

© Е. Э. Гродницкая

ГУЗ Центр планирования семьи
и репродукции Департамента
здравоохранения г. Москвы

ФОЛАЦИН В ПРОФИЛАКТИКЕ ДЕФЕКТОВ НЕРВНОЙ ТРУБКИ

УДК: 618.33-007-084

■ Дефекты нервной трубки являются одним из самых распространенных врожденных пороков развития. Протективный эффект фолатов в отношении развития данной патологии в настоящее время не вызывает сомнений и был установлен в ряде клинических исследований. В статье суммируются данные, полученные в наиболее важных из этих исследований, которые привели к принятию рекомендаций, в соответствии с которыми всем женщинам планирующим беременность необходим дополнительный прием фолиевой кислоты в суточной дозе 400 мкг, а в группах высокого риска 4–5 мг.

■ **Ключевые слова:** дефекты нервной трубки; фолатин.

Дефекты нервной трубки (ДНТ) являются одним из самых распространенных врожденных пороков развития (ВПР), уступая по частоте лишь порокам сердца, а *spina bifida* и анэнцефалия — наиболее часто встречающиеся среди них. При грубых дефектах (анэнцефалия, полное незаращение позвоночника) плод погибает внутриутробно или рождается нежизнеспособным и погибает в ближайшие часы или дни после рождения. Новорожденные с менее грубыми нарушениями сегодня выживают благодаря успехам детской нейрохирургии, однако часто становятся инвалидами с параличами конечностей и нарушениями функций тазовых органов. В США ежегодно затраты на медицинское обслуживание и оперативное лечение пациентов со *spina bifida* составляют более 200 млн долларов [3].

Ежегодно около 300 000 беременностей в мире заканчиваются рождением детей с ДНТ или абортами, возможной причиной которых являются эти пороки [7]. Частота ДНТ широко варьирует в зависимости от географического положения, социально-экономического статуса, этнической принадлежности. Кроме того, частота рождения детей с ДНТ значительно снизилась за последние десятилетия отчасти благодаря успехам пренатальной диагностики и возможности прерывания беременности, осложненной этими пороками [11]. Ежегодно частота выявления ДНТ в России составляет 0,45 %; смертность вследствие ДНТ — 30 новорожденных (2 % общей детской смертности) [1].

В большинстве случаев ДНТ возникают в результате нарушения закрытия концов нервной трубки или их повторного открытия. Нервная трубка у человека формируется из эктодермы, ее замыкание происходит на 21–28 день гестации (в это время женщина, как правило, не знает о беременности) [1, 11].

Фолаты имеют общую химическую структуру птерилглутаминовой кислоты, но различаются степенью восстановления, углеродным компонентом и/или длиной глутаматной цепочки. Фолиевая кислота (ФК) — наиболее активная форма витамина, в пище содержится в небольших количествах и используется в препаратах витаминов и обогащения пищевых продуктов. Восстановленная форма ФК в качестве коферментов (как акцептор и донор одноуглеродных единиц) принимает участие в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований; метилировании нуклеиновых кислот, протеинов и липидов; ферментативных реакциях при обмене аминокислот, таких как серин, глицин, гистидин, метионин.

Впервые взаимосвязь между обеспеченностью фолатами и частотой развития ДНТ была предположена более 50 лет

назад Hibbard и соавторами [6]. Эта связь была подтверждена в начале 1990 гг., когда было доказано, что дополнительный прием ФК в периконцепционном периоде снижает риск развития ДНТ, а также риск повторного развития данной патологии. Среди множества исследований, посвященных изучению этой проблемы, ключевыми являются два. Целью многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования Medical Research Council Vitamin Study, проведенного в 1991 году, была оценка эффективности фолиевой кислоты в суточной дозе 4 мг в предотвращении повторного развития ДНТ у детей женщин, у потомства которых в прошлом наблюдались эти пороки развития. Четыре ветви исследования включали группы женщин, получавших плацебо, ФК, мультивитамины без ФК, а также мультивитамины и ФК. У женщин, получавших ФК, риск ДНТ составил 1 %, в то время как у женщин, не получавших дополнительно этот нутриент, этот риск составил 3,49 %. В общей сложности прием ФК в суточной дозе 4 мг позволил снизить риск повторного развития ДНТ на 72 % [8].

Вторым ключевым исследованием, оценившим эффективность периконцепционного приема мультивитаминов содержащих ФК в отношении риска развития ДНТ, было двойное слепое рандомизированное исследование, проведенное в Венгрии в 1992 г. Ни одного случая ДНТ не было отмечено у плодов или у детей 2104 женщин, получавших ФК содержащий мультивитамин, и 6 случаев ДНТ было зарегистрировано в группе 2052 женщин, получавших плацебо [2].

В проведенном в 2006 г. Goh Y. I. и соавт. мета-анализе был установлен протективный эффект приема ФК в отношении ДНТ, который составил 33 % для исследований, проведенных при помощи метода случай-контроль, и 48 % для когортных и рандомизированных контролируемых исследований [13].

В ряде исследований было показано, что прием ФК в периконцепционном периоде приводит также к снижению частоты и других аномалий развития, таких как пороки сердца, мочеполовой системы, конечностей, расщелин губы и неба. В общей сложности половина всех ВПР может быть предотвращена приемом ФК в периконцепционном периоде [12].

Результаты этих исследований привели к тому, что рекомендации дополнительного приема ФК в периконцепционном периоде стали общепринятыми во многих странах, а в ряде стран и к обязательному обогащению фолиевой кислотой некоторых пищевых продуктов [7, 11].

Большинство ДНТ — результат взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды. Меньшинство ДНТ — результат тератогенного воздействия, проблем со здоровьем у матери (краснуха), генетических аномалий как моногенных, так и хромосомных. Доля этих ДНТ 20–30 % и большинство из них не может быть предотвращена приемом ФК. Если у женщины в анамнезе была беременность с ДНТ, то и ей и ребенку необходимо генетическое консультирование. К тератогенным воздействиям, приводящим к развитию ДНТ, относятся: злоупотребление алкоголем, гипертермия у матери и прием матерью антиконвульсантов [12].

В 1991 г. Steegers-Theunissen R. P. и соавт. впервые сообщили о повышении риска ДНТ при нарушениях фолатзависимых процессов обмена гомоцистеина (ГЦ) [10]. Обмен фолатов пересекается с метиониновым циклом в реакции с участием метионин-синтазы. Фермент участвует в передаче метильной группы от 5-метилтетрагидрофолата к витамину B₁₂ в процессе B₁₂-зависимого реметилирования гомоцистеина в метионин. Один из генетических факторов, играющих роль в развитии ДНТ — генетические варианты энзимов, участвующих в метаболизме гомоцистеина. В этом случае дополнительный прием ФК может улучшить функцию энзимов. Наиболее частым ферментным дефектом, приводящим к умеренной ГГЦ, является мутация в гене, кодирующем фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), который играет ключевую роль в метаболизме фолатов (восстанавливая 5,10-метилентетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата). В Дании van der Put N. M. и соавт. выявили повышенную частоту полиморфизма C677T гена фермента MTHFR у членов семей, в которых рождались дети с ДНТ. Мутация гена выявлена у 16 % матерей, 10 % отцов и 13 % новорожденных со *spina bifida* по сравнению с 5 % в контрольной группе. Частота развития *spina bifida* повышается в 7 раз при сочетании гомозиготной мутации у матери и плода. Это доказывает влияние нарушений обмена ГЦ на развитие ДНТ [9].

У людей, имеющих близких родственников с ДНТ, наблюдается повышенный риск ДНТ у плода, и этот риск зависит от частоты ДНТ в популяции. Для пар, у которых уже была беременность с ДНТ, риск ДНТ составляет 2–5 % для последующей беременности. Родственники 2 степени родства имеют риск 1–2 %, а родственники 3 степени родства 0,5–1 %. Люди с ДНТ имеют риск ДНТ у плода 4 %, независимо от риска в популяции.

Таблица 1

Дозозависимое взаимоотношение между принимаемой фолиевой кислотой и частотой ДНТ

Суточная доза ФК, мг	Доля ДНТ, которые могут быть предотвращены, %	Эффект увеличения дозы на 0,4 мг, %	Эффект увеличения дозы на 5 мг, %
0	0	} 36	} 85
0,2	23		
0,4	36		
0,8	52	} 16	
1,0	57		
4,0	82		
5.0	85		

Анализ предполагает в качестве исходного уровень фолата сыворотки 5 нг/мл, что является характерным для жительниц Европы

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. Генетические факторы, приводящие к эпилепсии, могут также предрасполагать к развитию ДНТ у потомства. Исследования, включившие женщин с эпилепсией, принимающих вальпроевую кислоту и карбамазепин, показали преимущества использования ФК в дозе 5,0 мг/день у этих женщин. Однако, учитывая, что сами эти препараты оказывают тератогенный эффект, необходимо, помимо приема ФК, снизить их дозу или заменить на другие антиконвульсанты.

У матерей с плохо контролируемым сахарным диабетом (СД) риск (ВПР) у плода увеличивается в 4–5 раз, включая 1 % ДНТ. Женщины с СД могут снизить риск ДНТ у плода, достигнув оптимального контроля гликемии в периконцепционном периоде [12].

В конце 80 гг. в Ирландии Daly L. E. и соавт. в своем исследовании, проведенном методом случай-контроль и включившим более 50 000 случаев, определили дозозависимое взаимоотношение между уровнем фолатов эритроцитов и частотой ДНТ: риск развития этих пороков увеличивался более чем в 3 раза при уровне фолатов эритроцитов менее 700 нмоль/л в сравнении с таковым при 900 нмоль/л. При уровне фолатов эритроцитов 900 нмоль/л коэффициент несогласия (отношение рисков) составил 1,0, и поэтому этот уровень был принят как оптимальный для минимизации риска развития ДНТ [5]. В 2001 г. Wald N. J. и соавт. изучили данные исследований, оценивавших корреляции между получаемой дозой фолатов и их концентрацией в сыворотке крови и, используя данные Daly L. E. создали математическую модель, в соответствии с которой прием фолиевой кислоты в дозе 5 мг/день предполагает снижение риска ДНТ

на 85 %, в то время как при приеме суточной дозы 400 мкг этот риск уменьшается на 36 % (табл. 1) [14]. Этот анализ косвенно подтверждается данными канадских ученых о том, что в 2005–2006 гг. у 40 % женщин в Онтарио не удалось достичь оптимального уровня фолатов эритроцитов 900 нмоль/л несмотря на проводимое обязательное обогащение ФК муки и то, что более половины беременных женщин принимали мультивитамины при планировании беременности [4].

В настоящее время ВОЗ рекомендует женщинам, планирующим беременность, прием ФК в суточной дозе 400 мкг за 2 месяца до зачатия и в течение I триместра беременности. Женщинам, у которых в прошлом рождались дети с ДНТ, а также женщинам с СД или принимающих антиконвульсанты рекомендован прием ФК в суточной дозе 5 мг [15]. В соответствии с руководством Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada женщинам, планирующим беременность, необходим прием мультивитаминов, содержащих ФК в суточной дозе 0,4–1,0 мг за 2–3 месяца до зачатия, на протяжении всей беременности и в течение 4–6 недель после родов (или на протяжении всего периода лактации). Женщинам группы высокого риска, у которых имеются случаи ДНТ в семейном анамнезе, принадлежащих к этническим группам с высоким риском ДНТ, страдающих СД, ожирением (ИМТ > 35 кг/м²), принимающих антиконвульсанты показан прием ФК в суточной дозе 5 мг за 3 месяца до зачатия и в течение I триместра беременности. После 12 недель беременности в течение 4–6 недель после родов (или на протяжении всего периода лактации) этим женщинам показан прием ФК в суточной дозе 0,4–1,0 мг. Женщинам с неудовлетворительной приверженностью лечению (комплаентность), а также женщинам, которые возможно подвержены тератогенному воздействию (алкоголь, курение, прием наркотиче-

ских веществ) также рекомендован прием ФК в суточной дозе 5 мг [12].

Большинство монопрепаратов фолиевой кислоты содержат не более 1 мг активного вещества в 1 таблетке, и для достижения вышеуказанной суточной дозы необходим прием не менее 4-х таблеток, что не способствует комплаентности терапии. При использовании многокомпонентных препаратов, содержащих фолиевую кислоту, стремление к ее оптимальной дозировке сопровождается опасностью передозировать другие компоненты. Таким образом, наиболее оптимальным является монопрепарат, содержащий 5 мг фолиевой кислоты, которым и является Фолацин («Ядран», Хорватия).

Насколько безопасна для здоровья ФК в суточной дозе 5 мг? ФК 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 или 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 США не было отмечено увеличения частоты этого заболевания после начала обязательного обогащения зерновых продуктов ФК. А в нескольких исследованиях, посвященных этой проблеме, также не было обнаружено подобных рисков [7]. В руководстве Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, посвященном роли дополнительного приема ФК в профилактике ДНТ и других ВПР, утверждается, что ее назначение в суточной дозе 5 мг не маскирует дефицит витамина B_{12} (пернициозную анемию) и не требует проведения клинического или лабораторного обследования перед ее назначением. [12]

Таким образом, в настоящий момент можно считать доказанным то, что прием ФК женщинами в периконцепционном периоде позволяет снизить частоту ДНТ у плода, а также является безопасным как для матери, так и для ее будущего потомства. При этом для достижения лучших результатов в профилактике этих пороков развития необходимо информировать всех женщин детородного возраста о необходимости приема ФК в необходимой в каждом конкретном

случае дозировке как минимум за 2–3 месяца до зачатия.

Литература

1. Бицадзе В. О., Макацария А. Д. Принципы профилактики развития дефектов нервной трубки плода // Фарматека. — 2007. — № 1. — С. 26–28.
2. Czeizel A. E., Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327. — P. 1832–1835.
3. Economic burden of spina bifida — United States, 1980–1990 // Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). — 1989. — Vol. 38. — P. 264–267.
4. Folate fortification and supplementation--are we there yet? / Bar-Oz B. [et al.] // Reprod. Toxicol. — 2008. — Vol. 25, № 4. — P. 408–412.
5. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention / Daly L. E. [et al.] // JAMA. — 1995. — Vol. 274, N21. — P. 1698–702.
6. Hibbard B. M. The role of folic acid in pregnancy with particular reference to anaemia, abruption and abortion // J. Obstet. Gynaecol. Br. Comm. — 1964. — Vol. 71. — P. 529–542.
7. Koren G., Goh Y. I., Klieger C. Folic acid: the right dose // Can. Fam. Physician. — 2008. — Vol. 54, N 11. — P. 1545–1547.
8. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study // Lancet. — 1991. — Vol. 338. — P. 131–137.
9. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida / van der Put N. M. [et al.] // Lancet. — 1995. — Vol. 346, N8982. — P. 1070–1071.
10. Neural-tube defects and derangement of homocysteine metabolism / Steegers-Theunissen R. P. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324. — P. 199–200.
11. Pitkin R. M. Folate and neural tube defects // Am. J. Clin. Nutr. — 2007. — Vol. 85, N 1. — P. 285–288.
12. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies / Wilson R. D. [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Can. — 2007. — Vol. 29, N 12. — P. 1003–1026.
13. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis / Goh Y. I. [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Can. — 2006. — Vol. 28, N 8. — P. 680–689.
14. Quantifying the effect of folic acid / Wald N. J. [et al.] // Lancet. — 2001. — Vol. 358, N9298. — P. 2069–2073.
15. Standards for Maternal and Neonatal Care. World Health Organization. — Geneva: WHO, 2006.

Статья представлена В. С. Барановым,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

FOLACIN IN PROPHYLAXIS OF NEURAL TUBE DEFECTS

E. E. Grodnitskaya

■ **Summary:** Neural tube defects are among the most common birth defects. A protective effect of folate against the development of this pathology is now well recognized, having been established by a chain of clinical research studies. This article summarizes the more important of these studies, which have led to the current recommendations that all women, who are planning pregnancy, should take supplementation of folic acid. The recommended intakes are 4 mg/d for those at high risk and 0.4 mg/d for all others.

■ **Key words:** neural tube defects, folacin.

■ Адреса авторов для переписки

Гродницкая Елена Эдуардовна — к. м. н., врач акушер-гинеколог.
«Государственное учреждение здравоохранения города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы».
117209, г. Москва, Севастопольский проспект, д. 24 «А».
E-mail: elena1778@mail.ru

Grodnitskaya Elena Eduardovna — PhD, doctor.
Moscow City health protection Department Centre of Family Planning and Reproduction.
Sevastopolsky Avenue 24A, Moscow 117209, Russia.
E-mail: elena1778@mail.ru