, только поливитамины предотвращали обструктивные нарушения мочевых путей, пороки развития конечностей и врожденный пилоростеноз. Таким образом, умеренные дозы фолиевой кислоты в сочетании с другими витаминами оказались более эффективными в профилактике врожденных пороков развития.

В последние годы появились данные о важной роли нарушений обмена фолатов и гомоцистеина в патогенезе микроциркуляторных и тромбоцитарных осложнений в акушерской практике. Полагают, что гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является фактором риска развития таких патологических состояний, как преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, *привычная* потеря плода, гестозы, плацентарная недостаточность, а также сосудистых осложнений (тромбозы, тромбоэмболии и др.) во время беременности и родов [1, 5]. Терапия поливитаминами (800 мкг/сут фолиевой кислоты), начатая за 3 месяца до предполагаемой беременности и продолжавшаяся в течение всего ее периода, приводила к нормализации содержания гомоцистеина у женщин с *привычным невынашиванием* с одновременным снижением частоты преждевременных родов и неразвивающейся беременности [1]. Эти данные могут свидетельствовать о достаточности терапии умеренными дозами фолатов при подобных осложнениях беременности.

### Рекомендованные дозы фолиевой кислоты при нормально протекающей и осложненной беременности и соблюдение этих рекомендаций в реальной клинической практике

Беременным и кормящим женщинам рекомендуется употреблять 400–800 мкг/сут, а всем остальным — 400 мкг/сут фолатов, верхний предел физиологической потребности — 1000 мкг (Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, МР 2.3.1.2432-08, цит. по [2]).

Для женщин, не имеющих в анамнезе осложнений беременности, рекомендованы дозы фолиевой кислоты 400 мкг/сут за 2–3 месяца до зачатия и в течение I триместра беременности [6] (табл. 1). Профилактика ДНТ и других пороков развития плода в группах высокого риска (случаи ДНТ в акушерском и семейном анамнезе, сахарный диабет и эпилепсия, увеличивающие риск возникновения ДНТ) требует назначения фолиевой кислоты в суточной дозе 5 мг в периконцепционном периоде. Патогенетическая терапия ГЦ различного генеза подразумевает назначение фолиевой кислоты в дозе не менее 4–5 мг/сут за 2–3 месяца до зачатия и в течение всей беременности.

Несмотря на распространенность дефицита фолатов, в последние годы обозначилась другая крайне важная проблема — избыточное потребление фолиевой кислоты в виде фармакологических препаратов в дозах 5 мг в 1 таблетке или назначение в сутки 3–6 таблеток, содержащих 1 мг фолиевой кислоты. По нашему мнению, следует четко разделять два направления фармакотерапии фолиевой кислотой: профилактическое, направленное на восполнение суточной потребности (дозы в 400–1000 мкг/сут), и высокодозная витаминотерапия (дозы

4–5 мг/сут и выше). Исходно, высокодозная терапия фолиевой кислотой в акушерстве и гинекологии преследовала благую цель профилактики ГЦ у беременных и у женщин с привычным невынашиванием. В последующем наметилась опасная тенденция в назначении фолиевой кислоты все более широкому кругу пациенток при отсутствии четких показаний к высокодозной терапии [2].

С целью оценки эффективности фолатной терапии для предотвращения дефицита фолатов и недопущения повышения концентрации гомоцистеина у беременных, нами было изучено содержание фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub> и гомоцистеина в крови женщин на различных сроках беременности. Было обследовано 124 женщины (13 — в I триместре, 48 — во II триместре, 63 — в III триместре беременности), поступившие в стационар нашей клиники с января по декабрь 2012 года. Забор крови осуществлялся, как правило, на 2 день после поступления пациенток в стационар. Содержание фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> в сыворотке измерялось микробиологическим методом (ID-Vit® Folic acid, ID-Vit® Vitamin В<sub>12</sub>, Immundiagnostik AG, Bensheim, Germany), концентрация гомоцистеина в плазме — иммуноферментным методом (Axis® Homocysteine EIA, Axis-Shield Diagnostics Ltd., Dundee, UK). Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи t-критерия Стьюдента. В качестве критерия достоверности принимали  $p < 0,05$ . Среднее содержание фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub> и гомоцистеина в различные trimestры беременности было выражено в виде среднего арифметического  $\pm$  средняя ошибка среднего арифметического ( $M \pm m$ ).

Среднее содержание в крови фолиевой кислоты в I триместре ( $81,4 \pm 11,6$  нмоль/л) оказалось повышенным по сравнению с физиологической

Таблица 1

**Рекомендованные дозы фолиевой кислоты для профилактики ДНТ и осложнений беременности течения родов в зависимости от тактики ведения**

Риск развития патологий	Дневная доза фолиевой кислоты	Время приема фолиевой кислоты
Средний риск ДНТ	400 мкг	За 2–3 месяца и в течение I триместра беременности
Высокий риск ДНТ: • Предыдущие беременности, осложненные ДНТ; • Случаи ДНТ в семейном анамнезе; • Сахарный диабет; • Эпилепсия	5 мг	За 2–3 месяца и в течение I триместра беременности
Гипергомоцистеинемия	5 мг	За 2–3 месяца и в течение всей беременности

Цит. по [6]



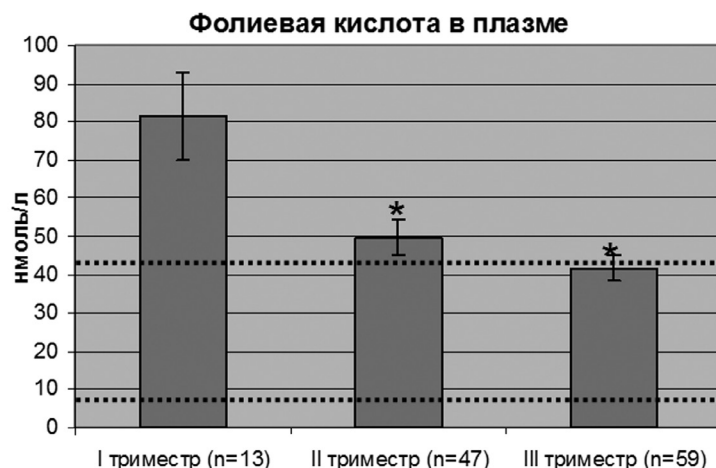


Рис. 2. Среднее содержание фолиевой кислоты в плазме в различные триместры беременности. Пунктирными линиями обозначен интервал нормальных значений. \* —  $p < 0,01$  по сравнению с I триместром (t-тест)

нормой (7,7–43 нмоль/л) (рис. 2). В ряде случаев содержание фолиевой кислоты оказалось повышенным не только в первом триместре, что можно было бы объяснить проведением терапии, направленной на профилактику развития врожденных пороков развития, но и на более поздних сроках (рис. 3). В то же время средний уровень содержания витамина  $B_{12}$  не выходил за пределы нормы (141–539 пмоль/л) на всех сроках беременности и составлял  $418 \pm 28$ ,  $329 \pm 21$  и  $254 \pm 12$

пмоль/л соответственно в I, II и III триместрах. При этом во II и III триместрах беременности наблюдалось значительное снижение содержания фолиевой кислоты и витамина  $B_{12}$  по сравнению со значениями в I триместре.

Среднее содержание в крови гомоцистеина у обследованных нами женщин во всех триместрах находилось в пределах применяемой в нашей лаборатории нормы (3–7 мкМ/л) и составляло  $6,95 \pm 0,32$ ,  $5,73 \pm 0,15$  и  $6,65 \pm 0,19$  мкМ/л

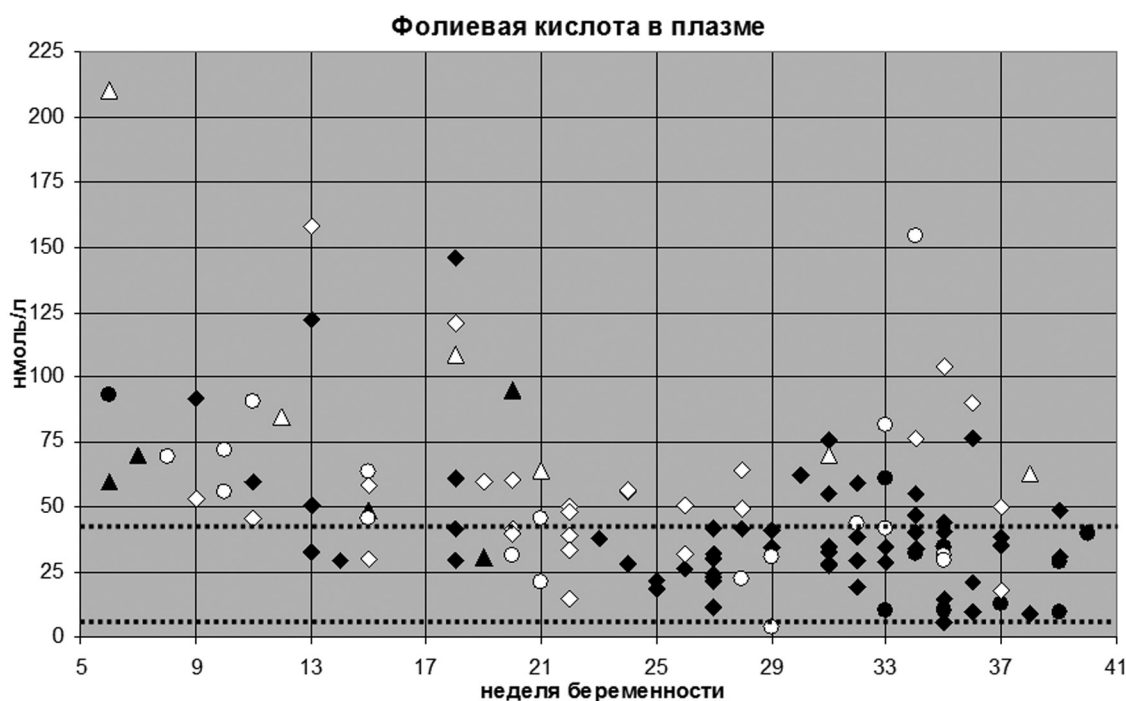


Рис. 3. Диапазон содержания фолиевой кислоты в плазме на различных сроках беременности. Пунктирными линиями обозначен интервал нормальных значений. Каждая точка обозначает отдельную пациентку. Треугольник — диагноз ГПЦ, кружок — повышенное содержание гомоцистеина, ромб — нормальное содержание гомоцистеина у данной пациентки. Светлый значок — назначение высокодозной фолатной терапии, темный значок — терапия физиологическими дозами фолатов или отсутствие фолатной терапии у данной пациентки

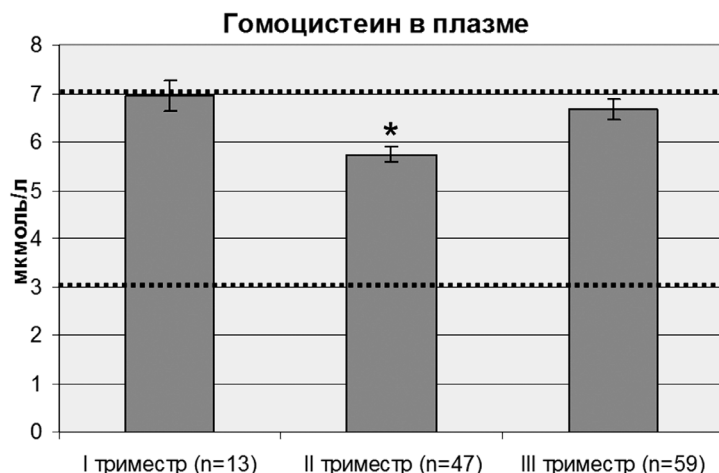


Рис. 4. Среднее содержание гомоцистеина в плазме в различные триместры беременности. Пунктирными линиями обозначен интервал нормальных значений. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с I и III триместром (t-тест)

в I, II и III триместрах (рис. 4). Концентрация гомоцистеина в крови 31 женщины оказалась повышенной (7,1–10,7 мкм/л), при этом у 15 пациенток наблюдались значения содержания гомоцистеина выше 8 мкм/л, связанные с риском возникновения тромбозов (рис. 5) [1, 5].

Анализ историй болезни показал, что в обследованной нами группе 49 женщинам (9 — в I триместре, 22 — во II триместре, 18 — в III триместре) была назначена высокодозная терапия фолиевой кислотой (2,4–15 мг/сут). Терапию физиологическими дозами фолиевой кислоты

(185–985 мкг/сут) в составе специальных поливитаминовых препаратов для беременных получали 36 пациенток.

Случаи ДНТ в личном и семейном анамнезе и эпилепсия, при которых на I триместре беременности рекомендована повышенная доза фолиевой кислоты (5 мг/сут) (табл. 1), не были отмечены ни у одной пациентки. Сахарный диабет наблюдался у 25 женщин, однако только одна из них находилась на I триместре беременности, когда при данном заболевании рекомендовано принимать 5 мг/сут фолиевой кислоты.

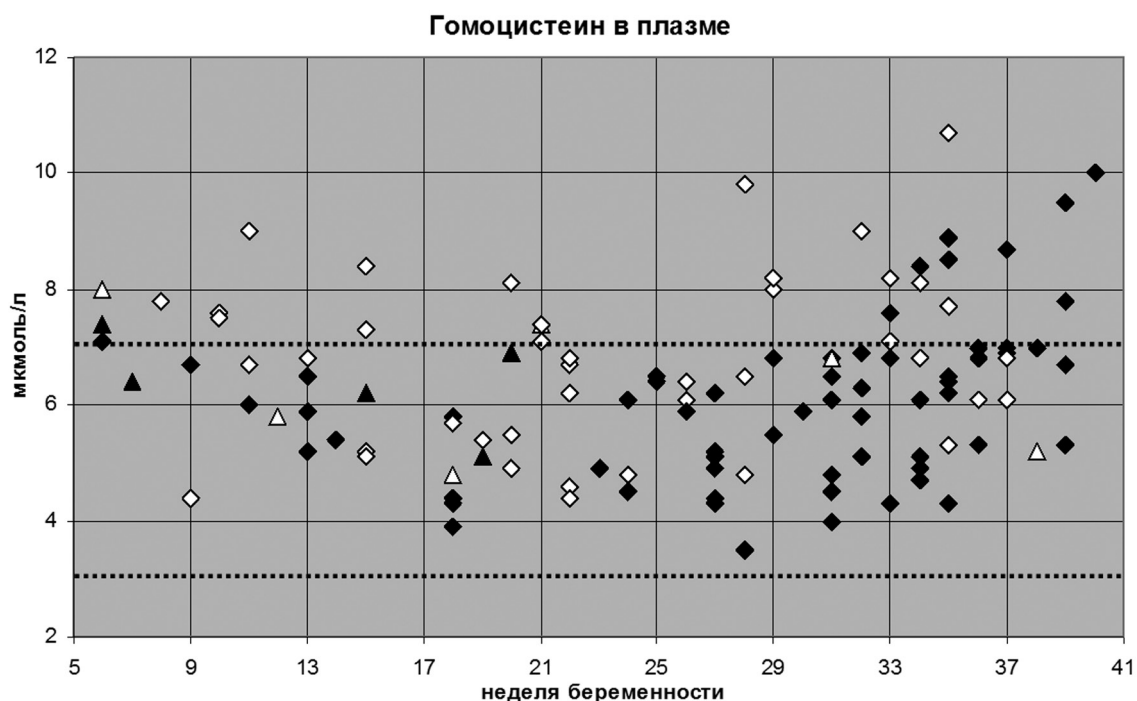


Рис. 5. Диапазон содержания гомоцистеина в плазме на различных сроках беременности. Пунктирными линиями обозначен интервал нормальных значений. Каждая точка обозначает отдельную пациентку. Треугольник — диагноз ГТЦ, светлый значок — назначение высокодозной фолатной терапии, темный значок — терапия физиологическими дозами фолатов или отсутствие фолатной терапии у данной пациентки

Таблица 2

## Сравнение терапии фолиевой кислотой у женщин с диагнозом ГГЦ с существующими рекомендациями по применению фолиевой кислоты у беременных с этой патологией

Уровень ГЦ до начала терапии	Уровень ФК в начале терапии	Назначенная доза ФК	Триместр беременности	Сравнение назначенной дозы ФК с рекомендованной
Повышен [7,4–8,0 мкМ/л]	Повышен [60,1–210 нмоль/л]	800 мкг (1 <sup>1</sup> )	I	↓
		10 мг (1 <sup>1</sup> )	I	↑?
		15 мг (1 <sup>1</sup> )	II	↑
В норме [4,8–6,9 мкМ/л]	Повышен [48,7–158 нмоль/л]	260–985 мкг (5 <sup>3</sup> )	I (1 <sup>1</sup> ) II (4 <sup>2</sup> )	↓ ↓
		5 мг (1 <sup>1</sup> )	III	+
		10 мг (3 <sup>2</sup> )	I (1 <sup>1</sup> )	↑
			II (1 <sup>1</sup> ) III (1 <sup>0</sup> )	↑ ↑

В квадратных скобках — диапазон значений содержания гомоцистеина (ГЦ) и фолиевой кислоты (ФК) у обследованных женщин в начале терапии. В круглых скобках — количество женщин, которым была назначена соответствующая фолатная терапия (верхний индекс — количество пациенток с диагнозом тромбофилия в данной группе). + — назначенная доза ФК соответствует рекомендованной дозе при диагнозе ГГЦ; ↓ — назначенная доза ФК ниже рекомендованной дозы; ↑ — назначенная доза ФК выше рекомендованной дозы; ? — назначенная доза ФК допустима в случае, если требуемое снижение уровня ГЦ не может быть достигнуто при назначении рекомендованной дозы (5 мг/сут)

Диагноз ГГЦ был поставлен у 12 женщин, скорее всего по предшествующим показателям, так как только у трех из них содержание гомоцистеина в крови оказалось повышенным (7,4–8 мкМ/л), не достигая, однако, значений, характерных для умеренной ГГЦ (12–20 мкМ/л) [1, 7]. Существующие рекомендации предписывают при наличии диагноза ГГЦ назначение фолиевой кислоты в дозе 5 мг/сут в течение всего периода беременности (табл. 1). Пять женщин с диагнозом ГГЦ получали повышенные дозы (10–15 мг/сут), одна — рекомендованную дозу фолатов (табл. 2). Оставшимся шести женщинам с ГГЦ были назначены сниженные физиологические дозы фолиевой кислоты (260–985 мкг/сут). При этом недостаточную дозу (800 мкг/сут) на I триместре беременности получала женщина с повышенным риском возникновения врожденных пороков развития плода, вызванным сочетанием ГГЦ и гестационного сахарного диабета.

Двадцати женщинам с повышенной концентрацией гомоцистеина (без диагноза ГГЦ) была назначена высокодозная терапия фолатами. Двенадцать из них получали во I–III триместрах дозы фолиевой кислоты (10–15 мг/сут) (табл. 3), превышающие рекомендованные дозы даже в случае подтвержденной ГГЦ (5 мг/сут) (табл. 1). Семи пациенткам была назначена доза 5 мг/сут, также выглядящая завышенной на II–III триместрах, особенно, в условиях уже существующего избытка фолатов в крови (табл. 3). И лишь у одной женщины со сниженным содержанием фолиевой кислоты в крови (3,9 нмоль/л) в I триместре назначение дозы 5 мг/сут не вызывает никаких сомнений.

Следует обратить особое внимание на то, что высокодозная фолатная терапия (4–10 мг/сут) была назначена 24 женщинам без диагноза ГГЦ, с нормальным уровнем гомоцистеина в крови. И если у двух из них, находящихся на I триместре беременности, применение дозы фолиевой кислоты 5 мг/сут может быть объяснено профилактикой развития ДНТ (о факторах повышенного риска возникновения которых в историях болезни, однако, не упоминается), то применение высоких доз 5–10 мг/сут на более поздних сроках выглядит неоправданным, особенно у пациенток с повышенным содержанием фолатов в крови (табл. 3).

Обобщая написанное выше, можно сделать вывод, что решение о назначении высокодозной фолатной терапии было в целом мало связано с такими показателями, как содержание гомоцистеина и фолиевой кислоты в крови к моменту начала терапии. В подавляющем большинстве случаев назначенные дозы фолиевой кислоты значительно превышали рекомендуемые дозы для данного триместра беременности.

Следует отметить, что в случае отсутствия подтвержденной ГГЦ высокодозная терапия фолиевой кислотой назначались в основном беременным с диагнозом тромбофилия (31 из 43 женщин). Вероятно, назначение высоких доз этого препарата имело благодетельную цель снижения уровня гомоцистеина, обладающего протромботическими эффектами [8, 9]. Вместе с тем у десяти из женщин, получавших такую терапию, концентрация гомоцистеина в крови уже находилась в пределах нормы, еще у семи, получавших 10–15 мг/сут фолиевой кислоты, эта доза могла быть снижена до 5 мг/сут. Кроме того, двенадцать

Таблица 3

Сравнение высокодозной терапии фолиевой кислотой у женщин без диагноза ГГЦ с существующими рекомендациями по использованию фолиевой кислоты для профилактики ДНТ и осложнений беременности

Уровень ГЦ в начале терапии	Уровень ФК в начале терапии	Назначенная доза ФК	Триместр беременности	Сравнение назначенной дозы ФК с рекомендованной
Повышен [7,1–10,7 мкМ/л]	Значительно повышен [82–154 нмоль/л]	5 мг (2 <sup>1</sup> )	III	↑?
		10 мг (1 <sup>0</sup> )	I	↑
	Повышен [43,4–72 нмоль/л]	5 мг (2)	II	↑?
		10 мг (4 <sup>4</sup> )	I (2)	↑
			II (1)	↑
	В норме [21,2–41,7 нмоль/л]	15 мг (1 <sup>1</sup> )	III (1)	↑
			I	↑↑
		5 мг (3 <sup>2</sup> )	II (1)	↑?
		10 мг (3 <sup>2</sup> )	III (2 <sup>1</sup> )	↑?
	Понижен или на нижней границе нормы [3,9–10,2 нмоль/л]	15 мг (1 <sup>0</sup> )	III	↑↑
5 мг (1)		III	+	
В норме [4,4–6,8 мкМ/л]	Повышен [48–121 нмоль/л]	15 мг (2)	III	↑↑
		2,4 мг (1 <sup>1</sup> )	II	↑
		5 мг (14 <sup>13</sup> )	I (2)	↑
	II (7 <sup>6</sup> )		↑	
	В норме [14,8–41,6 нмоль/л]	10 мг (1 <sup>1</sup> )	III (5)	↑
			III	↑↑
		4 мг (1 <sup>1</sup> )	II	↑
5 мг (5 <sup>4</sup> )		II (1)	↑↑	
10 мг (2 <sup>0</sup> )	III (1)	↑↑		

В квадратных скобках — диапазон значений содержания гомоцистеина (ГЦ) и фолиевой кислоты (ФК) у обследованных женщин в начале терапии. В круглых скобках — количество женщин, которым была назначена соответствующая фолатная терапия (верхний индекс — количество пациенток с диагнозом тромбофилия в данной группе). + — назначенная доза ФК соответствует рекомендованной дозе для данного триместра; ↑, ↑↑ — назначенная доза ФК выше/значительно выше рекомендованной дозы; ? — назначенная доза ФК допустима в случае подтверждения диагноза ГГЦ и/или при необходимости дальнейшего снижения содержания ГЦ в крови с целью уменьшения его протромботического эффекта

женщин с диагнозом тромбофилия получали физиологические дозы фолиевой кислоты, и только у двух из них уровень гомоцистеина превышал нормальные значения. Это может свидетельствовать о возможности применения физиологических доз фолиевой кислоты в случае тромбофилии матери, если уровень гомоцистеина у нее уже был снижен в ходе предшествующей терапии фолиевой кислотой.

### Опасения в отношении высокодозной и/или длительной терапии фолиевой кислотой

Почему же так важно выбрать оптимальную дозировку при фолатной терапии, и какие негативные последствия может вызвать значительное и длительное повышение содержания фолиевой кислоты в крови относительно ее физиологических концентраций?

Эти вопросы все чаще задаются в последнее время в связи с попытками ряда стран (США, Канада и др.) решить проблему профилактики фолиевого дефицита путем добавления синтетической фолиевой кислоты к широко употребляемым продуктам (макаронны, хлеб) в количествах 100–300 мкг на 100 г продукта. Хотя благодаря так называемой «фортификации» фолиевой кислотой продуктов питания частота появления ДНТ в большинстве стран уменьшилась, у многих ученых существует обеспокоенность в отношении возможных побочных эффектов длительного повышения в крови содержания фолиевой кислоты у значительных групп населения этих стран [42]. Несмотря на то, что в США фортификация проводится уже с 1998 года, развитые европейские страны (особенно Франция, Италия, Финляндия, Германия, Швейцария) намного более осторожны в этом вопросе. Такая настороженность выз-



вана, вероятно, тем, что позитивные результаты профилактики ДНТ в США (снижение частоты рождения детей с ДНТ от 4–5 случаев на 1000 новорожденных до 1:1000) полностью игнорируют долговременные побочные эффекты такого рода экспериментов в масштабе населения целой страны, которые до сих пор остаются мало изученными [3, 40].

Поскольку фолиевая кислота не является естественной формой фолатов, ее избыток влияет на метаболизм, транспорт и регуляторные функции природных фолатов через модуляцию их взаимодействия с определенными белками.

Как было отмечено выше, синтетическая фолиевая кислота, используемая в витаминных добавках и лекарственных препаратах, отличается от натуральных фолатов тем, что она является окисленной формой и содержит всего один остаток глутамата. Фолаты, играющие роль коферментов и регуляторных молекул в организме, всегда находятся в восстановленной форме (тетрагидрофолаты) и обычно являются полиглутаматами.

Фолиевая кислота имеет гораздо большую биодоступность, чем натуральные фолаты, и быстро абсорбируется в тонком кишечнике [30, 42]. Содержание фолиевой кислоты в плазме крови достигает максимума уже через 2–3 часа после перорального приема. С током крови привнесенная фолиевая кислота поступает практически во все органы и ткани и взаимодействует с фолат-транспортёрами (или так называемыми «фолат-рецепторами») — белками, связанными с полисахаридами мембраны и переносящими фолаты внутрь клетки. Фолат-транспортёры имеют более высокое сродство к экзогенной фолиевой кислоте, чем к ТГФ, являющимся основными активными формами эндогенных фолатов [3]. Следовательно, избыток фолиевой кислоты в крови будет ингибировать транспорт в клетки ТГФ, более востребованных для нужд организма (рис. 1). В результате, на фоне избыточного приема фолиевой кислоты возникает функциональный недостаток ТГФ, которые не могут реализовать свои эффекты, так как метаболические пути заняты избытком введенной в составе препаратов фолиевой кислоты [3, 29].

Помимо блокирования фолат-рецепторов, избыток фолиевой кислоты приводит к частичному блокированию метаболизма эндогенных фолатов. Механизм такого эффекта связан с конвертированием фолиевой кислоты в дигидрофолат, являющийся ингибитором фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, опосредующего превращение 5,10-метилен-ТГФ в 5-метил-ТГФ, необходимый для превращения гомоцистеина в метионин [24] (рис. 1). Поэтому высокие дозы

фолиевой кислоты могут привести к снижению синтеза метионина и повышению уровня содержания гомоцистеина. Кроме того, дигидрофолат ингибирует фермент тимидилатсинтазу, продуцирующий тимидиновые основания для синтеза ДНК и РНК [17, 22] (рис. 1).

Не следует забывать, что онкологический риск повышается как при дефиците, так и при избытке фолиевой кислоты, что подтверждается результатами эпидемиологических исследований и клинических испытаний препаратов фолиевой кислоты [19, 36, 43]. Поскольку фолаты необходимы для роста и деления клеток, дефицит фолатов связан с увеличением вероятности дефектов ДНК, включая увеличение числа спонтанных мутаций, замедление репарации ДНК и нарушения метилирования, и, следовательно, может приводить к повышению риска возникновения злокачественных новообразований. Однако при уже развившейся опухоли избыток фолатов может вызвать ускорение ее роста, что подтверждается данными о повышении риска развития рака груди у женщин, получавших повышенные дозы фолиевой кислоты [20]. Исследование 25 400 женщин в возрасте 55–74 лет показало 20%-е увеличение риска развития рака груди при приеме фолиевой кислоты более 400 мкг/сут и 70%-е увеличение риска — при приеме более 850 мкг/сут [21, 41]. На возможность усиления роста опухолей под воздействием высоких доз фолатов косвенно указывает и наличие специальной антифолатной противоопухолевой химиотерапии. Антифолатные препараты, относящиеся к классу антиметаболитов, подавляют активность ключевых фолат-зависимых ферментов биосинтеза тимидиновых и пуриновых нуклеотидов преимущественно в опухолевых клетках, тем самым замедляя рост и деление этих клеток.

Клинические исследования показали, что помимо повышения риска развития онкологических заболеваний, избыток фолиевой кислоты может также негативно отразиться и на функции нервной системы [37, 38]. У пожилых пациентов при повышенном содержании фолатов в крови (>59 нмоль/л) на фоне сниженного содержания витамина В<sub>12</sub> риск развития когнитивных нарушений увеличивался в 5 раз по сравнению с пациентами с нормальной концентрацией фолатов [27].

Приведенные выше исследования относятся к длительному приему фолиевой кислоты и были проведены на людях пожилого возраста. Ниже приведены несколько примеров, подтверждающих опасность в отношении приема высоких доз фолатов беременными женщинами.

Получены данные о повышении уровня ожирения и устойчивости к инсулину у 6-летних де-

тей, у матерей которых наблюдалось повышенное содержание фолатов и/или пониженный уровень витамина В<sub>12</sub> в крови на 18-й и 28-й неделе беременности [47]. При этом наиболее устойчивыми к инсулину оказались дети, рожденные матерями, у которых отмечалось одновременное повышение содержания фолатов и снижение уровня витамина В<sub>12</sub> в крови. Повышение резистентности к инсулину более сильно зависело от концентрации фолатов на 28-й неделе, чем от их содержания на 18-й неделе беременности. Авторы сделали вывод о том, что период в начале второй половины беременности является критическим для программирования у детей ожирения и устойчивости к инсулину, являющихся основными факторами риска развития диабета II типа у потомства [47]. В других исследованиях было показано, что прием фолиевой кислоты матерями в III триместре беременности коррелировал с повышенным риском развития астмы у детей в возрасте 3,5 и 7,5 лет [39, 46].

Ряд экспериментальных исследований подтверждает возможность негативного влияния высоких доз фолиевой кислоты на рост и развитие плода. Так, у потомства самок мышей, получавших диету с дозой фолиевой кислоты, эквивалентной дозе 4 мг/сут у людей, наблюдалось увеличение гибели эмбрионов, задержка эмбрионального роста, повышение риска появления пороков сердца по сравнению с животными, получавшими контрольную диету [25]. Было отмечено значительное увеличение риска развития опухолей молочной железы у потомства самок крыс, получавших диету с повышенным в 2,5 раза содержанием фолиевой кислоты [23].

Имеются также экспериментальные данные, указывающие на негативное влияние на мозг матерей и их потомства дисбаланса между повышенным содержанием фолиевой кислоты и сниженным уровнем витамина В<sub>12</sub>. У новорожденного потомства самок крыс, получавших диету, соответствующую норме потребления человеком фолиевой кислоты (400 мкг/сут), и не содержащую витамина В<sub>12</sub>, в мозге наблюдалось снижение уровня нейрональных факторов роста и полиненасыщенных жирных кислот, а также повышение уровня показателей окислительного стресса [32, 33, 34].

### Оптимизация высокодозной фолатной терапии

Фолиевая кислота, наряду с другими донорами метильных групп, способна влиять на процессы метилирования гистонов и ДНК, тем самым участвуя в регуляции активности различных генов [40]. Предполагается, что на этих свойст-

вах, наряду со снижением уровня гомоцистеина, основан протекторный эффект фолатов в отношении возникновения врожденных пороков развития. Вместе с тем возможные негативные последствия воздействия высоких доз фолатов на плод, особенно в первые недели его развития, когда происходит закладка основных систем организма, остаются пока малоизученными. Поэтому так важно выбрать оптимальную дозировку и длительность фолатной терапии в этот период, чтобы не допустить как понижения, так и значительного повышения содержания фолиевой кислоты в крови относительно его физиологических значений.

Для того чтобы избежать применения высокодозной фолатной терапии при нормальном уровне гомоцистеина, а также при уже повышенной концентрации фолатов в крови, необходимо исследовать содержание фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub> и гомоцистеина в крови до начала этой терапии, а также изучить историю предшествующего приема препаратов, содержащих фолиевую кислоту. После начала приема фолиевой кислоты нужно проводить регулярное измерение содержания гомоцистеина и фолатов, чтобы обеспечить своевременное прекращение высокодозной фолатной терапии при снижении концентрации гомоцистеина до его нормальных или целевых значений. В условиях, когда в период подготовки к беременности и течение ее I триместра был обеспечен прием достаточного количества фолатов, во II–III триместрах дозы фолиевой кислоты могут быть снижены, если нет показаний к продолжению высокодозной терапии [3]. Особое внимание следует обратить на недопущение длительного повышения содержания фолиевой кислоты при недостатке в крови витамина В<sub>12</sub>, в частности у пациенток с пернициозной анемией.

Назначение высоких доз фолатов (>1 мг/сут) во время беременности может быть оправдано исключительно у пациенток с патологией гемостаза, гипергомоцистеинемией, а также при пониженном содержании фолатов в крови. При этом следует руководствоваться существующими рекомендациями по применению терапии фолиевой кислотой у беременных [6]. Вместе с тем наличие рекомендаций, безусловно, не отменяет необходимости индивидуального подхода к каждой пациентке. В отдельных случаях, вероятно, допустимо назначение доз фолиевой кислоты, превышающих рекомендованные, например, когда у женщин с высоким риском развития тромбозов и угрозой прерывания беременности в ходе подобной терапии наряду со значительным снижением содержания гомоцистеина в крови на-

блюдается выраженное улучшение показателей гемостаза и общей клинической картины заболевания. Главным принципом при этом должен оставаться принцип применения минимальной дозы, оказывающей требуемый благоприятный эффект на здоровье женщины и плода.

## Литература

1. Аржанова О. Н., Алябьева Е. А., Шляхтенко Т. Н. Гипергомоцистеинемия у женщин с привычным невынашиванием. Русский медицинский журнал. 2010; Т. 18(4): 168–70.
2. Громова О. А., Торшин И. Ю. Наталбен-Супра витаминно-минеральный комплекс для беременных и кормящих, обогащенный омега-3 ПНЖК. Методическое пособие для врачей. М.: РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО; 2012.
3. Громова О. А., Торшин И. Ю. Роль фолиевой кислоты и цианкобаламина в профилактике патологии беременности и пороков развития плода. Методическое пособие для врачей. М.: РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО; 2012.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Клинические и молекулярные аспекты эффективного и безопасного лечения анемии. М.; 2010.
5. Ефимов В. С., Цакалов А. К. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза. Лабораторная медицина. 1999; № 2: 44–8.
6. Курцер М. А., Гродницкая Е. Э. Фолиевая кислота в реализации репродуктивной функции. Методические рекомендации для врачей. М.; 2011.
7. Семенова Т. В. и др. Нарушение фолатного обмена при табакокурении во время беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2013; Т. 62(2): 34–42.
8. Шмелева В. М. Гипергомоцистеинемия в практике акушера-гинеколога. Terra Medica. 2007; № 4: 36–9.
9. Шмелева В. М. Роль гипергомоцистеинемии в формировании протромботических нарушений системы гемостаза. Автореф. дис... д-ра. мед. наук. СПб.; 2010.
10. Bailey L. B., Berry R. J. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. Am. J. Clin. Nutr. 2005; 81(5): 1213S–7S.
11. Botto L. D., Olney R. S., Erickson J. D. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. 2004; 125C(1): 12–21.
12. Czeizel A. E. Periconceptional folic acid-containing multivitamin supplementation. Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. 1998; 75: 151–61.
13. Czeizel A. E. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. Brit. Med. J. 1993; 306: 1645–8.
14. Czeizel A. E. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. Am. J. Med. Genet. 1996; 62: 179–83.
15. Czeizel A. E. The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? Int. J. Med. Sci. 2004; 1(1): 50–61.
16. Czeizel A. E., Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1832–5.
17. Dolnick B. J., Cheng Y. C. Human thymidylate synthetase. II. Derivatives of pteroylmono- and -polyglutamates as substrates and inhibitors. J Biol. Chem. 1978; 253: 3563–74.
18. Hollis N. D. et al. Preconception folic acid supplementation and risk for chromosome 21 nondisjunction: a report from the National Down Syndrome Project. Am. J. Med. Genet. A. 2013; 161A(3): 438–44.
19. Jacobs E. T., Thompson P. A., Martinez M.E. Diet, gender, and colorectal neoplasia. J. Clin. Gastroenterol. 2007; 41(8): 731–46.
20. Jarmuda A. Antifolate inhibitors of thymidylate synthase as anticancer drugs. Mini Rev. Med. Chem. 2010; 10(13): 1211–22.
21. Kim Y.I. Does a high folate intake increase the risk of breast cancer? Nutr. Rev. 2006; 64(10, pt 1): 468–75.
22. Komatsu M., Tsukamoto I. Effect of folic acid on thymidylate synthase and thymidine kinase in regenerating rat liver after partial hepatectomy. Biochim. Biophys. Acta. 1998; 1379: 289–96.
23. Ly A. et al. Effect of maternal and postweaning folic acid supplementation on mammary tumor risk in the offspring. Cancer Res. 2011; 71(3): 988–97.
24. Matthews R. G., Baugh C. M. Interactions of pig liver methylenetetrahydrofolate reductase with methylenetetrahydropteroyl-polyglutamate substrates and with dihydropteroylpolyglutamate inhibitors. Biochemistry. 1980; 19: 2040–5.
25. Mikael L. G. et al. Moderately high intake of folic acid has a negative impact on mouse embryonic development. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2013; 97(1): 47–52.
26. Miller J. W. Folic Acid. In: Caballero B. ed. Encyclopedia of Human Nutrition. 3-rd edn. N.Y.: Academic Press; 2013: 262–9.
27. Morris M. S. et al. Folate and vitamin B12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment among older Americans in the age of folic acid fortification. Am. J. Clin. Nutr. 2007; 85: 193–200.
28. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. Lancet. 1991; 338: 131–7.
29. Nijhout H. F. et al. A mathematical model of the folate cycle: new insights into folate homeostasis. J. Biol. Chem. 2004; 279(53): 55008–16.
30. Ohrvik V. E, Witthoft C. M. Human folate bioavailability. Nutrients. 2011; 3(4): 475–90.
31. Patterson D. Folate metabolism and the risk of Down syndrome. Downs Syndr. Res. Pract. 2008; 12(2): 93–7.
32. Roy S. et al. Effect of maternal micronutrients (folic acid and vitamin B(12)) and omega 3 fatty acids on indices of brain oxidative stress in the offspring. Brain Dev. 2013. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0387760413001307>. (accessed 13.01.2014)
33. Roy S. et al. Maternal micronutrients (folic acid and vitamin B(12)) and omega 3 fatty acids: implications for neurodevelopmental risk in the rat offspring. Brain Dev. 2012; 34(1): 64–71.
34. Sable P. et al. Altered brain neurotrophins at birth: consequence of imbalance in maternal folic acid and vitamin B12 metabolism. Neuroscience. 2011; 190: 127–34.

35. Salerno P. et al. Folic acid and congenital malformation: scientific evidence and public health strategies. *Ann. Ig.* 2008; 20(6): 519–30.
36. 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; 12(1): 30–6.
37. Savage D. et al. Vitamin B12 deficiency is the primary cause of megaloblastic anaemia in Zimbabwe. *Br. J. Haematol.* 1994. Vol.86. P. 844–850.
38. Savage D. G., Lindenbaum J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. *Baillieres Clin. Haematol.* 1995; 8: 657–78.
39. Sharland E., Montgomery B., Granell R. Folic acid in pregnancy - is there a link with childhood asthma or wheeze? *Aust. Fam. Physician.* 2011; 40(6): 421–4.
40. Smith A. D., Kim Y. I., Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87(3): 517–33.
41. Stolzenberg-Solomon R. Z. 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; 83(4): 895–04.
42. Tam C., O'Connor D., Koren G. Circulating unmetabolized folic acid: relationship to folate status and effect of supplementation. *Obstet. Gynecol. Int.* 2012; Article ID 485179.
43. Van Guelpen B. Folate in colorectal cancer, prostate cancer and cardiovascular disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2007; 67(5): 459–73.
44. Wald N. J. et al. Quantifying the effects of folic acid. *Lancet.* 2001; 358: 2069–73.
45. Wald N.J. Commentary: a brief history of folic acid in the prevention of neural tube defects. *Int. J. Epidemiol.* 2011. Vol. 40, N 5. P. 1154–1156.
46. Whitrow M. J. et al. Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 170(12): 1486–93.
47. Yajnik C.S. et al. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the pune maternal nutrition study. *Diabetologia.* 2008; 51: 29–38.

Статья представлена Е. В. Мозговой,  
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург

#### FOLATE THERAPY OPTIMIZATION IN COMPLICATED PREGNANCY

Kerkeshko G. O., Arutjunyan A. V., Arzhanova O. N., Milyutina Yu. P.

■ **Summary:** The role of folic acid and negative effects of its deficit in pregnancy are discussed. The folate content in the blood of pregnant women who were administered folic acid containing drugs were shown to exceed the standard allowances. Possible side-effects of continuous folate blood level increase were revealed. The recommendations for folate therapy optimization in complicated pregnancy are given.

■ **Key words:** pregnancy; folic acid; homocysteine; vitamin B<sub>12</sub>.

#### ■ Адреса авторов для переписки

*Керкешко Глеб Олегович* — к. б. н., научный сотрудник лаборатории биохимии с КДО. ФБГУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: gkerkeshko@yandex.ru.

*Арутюнян Александр Вартанович* — д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии с КДО. ФБГУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. Заведующий лабораторией биохимии. Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН. 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр-т Динамо, д. 3. E-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu.

*Аржанова Ольга Николаевна* — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель I акушерского отделения патологии беременности. ФБГУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: Arjanova-Olga@mail.ru.

*Милютина Юлия Павловна* — к. б. н., научный сотрудник лаборатории биохимии с КДО. ФБГУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: milyutina1010@mail.ru.

*Kerkeshko Gleb Olegovich* — PhD, research assistant. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3. E-mail: gkerkeshko@yandex.ru.

*Arutjunyan Aleksandr Vartanovich* — PhD, DSc, professor, chief scientist of biochemistry Department. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3. Head of biochemistry Department. Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, RAMS. 197110 Russia, St. Petersburg, Dinamo prospekt, 3. E-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu..

*Arzhanova Olga Nikolaevna* — MD, professor, head of pregnancy pathology Department. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3. E-mail: Arjanova-Olga@mail.ru.

*Milyutina Yuliya Pavlovna* — PhD, research assistant. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3. E-mail: milyutina1010@mail.ru.