

© Т. В. Семенова, Ю. П. Милютин,  
А. В. Арутюнян, О. Н. Аржанова

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта»  
СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург

## НАРУШЕНИЕ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА ПРИ ТАБАКОКУРЕНИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

УДК: 618.2-06:613.84]-07

■ Табакокурение является одной из актуальных проблем здравоохранения. Россия входит в число стран с очень высоким уровнем потребления табака. Частота встречаемости табакокурения среди беременных женщин в Санкт-Петербурге составляет около 26,4%, из них ежедневно курят 18,9%, эпизодически — 7,5%. Осложнения беременности (угроза прерывания, невынашивание, анемия) и родов (аномалии родовой деятельности) у курящих женщин наблюдаются в 1,5–2 раза чаще, чем у некурящих [11, 12]. Причем угроза прерывания и анемия имеют более тяжелое течение и труднее поддаются терапии. Табакокурение является одним из факторов риска развития гипергомоцистемии (ГГЦ), которая, в свою очередь, является маркером в нарушении обмена фолатов в организме. Показано, что при табакокурении уровень гомоцистемии в плазме крови повышается. Наряду с этим установлено статистически значимое снижение фолата в плазме курящих беременных женщин. Именно недостаток фолатов более всего повышает уровень ГЦ в плазме крови. Доказано, что повышенный уровень гомоцистемии оказывает прямое токсическое действие на эндотелий сосудов. Микротромбообразование и нарушения микроциркуляции приводят к целому ряду акушерских осложнений. На поздних сроках беременности гипергомоцистемия является причиной развития хронической фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода. Таким образом, многие осложнения беременности, такие как гестоз, плацентарная недостаточность, связаны с гипергомоцистемией, которая, вероятнее всего, может быть вызвана нарушением фолатного обмена при табакокурении. Назначение дополнительных доз фолиевой кислоты и витаминов группы В беременным с высоким уровнем гомоцистемии, вероятно, может улучшить исход беременности и родов, однако это требует дополнительных исследований. Прекращение курения на этапе планирования беременности и профилактика гипергомоцистемии должны быть непременным условием для благоприятного прогноза беременности.

■ **Ключевые слова:** беременность; курение; гипергомоцистемия.

Репродуктивная система является маркером, биологическим индикатором состояния окружающей среды, экологии. Она тонко реагирует на действие неблагоприятных экологических факторов как в условиях производственной среды, так и окружающем человека мире [1]. Табакокурение является одной из актуальных проблем здравоохранения. Россия входит в число стран с очень высоким уровнем потребления табака. Распространенность табакокурения значительно шире, чем в других странах Европы и мира. По данным Федеральной службы государственной статистики (2004) в России курит до 70% мужчин и 30% женщин в возрасте 18–49 лет. Количество смертей от курения возросло за 20 лет в 1,5 раза и составляет за год до 400 тыс. человек [19]. Табачный дым содержит сотни химических веществ (никотин, канцерогены, соли тяжелых металлов, угарный газ и др.), которые нарушают обменные процессы и оказывают повреждающее действие на плод. В последнее время отмечается рост распространенности табакокурения, в том числе и среди женщин [2, 14]. Количество курильщиц-женщин в стране за последние два десятилетия возросло более чем в 2 раза, абсолютный прирост составил >6,6 млн человек, в связи с чем проблема рождения полноценного здорового потомства стала особенно актуальной [19]. В США более половины беременных являются курящими, причем 20–25% продолжают курить или в лучшем случае незначительно уменьшают количество выкуриваемых сигарет, каждая третья продолжает злоупотреблять табаком во время лактации [31, 60]. Частота курения в России одна из самых высоких среди индустриально развитых стран. Особую тревогу вызывает тенденция к росту числа курящих детей, подростков и особенно девушек [20]. В возрасте 16–17 лет в России курят 16% девушек, а в более взрослом — не меньше трети женщин [5, 17]. Проблема рождения полноценного, здорового ребенка актуализируется в связи с ростом числа курящих женщин. Распространенность курения среди женского населения Москвы наивысшая (19%) в возрастной группе 30–39 лет и наименьшая (8%) в группе 40–49-летних. Повторные исследования через 7 лет в одном и том же районе Москвы показали, что распространенность привычки к курению в этих же возрастных группах не имеет тенденции к уменьшению [18].

Частота встречаемости табакокурения среди беременных женщин в Санкт-Петербурге составляет около 26,4%, из них ежедневно курят 18,9%, эпизодически — 7,5%. В условиях физиологически протекающей беременности на фоне накопления в организме беременной и плода избыточного количества продуктов промежуточного, конечного или извращенного метаболизма, оказывающих токсическое действие на органы и системы жизнеобеспечения, происходит развитие синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ), проявляющейся повышени-

ем уровня содержания веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) и олигопептидов (ОП) [9]. Анализ изменений биохимических и гематологических показателей и их корреляция с ВНиСММ и ОП позволяет объективизировать проявления ЭИ, что может быть использовано в оценке степени тяжести ЭИ. Структура взаимосвязей в корреляционных плеядах отражает системные проявления ЭИ в условиях хронической никотиновой интоксикации [19]. У беременных женщин с никотиновой зависимостью, в сравнении с беременными без никотиновой зависимости, наблюдаются проявления эндотоксемии, выражающиеся в повышении содержания олигопептидов на 19,6% и веществ низкой и средней молекулярной массы на 40,7% в плазме с соответствующим увеличением значения величины катаболического пула на 56,7% и снижении концентрации средне- и низкомолекулярных веществ в моче на 24,5%. Снижение содержания маркеров эндотоксемии в моче ассоциируется со снижением удельной плотности, что является отражением снижения компенсаторных возможностей выделительной системы [19]. Особенности изменения биохимических показателей при беременности у женщин с никотиновой зависимостью является вовлеченность азотистого обмена, проявляющаяся повышением уровня конечных продуктов катаболизма белков — креатинина на 88,5%, мочевины на 115,7% и снижением содержания альбумина на 28,5%, что может неблагоприятно отразиться на развитии плода и исходе беременности. Полученные рядом авторов данные позволили им предположить, что под действием сигаретного дыма происходит развитие материнской метгемоглобинемии, следствием чего является накопление железа в мозгу плодов и новорожденных [64]. Каскад окислительных процессов под действием компонентов табачного дыма может приводить к появлению окисленных форм гемоглобина. При этом увеличивается содержание железа в окисленной форме ( $\text{Fe}^{3+}$ ), а уровень восстановленного железа ( $\text{Fe}^{2+}$ ) снижается. Во время беременности окисленное железо, характеризующееся неспособностью связывать и транспортировать кислород, может проходить через плацентарный барьер и тормозить высвобождение кислорода в фетальных тканях, вызывая гипоксию [45]. Трехвалентное железо также легко проникает через гематоэнцефалический барьер, вызывая повреждения ДНК нейронов. Имеются также данные о том, что в пуповинной крови детей, родившихся у курящих матерей, была достоверно снижена концентрация сывороточного железа и наблюдалась тенденция к уменьшению уровня трансферрина

по сравнению с новорожденными, матери которых не курили. Изменения гематологических показателей у беременных женщин в условиях табачной интоксикации в сравнении с некурящими беременными проявлялись в увеличении количества эритроцитов на 4,9%, цветного показателя на 7,2%, концентрации гемоглобина на 4,1%. Исследование системы гемостаза у пациенток с такими осложнениями беременности, как гестоз, преждевременные роды, синдром задержки развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, показало, что у них имеются существенные изменения в системе гемостаза, проявляющиеся в гиперагрегации тромбоцитов, гиперкоагуляции в плазменном звене гемостаза, а также появлении маркеров активации внутрисосудистого свертывания крови [58]. Иммунологическое обследование курящих женщин выявило увеличение числа лейкоцитов крови в среднем на 30% по сравнению с нормой, угнетение киллерной активности Т-лимфоцитов [18]. При изучении неспецифической резистентности организма выявлено, что табачный дым подавляет фагоцитарную и деградационную функции печени и селезенки, тормозит выделение лизосомальных ферментов [8]. Обработка свежей сыворотки крови сигаретным дымом резко снижает ее бактерицидные свойства, однако одновременное применение антиоксидантов предотвращает данный эффект [39]. У младенцев, рожденных курящими матерями, повышался риск появления мышечной атонии в четыре раза. У курящей женщины риск родить младенца с недостаточной массой тела в три раза больше, чем у некурящей [55]. Кроме того, курение матери в период беременности с возрастом может являться причиной развития у детей расстройства дыхания, социальных поведенческих проблем, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета 2 типа [26, 27, 30, 48, 50, 62]. Осложнения беременности (угроза прерывания, анемия, гестоз) и родов (аномалии родовой деятельности, гипоксия плода) у курящих женщин наблюдаются в 1,5–2 раза чаще, чем у некурящих [13, 16, 35]. Причем угроза прерывания и анемия имеют более тяжелое течение и труднее поддаются терапии. У беременных женщин с никотиновой зависимостью нарушения фетоплацентарной системы и состояния внутриутробного плода наблюдаются в 7,3 раза чаще, чем в контрольной группе [10]. Имеются данные, что женщины, выкуривающие более 10 сигарет в день в течение первого триместра беременности, подвержены повышенному риску выкидыша. Авторами высказано предположение, что курение является определяющим фактором в 9% спонтанных

абортов [66]. Однако механизмы влияния курения на течение беременности остаются по-прежнему малоизученными, отчасти это связано с тем, что табачный дым представляет собой весьма сложную смесь более 7000 химических соединений [51].

Табакокурение является одним из факторов риска развития гипергомоцистеинемии (ГГЦ), которая, в свою очередь, является маркером в нарушении обмена фолатов в организме. Во время беременности в норме уровень гомоцистеина имеет тенденцию к снижению. Это снижение происходит обычно на границе первого и второго триместров беременности и затем остается относительно стабильным. Нормальные уровни гомоцистеина восстанавливаются через 2–4 дня после родов. Считается, что снижение уровня гомоцистеина при беременности благоприятствует плацентарному кровообращению. Уровень гомоцистеина в крови обратно пропорционален массе плода и новорожденного [6]. Гомоцистеин — цитотоксичная аминокислота, метаболизм которой неразрывно связан с активной формой фолиевой кислоты (5-метилентетрагидрофолатом) и витамином  $B_{12}$ , которые участвуют в реметилировании гомоцистеина до нетоксичной формы — метионина. В норме метаболизм ГЦ осуществляется двумя путями: 1) реметилированием; 2) транссulфированием. Реметилирование происходит за счет удаления одноуглеродного фрагмента из серина с образованием метионина, при участии фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). В результате транссulфирования ГЦ превращается в нетоксичную аминокислоту цистеин с помощью цистатион-бета-синтетазы. Для осуществления вышеперечисленных превращений ГЦ в качестве катализаторов необходимы: цианокобаламин, пиридоксин, фолиевая кислота [4]. Присутствие в крови ГЦ более 8–10 мкмоль/л в современной литературе называют независимыми факторами риска тромбоскулярной болезни [21]. При достижении 12–20 мкмоль/л уровень ГЦ в плазме крови оценивают как умеренную ГГЦ, представляющую опасность нежелательного взаимодействия с клетками крови и сосудистой стенкой [21]. Причины нарушения обмена ГЦ бывают генетически детерминированными и приобретенными. К первым относят генетические дефекты, которые приводят к неполноценности ферментов, ответственных за метаболизм ГЦ. На практике специалисты основываются на частоте встречаемости дефектов гена MTHFR. Гомозиготная недостаточность этого фермента встречается в 9,3% среди популяции, а гетерозиготная форма генетического дефекта в 40% случаев. При гомозиготном дефекте MTHFR отмечается прежде-

временное поражение сосудистой стенки, развитие тромбозов и различные поражения нервной системы. Риск преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается при этом в 3 раза. К приобретенным причинам ГГЦ относят недостаток поступления с пищей витаминов — кофакторов ферментов, участвующих в метаболизме ГЦ (витамин  $B_{12}$  — цианокобаламин, витамин  $B_6$  — пиридоксин, витамин  $B_2$  — флаavin) и фолиевой кислоты, которая является субстратом для лабильных метильных групп метионинового цикла. Именно недостаток фолатов более всего повышает уровень ГЦ в плазме крови. Гипергомоцистеинемии способствуют такие заболевания, как артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, гипотиреоз,  $B_{12}$ -дефицитная анемия, сахарный диабет 1 и 2 типа. Метаболизм ГЦ нарушается при употреблении многих лекарственных препаратов, которые влияют на его продукцию, а также вызывают изменения в усвоении витаминов и гормонального статуса. Курение, употребление большого количества кофе, физические нагрузки, хронический алкоголизм также способствуют повышению уровня ГЦ. Имеются данные, что при неосложненной беременности потребление кофеина в начале второго и в третьем триместре беременности ведет к повышению плазменного содержания ГЦ у женщин, которые курили, тогда как у некурящих изменения его уровня не наблюдалось [46]. Многие авторы отмечают повышение уровня ГЦ у курильщиков [28, 41, 57]. Кроме того, этот эффект является дозозависимым. Это может быть связано с тем, что никотин резко снижает в крови уровень пиридоксальфосфата, что, в свою очередь, приводит к нарушению транссulфирования ГЦ в цистеин [33]. Однако имеются данные, что краткосрочное прекращение курения не приводит к изменению уровня общего ГЦ [33, 49, 65]. Другие же исследователи утверждают, что только прекращение, но не сокращение курения, уменьшает содержание ГЦ [63]. Еще больше противоречивых данных имеется об уровне фолиевой кислоты и витамина  $B_{12}$  у курильщиков. Так, отмечено, что содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови матерей, которые курили в течение беременности, не отличается от его уровня у некурящих женщин. Однако в пуповинной крови новорожденных, родившихся от матерей, которые продолжали курить во время беременности, уровень ГЦ был значимо выше, а содержание фолата было на 20% ниже, чем у детей, родившихся у некурящих матерей [63]. Другие же исследователи наблюдают статистически значимое снижение фолата в плазме курящих беременных женщин [28, 33, 37, 65]. Ими было также отме-

чено снижение при курении концентрации общих нитритов сыворотки крови по сравнению с некурящими беременными [28]. Можно предположить, что снижение NO, с одной стороны, вызвано активацией окислительного стресса с образованием активных форм кислорода и истощением системы клеточных антиоксидантов под действием табачного дыма [44], а с другой стороны, может быть обусловлено повышением уровня ГЦ. Установлено, что снижение уровня NO при высоком уровне ГЦ связано либо с образованием пероксинитрита, либо с подавлением активности NO-синтазы [34]. В плаценте выявлено присутствие эндотелиальной NO-синтазы, которая локализована в ворсинчатом эндотелии сосудов и синцитиотрофобласте. Рядом авторов было показано, что высокий уровень ГЦ не влияет на экспрессию эндотелиальной NO-синтазы, но вызывает снижение синтеза NO. Установлено, что ГЦ способствует окислению сульфгидрильных групп в ферменте, что снижает его эффективность [34]. Эти процессы ведут к ухудшению вазодилатации и способствуют тромбообразованию в плаценте. Фолаты, будучи акцепторами супероксидного анион-радикала и пероксинитрита, препятствуют нарушению синтеза оксида азота [36].

Исследования последних лет показали, что эндотелий играет ведущую роль в регуляции тромбоцитарно-сосудистого гомеостаза, осуществляя активное взаимодействие с тромбоцитами, лейкоцитами и гуморальными компонентами систем свертывания крови и фибринолиза. Показано, что повышенный уровень гомоцистеина оказывает прямое токсическое действие на эндотелий сосудов. Вследствие этого усиливается адгезия тромбоцитов, отложение липопротеидов низкой плотности в стенке артерий, активируется коагуляционный каскад, нарушается нормальный баланс окислительно-восстановительных реакций [54]. Микротромбообразование и нарушения микроциркуляции приводят к целому ряду акушерских осложнений. Нарушение плацентации и фетоплацентарного кровообращения, вызванные ГЦ, могут быть причиной репродуктивной недостаточности, невынашивания беременности, гестоза, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, послеродовых кровотечений и других [10]. В патогенезе гестоза доказана роль повреждения эндотелия и дисфункции эндотелиальных клеток, что является одним из механизмов действия повышенного содержания гомоцистеина [31]. На более поздних сроках беременности гипергомоцистеинемия является причиной развития хронической фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода. Это приводит

к рождению детей с низкой массой тела и снижению функциональных резервов всех жизнеобеспечивающих систем новорожденного и развитию целого ряда осложнений периода раннего онтогенеза [3, 61].

Гомоцистеин способен беспрепятственно проникать через плаценту и оказывать токсическое действие на плод [7]. На разных сроках гестации уровень гомоцистеина в плазме крови меняется. В 8–16 недель уровень гомоцистеина составляет в среднем 5,6 мкмоль/л, в 20–28 недель — 4,3 мкмоль/л, в 36–42 недели его уровень составляет 5,5 мкмоль/л [25]. В метаанализе рандомизированных исследований было показано, что влияние фолиевой кислоты на концентрацию гомоцистеина в крови является дозозависимым: чем выше доза фолиевой кислоты, тем более выраженное снижение уровня гомоцистеина наблюдается при ее приеме. Использование в терапии фолиевой кислоты, витаминов группы В, антиоксидантов и, по показаниям, низкомолекулярных гепаринов у пациенток с осложнениями второй половины беременности улучшает течение гестационного процесса, функциональное состояние плода, а также течение послеродового периода. При обнаружении врожденной или приобретенной гипергомоцистеинемии в состав комплексной терапии целесообразно включать фолиевую кислоту в дозе 3 мг/сут, витамины группы В: пиридоксина гидрохлорид  $B_6$  по 10–20 мг в сутки, витамин  $B_{12}$  по 200–400 мкг/сут внутримышечно через день 10 инъекций на курс. В дальнейшем при снижении уровня гомоцистеина следует переходить на поддерживающие дозы фолиевой кислоты в составе поливитаминов (элевит, мультитабс-комплекс В) до конца беременности. Также в терапию должны быть включены полиненасыщенные жирные кислоты омега-3, витамин Е 200 МЕ/сут в качестве антиоксидантов [12].

Фолаты и витамины  $B_6$  и  $B_{12}$  являются водорастворимыми факторами роста всех типов клеток. Фолаты стимулируют пластические процессы во всех органах, особенно эритро-, лейко- и тромбопоэз. На клиническом уровне физиологические уровни фолатов оказывают антиатеросклеротическое, антионкологическое и ноотропное действие [59]. При добавлении фолатов к культуре клеток отмечается стимуляция роста и деления клеток [42]. Биохимические механизмы действия фолатов очень сложны и реализуются на генетическом уровне. Фолаты участвуют в метилировании ДНК, что является важным фактором активации и экспрессии генов. Неадекватное метилирование некоторых участков ДНК может иметь такой же эффект, как и дефекты генов, обычно называемые

мутациями. Поэтому при влиянии на метилирование ДНК фолиевая кислота играет определяющую и очень важную роль в процессах деления клеток. Дефицит фолиевой кислоты уменьшает метилирование ДНК в плацентарной ткани до критически низких значений [32], что соответствует замедлению роста плаценты и, как следствие, гипотрофии плода.

Самые распространенные дефекты развития при дефиците фолатов — пороки сердца (частота встречаемости в 10 раз выше, чем встречаемость сравнительно редких ДНТ).

Часто у пациенток до беременности и в 1-м триместре имеется латентный дефицит фолиевой кислоты. Дефицит наиболее опасен именно в этот период, так как формирование нервной трубки начинается с первых дней зачатия и заканчивается на 28-й день беременности. В этот период женщина может даже не знать о беременности, поэтому и рекомендуется нутритивная подготовка к зачатию. При адекватной, необходимой и достаточной фармакологической поддержке (400 мкг в сутки) наблюдается понижение уровня гомоцистеина и возрастание уровня фолатов до нормы от 1-го к 3-му триместру [38, 53, 56] вследствие накопления фолатов после продолжительной нутриентной поддержки во время 1-го и 2-го триместров [40]. Поэтому можно рекомендовать снижение доз фолиевой кислоты от 1-го триместра к 3-му, например, от 400–800 мкг/сут до 400 мкг/сут, не забывая о диетарной поддержке, включающей все формы активных фолатов. В случае возникновения железодефицитной анемии во 2-м триместре лучше применять органические соли железа в сочетании с активными формами фолатов (например, в сочетании с фолиатом Са- препарат Ферлатум Фол).

Основными причинами фолиевого дефицита являются низкое потребление витамина с пищей, нарушение адсорбции вследствие атрофии ЖКТ или гастроинтестинальных инфекций (*Helicobacter pylori* и др.) [23], также алкоголизм, ятрогенные и генетические причины. Фолиевый дефицит широко распространен во всем мире и является частью более общей проблемы полноценного питания. В России потребление фолатов всего около 170 мкг в сутки, что является недостаточным.

Заболевания желудка (атрофический гастрит) и малого кишечника (глутеновая болезнь, синдром мальабсорбции, болезнь Крона) могут вести к дефициту фолатов из-за нарушения всасывания. Заболевания почек приводят к увеличению экскреции фолатов. Дефицит может возникнуть, когда имеет место повышенный расход фолатов (беременность, лактация). Потери фолатов высо-

ки при приеме определенных антибиотиков, препаратов онкологической направленности и пероральных контрацептивов (например: метотрексат, сульфаниламиды, противосудорожные, нитрофураны, ацетилсалициловая кислота, средства лечения ревматоидного артрита и язвенного колита, метформин, триамтерен) [11].

Фолиевая кислота широко распространена в тканях организма человека, особенно в печени. Заболевания печени приводят к рассеиванию фолатного депо и дефициту фолатов.

Всем женщинам, планирующим беременность, необходимо начинать прием фолиевой кислоты в суточной дозе 400–800 мкг в сутки за 2–3 месяца до зачатия и продолжать его в течение 1-го триместра беременности [15].

Например, исследование 6353 беременностей в Нидерландах показало, что дополнение рациона фолиевой кислотой в период прекоцепции и 1-го триместра уменьшало риск гипотрофии плода, прием фолиевой кислоты профилактирует синдром Дауна [52], врожденные пороки сердца [24], аномалии эмбриогенеза мозга, сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной системы, образование расщелины верхнего неба, дефектов конечностей, дефектов больших артерий и омфалоцеле [47].

В группу риска по развитию фолатдефицитных состояний входят женщины, у которых в анамнезе были дефекты нервной трубки (ДНТ) или у их близких родственников, риск ДНТ составляет 2–5 % для последующей беременности. Эпилепсия у матери ассоциирована с 1–2 % риском ДНТ у потомства. Считается, что этот риск связан с использованием антиконвульсантов, в частности вальпроевой кислоты и карбамазепина. Поэтому при планировании беременности желательно снизить их дозу или заменить на другие. У матерей с плохо контролируемым СД риск ВПР у плода увеличивается в 4–5 раз, включая 1 % ДНТ [15].

Женщинам, у которых в прошлом были беременности, осложненные ДНТ, имеются случаи ДНТ в семейном анамнезе, а также женщинам с СД или эпилепсией показан прием фолиевой кислоты в суточной дозе 5 мг за 2–3 месяца до зачатия и в течение 1-го триместра беременности. Кроме того, назначение фолиевой кислоты в дозе 5 мг может быть оправдано у женщин, подверженных тератогенному воздействию (алкоголь, курение, наркотики), у женщин с ожирением (ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup>) [15].

Таким образом, в настоящий момент можно считать доказанным то, что прием фолиевой кислоты женщинами в периконцепционном периоде позволяет снизить частоту ДНТ у плода. При этом для достижения лучших результатов в про-

филаксии этих пороков развития необходимо информировать всех женщин детородного возраста о необходимости приема фолиевой кислоты в необходимой в каждом конкретном случае дозировке как минимум за 2–3 месяца до зачатия [15].

При наличии доказанной гипергомоцистеинемии различного генеза патогенетическая терапия подразумевает назначение фолиевой кислоты в дозе не менее 4–5 мг в сутки. Фолиевая кислота является водорастворимым витамином и в случае избытка выводится из организма с мочой. На настоящий момент нет данных о том, что прием ФК в дозе 5 мг во время беременности причиняет какой-либо вред матери и плоду. Опасения относительно приема высоких доз этого витамина возникали в связи с возможным маскированием симптомов пернициозной ( $B_{12}$ -дефицитной) анемии. В этом случае ФК, улучшая рутинно диагностируемые гематологические показатели, маскирует неврологические осложнения, которые могут прогрессировать в отсутствие терапии. Однако  $B_{12}$ -дефицитная анемия чаще встречается у пожилых людей и редко у женщин репродуктивного возраста. В странах, проводящих обязательное обогащение зерновых продуктов ФК, не было отмечено увеличения частоты этого заболевания. Поэтому перед назначением ФК в суточной дозе 5 мг не требуется клинического или лабораторного обследования. Кроме того, взвешивая теоретически предполагаемые риски и пользу использования высоких доз ФК, необходимо учитывать, что их прием с целью профилактики ДНТ и осложнений беременности необходим в течение ограниченного времени в соответствии с общепринятыми рекомендациями [15].

Однако другие исследования показали, что прием избыточного количества фолиевой кислоты также может иметь неблагоприятные последствия. Когда фолиевая кислота поступает в организм, в плазме крови она связывается с фолаттранспортными белками, которые переносят ее внутрь клетки [29]. Фолаттранспортеры имеют более высокое сродство с экзогенными фолатами, чем с основными формами фолатов крови (тетрагидрофолатами). Поэтому избыток привнесенной с фармакологическими препаратами или при фортификации фолиевой кислоты в плазме крови будет ингибировать транспорт эндогенных фолатов. На фоне избытка экзогенных фолатов возникает недостаток эндогенных фолатов [22]. Избыток фолатов может ингибировать метилентетрагидрофолатредуктазу. Фолаты необходимы для роста и деления клеток, поэтому при злокачественных заболеваниях дефицит фолатов замедляет рост опухоли. С другой стороны, недостаток

фолатов приводит к увеличению дефектов ДНК и увеличению количества спонтанных мутаций, что может способствовать развитию новообразований [43].

Важно помнить, что при длительном приеме фолиевой кислоты наблюдается понижение витамина  $B_{12}$ , поэтому пациентам с  $B_{12}$ -дефицитной анемией необходимо назначать фолаты с крайней осторожностью. В данном случае дозировка фолиевой кислоты не должна превышать 100 мкг/сут.

Таким образом, дефицит фолатов требует проведения пищевой и фармакологической коррекции. Как недостаток, так и избыток фолиевой кислоты связан с повышением риска развития онкологических заболеваний, в том числе рака груди, аденоматоза толстого кишечника. Высокие дозы фолатов ( $>1000$  мкг/сут), особенно в форме синтетической фолиевой кислоты, оправданы исключительно у пациенток с патологией гемостаза, сопровождающейся подтвержденной лабораторными исследованиями гипергомоцистеинемией ( $>12$  мкмоль/л) или же при крайне сниженных уровнях фолатов в крови ( $<6$  нг/мл, норма 7,2–15,4 нг/мл). Поголовное назначение высоких доз синтетической фолиевой кислоты не рекомендуется, так как избыток фолиевой кислоты может приводить к метилированию ДНК и повышению вероятности возникновения онкологических заболеваний как у матери, так и у плода [12]. Также следует учитывать, что потребности в фолатах с учетом срока беременности меняются. Компенсация фолатного дефицита за счет дотации фолиевой кислоты — эффективная мера предотвращения большей части врожденных пороков развития.

Приведенные в обзоре материалы свидетельствуют о том, что табакокурение при беременности вызывает серьезные нарушения в фолатном обмене, связанные, в первую очередь, с ГГЦ.

В связи с этим назначение дополнительных доз фолиевой кислоты и других витаминов группы В ( $B_{12}$  и  $B_6$ ) курящим беременным, у которых обнаружен высокий уровень гомоцистеина, может способствовать улучшению исхода беременности и родов.

## Литература

1. Айламазян Э.К. Репродуктивное здоровье женщин как критерий биоэкологической диагностики и контроля окружающей среды // Журнал акушерства и женских болезней. — 1997. — № 1. — С. 6–10.
2. Акушерство. В 3 ч. Ч. 1. Физиологическое акушерство. Акушерский мониторинг / ред. Радзинский В.Е. — М.: Изд-во РУДН, 2002.
3. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Ковалева Т.Г. Этиопатогенез, диагностика и лечение плацентарной недостаточности: учебное пособие. — СПб., 2000. — 21 с.

4. Арутюнян А.В., Козина Л.С., Арутюнов В.А. Токсическое влияние пренатальной гипергомоцистеинемии на потомство // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. LIX, вып. 4. — С. 16–23.
5. Бабанов С.А. Клинико-иммунологические особенности, факторы риска и прогнозирование течения хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре Среднего Поволжья: автореф. дис. д-ра мед. наук. — Самара, 2008. — 26 с.
6. Белобородова Е.В. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности: автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2005. — 19 с.
7. Борисенко Л.В. Перинатальные аспекты табакокурения: автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2003. — 21 с.
8. Борисенко Л.В., Штаркова Н.А. Иммунологические аспекты влияния табакокурения на организм женщин // Вестник РУДН. — 2002. — № 2. — С. 100–104.
9. Ветров В.В., Бугаев Г.К. Синдром эндогенной интоксикации при позднем гестозе // Журнал акушерства и женских болезней. — 2000. — № 3. — С. 83–88.
10. Гродницкая Е.Э. Роль нарушений обмена фолатов и гомоцистеина в развитии осложнений беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — № 4. — С. 20–22.
11. Громова О.А., Торишин И.Ю. Роль фолиевой кислоты и цианкобаламина в профилактике патологии беременности и пороков развития плода: методическое пособие для врачей. — М., 2012. — 32 с.
12. Громова О.А., Торишин И.Ю. Применение фолиевой кислоты в акушерско-гинекологической практике: методическое пособие. — М., 2010. — 53 с.
13. Котикова И.В. Курение как фактор риска акушерского и перинатального неблагополучия // Тезисы докладов 36-й конференции молодых ученых. — Смоленск, 2008. — С. 118–119.
14. Курение — основная причина высокой смертности россиян // Заридзе Д.Г., Карпов Р.С., Киселева С.М. и др. // Вестник РАМН. — 2002. — № 9. — С. 40–45.
15. Курцер М.А., Гродницкая Е.Э. Фолиевая кислота в реализации репродуктивной функции: методические рекомендации. — М., 2011. — 23 с.
16. Особенности течения беременности у курящих пациенток / Котикова И.В., Никифоровский Н.К., Покусаева В.Н., Беденкова Г.А. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — Т. 10, № 1. — С. 46–55.
17. Сахарова Г.М. Вредное воздействие табакокурения на здоровье и подходы к лечению табачной зависимости // Справочник поликлинического врача. — 2008. — № 14–15. — С. 14–18.
18. Сащенко А.И. Фетоплацентарная система при алкоголизме и табакокурении: автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2007. — 21 с.
19. Синицкий В.В. Особенности детоксикационных систем организма при физиологически протекающей беременности в условиях никотиновой интоксикации: автореф. дис. канд. биол. наук. — Архангельск, 2009. — 21 с.
20. Социальные аспекты табакокурения женщин / Суховская О.А., Лаврова О.В., Шаповалова Е.А. и др. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — Т. LX, вып. 2. — С. 115–118.
21. Чермаишнев А.А. Гипергомоцистеинемия при невынашивании беременности ранних сроков: автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2005. — 19 с.
22. A mathematical model of the folate cycle: new insights into folate homeostasis / Nijout H.F., Reed M.C., Budu.P., Ulrich C.M. // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279, N 53. — P. 55008–55016.
23. Allen L.H. Causes of vitamin B<sub>12</sub> and folate deficiency // Food Nutr. Bull. — 2008. — Vol. 2, suppl. — P. 20–34.
24. 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. — Vol. 81, N 5. — P. 1213–1217.
25. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy / Walker M.C., Smith G.N., Perkins S.L. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1999. — Vol. 180. — P. 660–664.
26. Chaves M.A.F., Leonart M.S.S., Nascimento A.J. Oxidative process in erythrocytes of individuals with hemoglobin S // Hematology. — 2008. — Vol. 13. — P. 187–192.
27. Cigarette smoking and brain regulation of energy homeostasis / Chen H., Saad S., Sandow S.L., Bertrand P.P. // Front Pharmacol. — 2012. — Vol. 3. — P. 147.
28. Coffee consumption and plasma total homocysteine: the hordaland homocysteine study / Nygard O., Refsum H., Ueland P.M. et al. // Am. J. Clin. Nutrition. — 1997. — Vol. 65. — P. 136–143.
29. Complementary DNA for the folate binding protein correctly predicts anchoring to the membrane by glycosyl-phosphatidylinositol / Lacey S.W., Sanders J.M., Rothberg K.G. et al. // J. Clin. Invest. — 1989. — V. 84. — P. 715–720.
30. Does maternal smoking during pregnancy have a direct effect on future offspring obesity? Evidence from a prospective birth cohort study / Mamun A., Lawlor D.A., Alati R. et al. // Am. J. Epidemiol. — 2006. — Vol. 164. — P. 317–325.
31. Ebert L.M., Fahy K. Why do women continue to smoke in pregnancy? // Women Birth. — 2007. — Vol. 20, N 4. — P. 161–168.
32. Effect of folate deficiency on placental DNA methylation in hyperhomocysteinemic rats / Kim J.M., Hong K., Lee J.H., Chang N. // J. Nutr. Biochem. — 2009. — Vol. 20, N 3. — P. 106–172.
33. Effect of smoking on serum concentrations of total homocysteine, folate, vitamin B<sub>12</sub>, and nitric oxide in pregnancy: a preliminary study / Ozerol E., Ozerol I., Gökdeniz R., Temel I., Akyol O. // Fetal Diagn. Ther. — 2004. — Vol. 19, N 2. — P. 145–148.
34. Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production / Zhang X., Li H., Jin H., Ebin Z. et al. // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2000. — Vol. 279. — P. 671–678.
35. England L., Zhang J. Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review // Front. Biosci. — 2007. — Vol. 1, N 12. — P. 2471–2483.
36. Faraci F.M., Lentz S.R. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction // Stroke. — 2004. — Vol. 35, N 2. — P. 345–347.

37. Folate levels in pregnant women who smoke: an important gene/environment interaction / McDonald S.D., Perkins S.L., Jodouin C.A., Walker M.C. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 187, N 3. — P. 620–625.
38. *Glorimar R., Pereira S.E., Trugo N.M.* Longitudinal change in plasma total homocysteine during pregnancy and postpartum in Brazilian women and its relation with folate status and other factors // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* — 2004. — Vol. 74, N 2. — P. 95–101.
39. Homocysteinaemia during pregnancy and placental disease / De Falco M., Pollio F., Scaramellino M., Pontillo M., Lieto A.D. // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 27, N 3–4. — P. 188–190.
40. Homocysteine is lower in the third trimester supplementation / Holmes V.A., Wallace J.M., Alexander H.D. et al. // *Clin. Chem.* — 2005. — Vol. 51, N 3. — P. 629–634.
41. In pregnant women who smoke, caffeine consumption is associated with an increased level of homocysteine / Carlsen S.M., Jacobsen G., Vatten L., Romundstad P. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2005. — Vol. 84, N 11. — P. 1049–1054.
42. *Kamen B.* Folate and antifolate pharmacology // *Semin. Oncol.* — 1997. — Vol. 24, N 5, suppl. — P. 18–30.
43. *Kim Y.I.* Nutritional epigenetics: impact of folate deficiency on DNA methylation and colon cancer susceptibility // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135, N 11. — P. 2703–2709.
44. *Marszałł M., Czarnowski W.* Smoking influence on the level of homocysteine and 5-methyltetrahydrofolic acid in active and non smokers // *Przegl. Lek.* — 2007. — Vol. 64, N 10. — P. 685–688.
45. Maternal smoking causes fetal hypoxia: experimental evidence / Socol M.L. et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1982. — Vol. 142, N 2. — P. 214–218.
46. Methaemoglobinemia among neonates in a neonatal intensive care unit / Hjelt K., Lund J.T., Scherling B. et al. // *Acta Paediatr.* — 1995. — Vol. 84. — P. 365–370.
47. National Birth Defects Prevention Network. Changes in the United States: findings from a multi-state population-based study / Canfield M.A., Collins J.S., Botto L.D. et al. // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* — 2005. — Vol. 73, N 10. — P. 679–689.
48. Neonatal consequences of maternal smoking during pregnancy / Contal M., Masson G., Boyer C., Cazevielle C., Mares P. // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* — 2005. — Vol. 34, N 3. — P. 215–222.
49. Novel risk factors for cardiovascular disease and tobacco smoke / Sobczak A., Szoltysek-Boldys I., Zielińska-Danch W. et al. // *Przegl. Lek.* — 2008. — Vol. 65, N 10. — P. 715–718.
50. *Orlebeke J.F., Knol D.L., Verhulst F.C.* Child behavior problems increased by maternal smoking during pregnancy // *Arch. Environ. Health.* — 1999. — Vol. 54, N 1. — P. 9–15.
51. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: relation to spontaneous abortion / Chatenoud L., Parazzini F., di Cintio E. et al. // *Annals of Epidemiology.* — 1998. — Vol. 8. — P. 520–526.
52. *Patterson D.* Folate metabolism and the risk of Down syndrome // *Downs Syndr. Res. Pract.* — 2008. — Vol. 12, N 2. — P. 93–97.
53. Periconceptional supplementation with folic acid for the primary prevention of congenital malformation / Ronfani L., Marchetti E., Bortolus R. et al. // *Pediatr. Med. Chir.* — 2004. — Vol. 26, N 2. — P. 105–111.
54. Pineal protects the rat offspring from hyperhomocysteinemia / Arutjunyan A., Kozina L., Stvolinskiy S., Bulygina Y., Mashkina A., Khavinson V. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2012. — Vol. 5, N 2. — P. 179–185.
55. Pre- and postnatal growth in children of women who smoked in pregnancy / Vik T., Jacobsen G., Vatten L., Bakkevig L.S. // *Early Hum. Dev.* — 1996. — Vol. 45. — P. 245–255.
56. Relationship between dietary folate intakes, maternal plasma total homocysteine and B vitamins during pregnancy and fetal growth in Japan / Takimoto H., Mito N., Umegaki K. et al. // *Eur. J. Nutr.* — 2007. — Vol. 46, N 5. — P. 300–306.
57. Serum folate and homocysteine concentrations in women smoking during pregnancy and in umbilical cord blood of newborns / Ambroszkiewicz J., Chelchowska M., Lewandowski L. [et al.] // *Przegl. Lek.* — 2007. — Vol. 64, N 10. — P. 674–678.
58. *Shea A.K., Steiner M.* Cigarette smoking during pregnancy // *Nicotine Tob. Res.* — 2008. — Vol. 10, N 2. — P. 267–278.
59. *Smith A.D., Kim Y.I., Refsum H.* Is folic acid good for everyone? // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 87, N 3. — P. 517–533.
60. Smoking cessation in pregnancy: a review of postpartum relapse prevention strategies / Fang W.L., Goldstein A.O., Butzen A.Y. et al. // *J. Am. Board Family Practice.* — 2004. — Vol. 17, N 4. — P. 264–275.
61. Smoking cessation, but not smoking reduction, reduces plasma homocysteine levels / Stein J.H., Bushara M., Bushara K. et al. // *Clin. Cardiol.* — 2002. — Vol. 25. — P. 6–23.
62. *Stocks J., Dezateux C.* The effect of parental smoking on lung function and development during infancy // *Respirology.* — 2003. — Vol. 8. — P. 266–285.
63. *Tonstad S., Urdal P.* Does short-term smoking cessation reduce plasma total homocysteine concentrations? // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2002. — Vol. 62. — P. 84–279.
64. *Ubbink J.B.* The role of vitamins in the pathogenesis and treatment of hyperhomocysteinemia // *J. Inher. Metab. Dis.* — 1997. — Vol. 20. — P. 316–325.
65. *Van Wersch J.W., Janssens Y., Zandvoort J.A.* Folic acid, Vitamin B (12), and homocysteine in smoking and non — smoking pregnant women // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2002. — Vol. 103, N 1. — P. 18–21.
66. *Whincup P.H., Cook D.G., Shaper A.G.* Early influences on blood pressure: a study of children aged 5–7 years // *BMJ.* — 1989. — Vol. 299. — P. 587–591.

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



## FOLATE METABOLISM IMPAIRMENT IN SMOKING PREGNANT WOMEN

Semenova T. V., Milyutina Yu. P., Arutyunyan A. V., Arzhanova O. N.

■ **Summary:** Tobacco smoking is one of the pressing issues of public health. Russia ranks among the countries with a very high smoking rate. Smoking frequency among pregnant women in St. Petersburg is about 26.4%, among which 18.9% of the women smoke every day, and the rest 7.5% of them on the occasion. Complications from pregnancy (threatening miscarriage, premature delivery, anaemia) and from labour and delivery (labour abnormalities) in the smoking women occurs at almost twice the rate in those non-smoking, threatening miscarriage and anaemia notably having a more severe clinical picture and being more reluctant to the therapy. Smoking is one of the risk factors of hyperhomocysteinemia, which is in turn a marker of the folate metabolism impairment in the organism. It has been shown that homocysteine plasma level increases in the smoking pregnant

women. Besides, a significant decrease in folate plasma level has been found in the same women. It is a folate deficiency that most of all raises homocysteine level in blood plasma. It has been proved that elevated homocysteine level has a direct toxic effect on the endothelium. Microthrombosis and microcirculation loss result in a series of obstetric complications. In late pregnancy, hyperhomocysteinemia causes chronic fetoplacental insufficiency and chronic intrauterine hypoxia. Therefore, many complications from pregnancy, such as gestosis and fetoplacental insufficiency, are associated with hyperhomocysteinemia, which is most probably caused by the smoking derived folate metabolism impairment. Supplementary folate and vitamin B complex therapy may possibly improve the pregnancy and delivery outcome in the pregnant women with high homocysteine plasma level. This, however, requires supportive clinical trials. Smoking cessation at birth spacing and prevention of hyperhomocysteinemia must be an essential condition for favourable prognosis for pregnancy.

■ **Key words:** pregnancy, smoking, hyperhomocysteinemia.

## ■ Адреса авторов для переписки

Семенова Татьяна Валерьевна — аспирант I акушерского отделения патологии беременности, врач акушер-гинеколог центра «Сахарный диабет и беременность». ФБГУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** semtan84@yandex.ru.

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

Арутюнян Александр Вартанович — д. б. н., профессор, руководитель лаборатории биохимии с КДО. ФБГУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 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 «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** Arjanova-Olga@mail.ru.

Semenova Tatyana Valeryevna — postgraduate student, doctor of pregnancy pathology department. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** semtan84@yandex.ru.

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

Arutyunyan Aleksandr Vartanovich — Dr. Sci., head of department of biochemistry. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** arutjunyan@aa3703.spb.edu.

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