



© В. Г. Вахарловский<sup>1</sup>,  
Д. В. Воронин<sup>2</sup>, К. А. Соколов<sup>1</sup>,  
О. С. Глотов<sup>1</sup>, В. С. Баранов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ акушерства и гинекологии  
им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург;  
<sup>2</sup> ГУЗ «Диагностический центр  
(медико-генетический)», Санкт-Петербург

## ПРИМЕНЕНИЕ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕФЕКТОВ ЗАРАЩЕНИЯ НЕРВНОЙ ТРУБКИ У ПЛОДА

■ Дефекты зарощения нервной трубки (ДЗНТ) — врожденные пороки развития центральной нервной системы плода. Их частота колеблется от 0,2 до 2,0 на 1000 новорожденных. Около 3 % выкидышей связаны с ДЗНТ. При ДЗНТ наблюдается резкое повышение уровня альфа-фетопротеина в крови, что выявляется при биохимическом скрининге во втором триместре беременности. ДЗНТ можно обнаружить при ультразвуковом скрининге с 10–14 недель. Одной из причин ДЗНТ является генетически обусловленное нарушение обмена фолиевой кислоты (ФК), о котором можно судить по повышенному уровню гомоцистеина. ВОЗ рекомендует применение профилактической дозы фолиевой кислоты 400 мкг/сут всем женщинам, планирующим беременность, за 2–3 месяца до зачатия и в течение первого триместра беременности. При наличии генетических дефектов фолатного обмена рекомендуемая доза ФК составляет 800 мкг/сут. Опыт ряда стран показывает, что применение фолиевой кислоты снижает число ДЗНТ и других фолатзависимых пороков у плода, таких как врожденные пороки сердца, редукции конечностей, хромосомные синдромы. В США, Англии, в частности, это число снижено на 30 % по сравнению с годами, когда ФК не применяли. Наиболее адекватным препаратом при планировании беременности и на ранних сроках беременности с целью профилактики ДЗНТ и других фолатзависимых пороков является «Фолибер» с рекомендуемой дозой фолиевой кислоты 400 мкг и витамина В<sub>12</sub> — 2 мкг.

■ **Ключевые слова:** беременность; плод; дефекты зарощения нервной трубки; профилактика; фолиевая кислота

### Введение

В работе рассматриваются клинико-генетические, диагностические и профилактические проблемы, касающиеся дефектов зарощения нервной трубки (ДЗНТ) и возможных путей профилактики этих врожденных пороков развития (ВПР). Поэтому изложение комплекса указанных вопросов весьма актуально и будет способствовать расширению представлений практического врача по данной проблеме.

К ДЗНТ относятся следующие ВПР центральной нервной системы: анэнцефалия, энцефалоцеле и *spina bifida* — неполное закрытие позвоночного канала (от лат. *spina* — ость, хребет; *bifidus* — разделенный надвое, расщепленный).

Наиболее тяжелым ДЗНТ является анэнцефалия, при которой не закладывается зачаток будущего головного мозга. У плода отсутствует свод черепа и большая часть головного мозга, лицевая часть черепа развита правильно. Пораженные плоды погибают в периоде внутриутробного развития или в первые же часы после родов.

Локализация дефекта в головном отделе носит название энцефалоцеле. Так же, как и *spina bifida*, энцефалоцеле ведет к образованию грыж, которые чаще всего расположены в затылочной области.

При *spina bifida* наблюдаются дефекты задних отделов позвоночника в виде аплазии дужек. Самым безобидным дефектом является *spina bifida occulta* (лат. *occultus* — скрытый), при которой не происходит сращения одной или нескольких позвоночных дуг, и не задействованы оболочки или ткани мозга. *Spina bifida occulta* относится к врожденным аномалиям позвоночника, а не к ВПР нервной системы. К. Л. Дрейер [7] считает, что несращение дужек позвонков в пояснично-крестцовом отделе можно рассматривать как вариант нормы, так как оно не отражается на качестве жизни человека и не требует коррекции.

При *spina bifida aperta* (лат. *apertus* — открытый) позвоночный канал имеет связь с внешней средой, и у плода могут формироваться спинно-мозговые грыжи, в состав которых входят оболочки мозга (менингоцеле) или, в большинстве случаев, и сам спинной мозг (миеломенингоцеле). В спинном мозге, оказавшемся в грыжевом мешке, может скапливаться спинно-мозговая жидкость, что приводит к образованию кистозной полости — гидроменингоцеле (рис. 1). Указанные и более редкие ДЗНТ достаточно полно описаны в литературе.



Рис. 1. Больной В., 17 лет. Менингомиелоцеле. Наблюдение В. Г. Вахарловского и В. Н. Сапего, 2007 год

ДЗНТ являются одними из наиболее частых пороков развития плода (после пороков сердца). Распространение ДЗНТ колеблется от 0,2 до 2,0 на 1000 новорожденных. Наибольшая частота ДЗНТ отмечается в некоторых районах Китая (до 10 на 1000 новорожденных) [28]. В Европе наибольшая частота ДЗНТ встречается в Ирландии (1,14 на 1000 новорожденных) [23]. Самая низкая частота ДЗНТ наблюдается в северо-западных районах США — 0,21–0,03 на 1000 новорожденных [29]. Отметим, что среди жителей городов, где больше тератогенное воздействие, частота ДЗНТ на треть выше, чем среди жителей сельской местности [23]. По данным А. Н. Прыткова [14], в Москве ДЗНТ в среднем встречаются в 0,74 случаев на 1000 новорожденных. Частота анэнцефалий составляет 0,33 и *spina bifida* 0,41 на 1000 новорожденных. При анализе частоты появления ДЗНТ необходимо учитывать, что часть таких плодов «не доживает» до установления диагноза и подвергается самопроизвольному выкидышу. Около 3% выкидышей имеют ДЗНТ [29]. Ранее нами было показано, что анэнцефалия чаще формируется у зародышей, зачатых в весеннее время года, а *spina bifida* — осенью. Также было показано, что у родителей плодов с ДЗНТ (в анализ входили 97 плодов с анэнцефалией и 60 со *spina bifida*) средний возраст составлял: у матерей — 25,3 лет, у отцов — 28 лет [12].

ДЗНТ развиваются вследствие нарушений образования и дифференцировки зачатков нервной системы, которые у 3-х недельного зародыша представлены так называемой нервной пластинкой (рис. 2). В норме в результате сложных процессов дифференцировки клеток, их миграции и адгезии происходит замыкание нервной пластинки в нервную трубку, из кото-

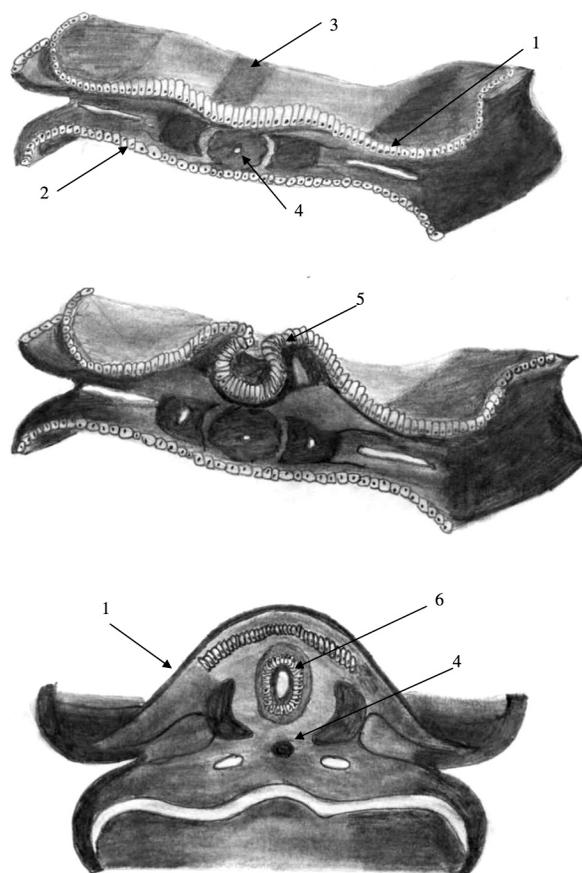


Рис. 2. Схематическое изображение закрытия нервной трубки. Фронтальный срез эмбриона человека в 18–28 дней жизни. Художник Ю. В. Глазунова. 1 — эктодерма, 2 — энтодерма, 3 — нервная пластинка, 4 — хорда, 5 — нервные гребни, 6 — нервная трубка

рой формируется центральная нервная система. Однако под влиянием различных повреждающих факторов как экзогенной, так и эндогенной природы, не происходит смыкания пластинки в отдельных ее частях, что и приводит к ДЗНТ [1, 27]. В зависимости от срока беременности механизм и характер развития пороков у зародыша различен. В частности, анэнцефалия формируется в 3,3 недели, а *spina bifida* в 3,7–4,0 недели [16].

ДЗНТ могут проявляться в виде изолированного порока развития, но могут быть и частью какого-либо моногенного или хромосомного синдрома. Так, в случае моногенного синдрома Меккеля–Грубера основными признаками являются затылочная черепно-мозговая грыжа, полидактилия и поликистоз почек. Это наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Риск повторения заболевания у братьев и сестер больного (сисбов) составляет 25%, поэтому важно в период внутриутробного развития провести дифференциальную диагностику между изолированным ДЗНТ и дан-

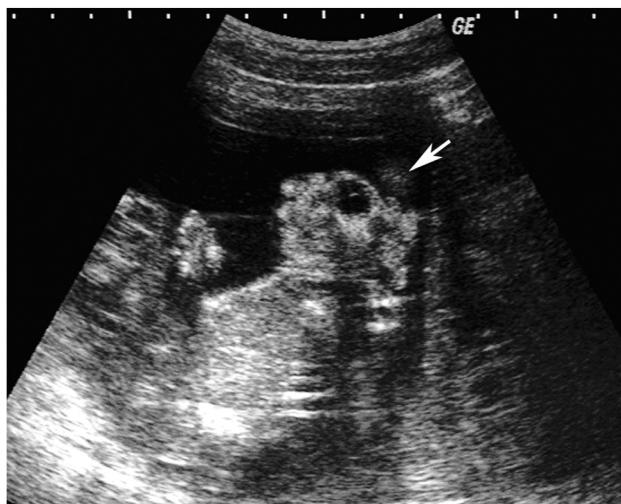


Рис. 3. Сагиттальное сечение головы и туловища. Кости свода черепа, структуры головного мозга плода не определяются (стрелка)

ным тяжелым генетическим синдромом. В первом случае риск повторения составляет 2–5 %, во втором — 25 % [10].

Важно также отметить, что большинство ДЗНТ приводят больных к летальному исходу в первые дни или месяцы жизни или являются причиной тяжелой инвалидизации. В большинстве развитых стран в структуре детской смертности одна из четырех детских смертей связана с ДЗНТ.

Таким образом, важнейшими методами профилактики тяжелых форм ДЗНТ являются своевременное их выявление и прерывание беременности по медико-генетическим показаниям в адекватные сроки. Вопрос о корригируемости обсуждаемых ВПР у плода и о тактике ведения беременной в каждом конкретном случае решается на консилиуме с участием врача-генетика, специалиста УЗ-диагностики, акушера-гинеколога и непременно хирурга-неонатолога.

Группа риска беременных по наличию ДЗНТ у плода формируется посредством ультразвукового сканирования, начиная с 10-й недели беременности или по результатам биохимического скрининга альфа-фетопротеина (АФП) — эмбрионального белка-маркера в сыворотке крови матери при сроке беременности 15–18 недель [13]. При ДЗНТ и дефектах зародка передней брюшной стенки, а также при омфалоцеле у плода уровень АФП в сыворотке крови матери повышен в 4–5 и более раз [4, 13].

Использование ультразвукового исследования (УЗИ) позволяет визуализировать наиболее важные структуры головного мозга плода во второй половине I триместра беременности, что делает возможным диагностику грубых форм

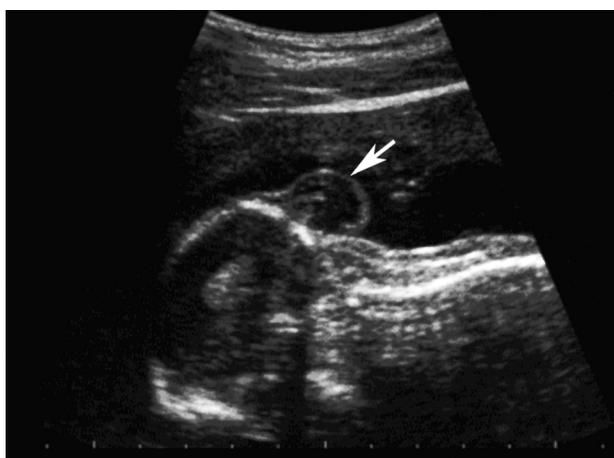


Рис. 4. Сагиттальное сечение головы плода в 22 недели. В области затылка плода определяется объемное образование — энцефалоцеле (стрелка)

ДЗНТ уже на ранних сроках. Проведение в соответствии с существующими методическими рекомендациями [13] трехкратного ультразвукового обследования беременных в 10–14, 18–24 и 32–34 недели позволяет выявить, по нашим данным, грубые ВПР центральной нервной системы почти в 100 % случаев [5].

Первый случай раннего выявления анэнцефалии — на сроке 11 недель беременности опубликован К. Kennedy et al. [24]. Для ультразвуковой картины данного ВПР характерно отсутствие костей свода черепа (рис. 3), при этом головной мозг может не визуализироваться или уже на ранних сроках беременности мозг подвергается лизису, что регистрируется при динамическом ультразвуковом наблюдении. Первой отечественной публикацией о ранней диагностике цефалоцеле в 11 недель беременности является сообщение И. М. Басист и И. В. Романовской [3]. Цефалоцеле обычно представлено кистозным образованием, прилежащим к голове плода. При этом оно может содержать мозговые структуры, а в костях черепа определяться дефект (рис. 4). В большинстве случаев spina bifida диагностируется при проведении УЗИ во II триместре беременности. В литературе имеются сообщения о диагностике spina bifida и в I триместре беременности. В частности, Н. Vlaas et al. [19] нашли этот ВПР у плода при сроке беременности 9 недель. Данный порок развития может проявляться наличием дефектов и деформаций позвоночника различной протяженности в любом отделе, что видно при УЗИ.

ДЗНТ является мультифакторной патологией, и причиной ее возникновения у плода являются сочетание как экзогенных, так и эндогенных



генотипа G/G достигает 27 % в популяции Северо-Западного региона России [8].

Дефект фермента бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы (ген *ВНМТ*) также приводит к развитию гипергомоцистеинемии. Данный полиморфизм особенно часто встречается у женщин, у которых, несмотря на прием дополнительных доз фолиевой кислоты, беременность осложняется развитием ДЗНТ у плода [25].

Еще один полиморфизм, определенные варианты которого приводят к изменению фолатного обмена, находится в гене, кодирующем транскобаламин (ТС). Функцией этого белка является транспорт витамина  $B_{12}$  в клетки. Дефект ТС вызывает дефицит витамина  $B_{12}$  и нарушает работу метионинсинтетазы, следствием чего являются дефицит метионина, гипергомоцистеинемия и, соответственно, увеличение риска ДЗНТ.

В настоящее время реально проведение исследования содержания гомоцистеина в сыворотке крови женщины, а также определение неблагоприятных генетических полиморфизмов, ведущих к формированию ДЗНТ у плода. На основании данных исследований может быть сформирована группа женщин повышенного риска данной патологии.

Отметим, что для взрослого человека минимальная потребность в ФК составляет 200 мкг/день [15]. По данным многих авторов дополнительное применение беременными ФК значительно снижает риск развития ДЗНТ, частоту пороков сердца и хромосомных болезней у плода [11, 26, 29, 30]. Согласно рекомендациям ВОЗ, суточная потребность ФК для беременных варьирует от 400 до 800 мкг/день. Так как половина всех беременностей является незапланированной, по данным Американского института Здоровья, ФК рекомендуется принимать всем женщинам детородного возраста в дозе 400 мкг/день постоянно. Женщинам, имевшим детей с ДЗНТ, а также их родственникам, рекомендуется начинать прием ФК 4 мг в сутки за 3 месяца до беременности. Это способствует уменьшению риска развития ДЗНТ почти на 70 % [29].

Дозы ФК более 4 мг в сутки могут обладать токсическим эффектом. Так, О. И. Карпов и А. А. Зайцев указывают, что применение такого количества ФК (более 4 мг в сутки) может вызывать снижение уровня нейромедиаторов в центральной нервной системе [9]. Последнее же может способствовать нарушению функции экстрапирамидных подкорковых структур головного мозга и вызывать паркинсоноподобные симптомы.

В США уже несколько лет производится промышленное обогащение ФК муки, используемой для выпечки хлеба. Благодаря этому с 1990 по 2001 годы частота ДЗНТ в США снизилась на 19 % [21]. Отметим, что в Республике Башкортостан (Россия) с 2001 года ряд хлебо-булочных и макаронных изделий также начали обогащать витаминами группы В, включая и ФК [11]. С целью профилактики ДЗНТ некоторые авторы рекомендуют также применять во время беременности витамин  $B_{12}$  не менее, чем 2 мкг/день [20, 22]. Женщинам, планирующим беременность, или беременным на ранних сроках также рекомендуется исследование на наличие кишечного дисбактериоза, а при подтверждении диагноза проводить санацию.

Таким образом, для эффективной профилактики ДЗНТ у плода женщине за 2–3 месяца до планирования зачатия следует рекомендовать применение ФК в дозе 400 мкг/день. Предварительно каждой женщине, планирующей ребенка, целесообразно провести генетическое тестирование для исключения наследственной предрасположенности к нарушениям обмена ФК (гены *MTHFR* и *MTRR*). При наличии функционально неблагоприятных вариантов этих генов суточная доза ФК у женщин групп высокого генетического риска должна быть увеличена до 800 мкг/день. ФК необходимо принимать в течение не менее 10 недель беременности, особенно первые 4 недели. Также полезно применение витамина  $B_{12}$  в дозе 2 мкг/день.

Отметим, что до недавнего времени ФК выпускалась в виде таблеток в дозе 0,001 г (1000 мкг). В дозе 400 мкг она входит в состав многих таблетированных комплексов. В таком виде ФК неприемлема для многих беременных, имеющих аллергию к различным составным частям комплексных витаминных препаратов. В настоящее время имеется фармакологический препарат «Фолибер» (Italfarmaco, Италия), который содержит в 1 таблетке только ФК в дозе 400 мкг и витамин  $B_{12}$  — 2 мкг. Прием данного препарата показан как при планировании беременности, так и на ее ранних сроках.

Таким образом, в настоящее время детально разработана и апробирована во многих странах мира с хорошим конечным результатом профилактика ДЗНТ, врожденных пороков сердца, а также хромосомных болезней у плода путем коррекции обмена ФК до и во время беременности женщины с учетом ее индивидуальных генетических особенностей. Широкое применение профилактики ДЗНТ и других ВПР с помощью препаратов ФК, с учетом генетических

особенностей беременной, заслуживает внимания врачей, имеющих отношение к репродукции человека, и должно быть юридически закреплено соответствующими законодательными актами.

### Литература

1. Ассоциация полиморфных аллелей генов фолатного обмена с привычным невынашиванием беременности / Бескоровайная Т. С., Гудзенко С. В., Тверская А. В. [и др.] // Проблемы репродукции. — 2006. — № 1. — С. 53–60.
2. Баранов В. С. Метаболизм фолиевой кислоты и ее значение в пролиферации клеток / Баранов В. С. // Успехи современной биологии. — 1966. — Т. 61, Вып. 2. — С. 173–186.
3. Басист И. М. Ультразвуковая диагностика врожденных пороков центральной нервной системы в I триместре беременности / Басист И. М., Романовская И. В. // Ультразвук. диагн. акуш. гин. педиат. — 2000. — Т. 8, № 2. — С. 143–144.
4. Вахарловский В. Г. Исследование содержания АФП в сыворотке крови беременных как критерий наличия врожденных пороков развития у плода / Вахарловский В. Г., Горбунова В. Н., Кашеева Т. К. // Акуш. и гин. — 1999. — № 4. — С. 22–25.
5. Воронин Д. В. Пренатальная ультразвуковая диагностика пороков развития / Воронин Д. В. // Аномалии развития: иллюстрированное пособие для врачей / под ред. В. В. Красильникова. — СПб.: ФОЛИАНТ, 2007. — С. 234–256.
6. Доброхотова Ю. Э. Значение фолиевой кислоты в акушерстве и гинекологии / Доброхотова Ю. Э., Джобавя Э. М., Хейдар Л. Х. // Проблемы репродукции. — 2006. — № 1. — С. 98–101.
7. Дрейер К. Л. Спинно-мозговые грыжи / Дрейер К. Л. // Хирургия пороков развития у детей / ред. Г. А. Баирова. — Л.: Медицина, 1968. — С. 532–550.
8. Исследование функционально-значимого полиморфизма ACE, AGTR1, ENOS, MTHFR, MTRR и APOE генов в популяции Северо-Западного региона России / Глотов О. С., Глотов А. С., Тарасенко О. А. [и др.] // Экологическая генетика. — 2004. — Т. 2, № 3. — С. 32–35.
9. Карпов И. И. Риск применения лекарств при беременности и лактации: справочное руководство / Карпов И. И., Зайцев А. А. — СПб.: БХВ-Санкт-Петербург, 1998. — 352 с.
10. Козлова С. Н. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: атлас-справочник / Козлова С. Н., Демикова Н. С. — М.: Практика, 1996.
11. Мурзабаева С. Ш. Медико-генетическая помощь населению республики Башкортостан / Мурзабаева С. Ш., Магшанов Р. В., Хуснутдинова Э. К. // ДНК-диагностика и профилактика наследственной патологии в Республике Башкортостан. — Уфа, 2005. — С. 8–44.
12. О соответствии групп крови по АВО-системе и других параметров беременной и дефектов нервной трубки у плода / Вахарловский В. Г., Громыко Ю. Л., Овсянникова М. А. [и др.] // Наследственные заболевания скелета: материалы Всероссийской научно-практической конференции. — М., 1998. — С. 23–24.
13. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / ред. Айламазян Э. К., Баранов В. С. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 416 с.
14. Прытков А. Н. Популяционная частота дефектов нервной трубки у населения г. Москвы / Прытков А. Н. // Генетика. — 1978. — Т. XIV, № 8. — С. 1461–1465.
15. Спиричев В. Б. Врожденные нарушения обмена витаминов / Спиричев В. Б., Барашнев Ю. И. — М.: Медицина, 1977.
16. Шарф М. Я. Пороки развития нервной системы: руководство по детской неврологии / Шарф М. Я.; ред. Ц. Н. Гузева. — СПб.: СПбГПМА, 1998.
17. A common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and longevity / Brattstrom L., Zhang Y., Hurtig M. [et al.] // Atherosclerosis. — 1998. — Vol. 141, N 2. — P. 315–319.
18. Bestor T. H. Creation of genomic methylation patterns / Bestor T. H., Tycko B. // Nat. Genet. — 1996. — Vol. 12. — P. 363–367.
19. Blaas H.-G. K. The detection of spina bifida before 10 gestational weeks using two- and three-dimensional ultrasound / Blaas H.-G. K., Eik-Nes S. H., Isaksen C. V. // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 16. — P. 25–29.
20. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects / Mills J. L., McPartlin J. M., Kirke P. N. [et al.] // Lancet. — 1995. — Vol. 345. — P. 149–151.
21. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects / Honein M. A., Paulozzi L. J., Matthews T. J. [et al.] // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 2981–2986.
22. Importance of both folic acid and vitamin B12 in reduction of vascular disease / Quinlivan E. P., McPartlin J., McNulty H. [et al.] // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 227–228.
23. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? / Botto L. D., Lisi A., Robert-Gnansia E. [et al.] // BMJ. — 2005. — Vol. 330, N 7491. — P. 571.
24. Kennedy K. First trimester diagnosis of exencephaly / Kennedy K., Flick K., Thrumond A. // Amer. J. Obst. Gynecol. — 1990. — Vol. 162. — P. 461–463.
25. Neural tube defects and folate pathway genes: family-based association tests of gene-gene and gene-environment interactions / Boyles A. L., Billups A. V., Deak K. L. [et al.] // Environ Health Perspect. — 2006. — Vol. 114, N 10. — P. 1547–1552.
26. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group // Lancet. — 1991. — Vol. 338. — P. 131–137.
27. Rengasamy P. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. / Rengasamy P. // Congenital Anomalies. — 2006. — Vol. 46. — P. 55–67.
28. Serum zinc levels in newborns with neural tube defects. / Golalipour M. J., Mansourian A. R., Keshtkar A. [et al.] // Indian Pediatr. — 2006. — Vol. 43, N 9. — P. 809–812.

29. *Shurtleff D. B.* Epidemiology of neural tube defects and folic acid / *Shurtleff D. B.* // *Cerebrospinal Fluid Res.* — 2004. — Vol. 1. — P. 5.
30. *Zlotogora J.* Surveillance of neural tube defects in Israel the effect of the recommendation for periconceptional folic acid / *Zlotogora J., Amitai Y., Levethal A.* // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2006. — Vol. 8, N. 9. — P. 649–650.

Статья представлена Э. К. Айламазяном  
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,  
Санкт-Петербург

#### USE OF FOLIC ACID FOR PREVENTION OF NEURAL TUBE DEFECTS IN THE FETUS

Vakharlovskiy V. G., Voronin D. V., Sokolov K. A.,  
Glotov O. S., Baranov V. S.

■ **Summary:** Neural tube defects (NTDs) comprise a group of congenital central nervous system anomalies. The incidence of

NTDs varies from 0,2 to 2,0 per 1000 neonates. About 3 % of early pregnancy losses are due to NTDs. High levels of maternal blood serum alfa-fetoprotein on II trimester is associated with NTDs. NTDs might be diagnosed by ultrasonography since 10–14 weeks of pregnancy. The genetic defects in folate metabolism could be considered as one of the major cause of NTDs. According to WHO recommendation 400 mcg folic acid (FA) should be consumed daily by all women 3 months before conception and by all pregnant throughout the first trimester of pregnancy. The FA daily dosage should be elevated to 800 mcg for the women with genetic defect of FA metabolism. The periconceptional usage of FA reduces the incidence of NTDs and other folate-related congenital anomalies (congenital heart disorders, omphalocele and even chromosomal anomalies) by 30 %. “Foliber” is the most appropriate drug for prophylactics of NTD and other folate-related congenital anomalies.

■ **Key words:** pregnancy; fetus; neural tube defects; prophylactics; folic acid

## КТО БУДЕТ – НЕ ВАЖНО, ВАЖНО – ОН ДОЛЖЕН БЫТЬ ЗДОРОВ!

# Фолибер

Фолиевая кислота+витамин В<sub>12</sub>

ФОЛИБЕР рекомендуется женщинам детородного возраста на этапе планирования беременности и в 1-ый триместр беременности **для профилактики развития дефектов нервной трубки у плода.**

Принимается по 1 таблетке один раз в день до еды.



**ITALFARMACO**

Представительство ИТАЛФАРМАКО С.п.А. в России  
Москва, 119002, Глазовский пер., д.7, оф.12.  
Телефон: (495) 933-14-58, факс: (495) 626-56-58  
[www.italfarmaco.ru](http://www.italfarmaco.ru)



№ ЛС - 002050 от 06.10.2006.

профилактика *Spina bifida*