

## Фолаты и беременность: современный взгляд на проблему

*О значении для беременных женщин правильного питания с полноценным содержанием микронутриентов, о роли фолатов в благоприятном течении беременности и их влиянии на здоровье новорожденного мы беседуем с сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии Центра повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Омского государственного медицинского университета Еленой Николаевной Кравченко и Ольгой Юрьевной Цыганковой.*

*Кравченко Елена Николаевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Центра повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.*



*Цыганкова Ольга Юрьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Центра повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.*

**— Наш разговор будет о питании во время беременности и влиянии компонентов пищи на развитие плода. Расскажите, пожалуйста, о микронутриентах.**

— Полноценное питание во время беременности имеет большое значение, поскольку оно обеспечивает энергетические потребности организма матери, формирует субстрат для развития новых тканей плода, а также создает энергетический резерв для лактации.

Качество питания зависит от адекватной обеспеченности макроэлементами (содержание в живых организмах более 0,001%) и микронутриентами (содержание менее 0,001%). К первым относят основные составляющие пищи (белки, жиры и углеводы), ко вторым — витамины. Эти биологически значимые элементы поступают в организм преимущественно с пищей. Макро- и микронутриенты являются

незаменимыми компонентами питания человека, поскольку они необходимы для обеспечения многочисленных биохимических реакций в организме.

Дефицит микронутриентов может стать одной из причин дефектов развития в антенатальном периоде: от гипотрофии легкой степени до тяжелых аномалий развития плода. Микронутриенты являются физиологически и химически активными веществами, которые не синтезируются в организме и не накапливаются впрок, а значит должны поступать регулярно, в полном наборе и в количествах, соответствующих физиологической потребности человека. Помимо недостаточного поступления, факторами возникновения дефицита микронутриентов, в том числе фолиевой кислоты, являются курение, хронические стрессы, различные соматические заболевания, а также осложнения беременности, прежде всего ранний токсикоз.

С течением беременности калорийность суточного рациона должна увеличиваться. Со второго триместра ее следует повышать на 350 килокалорий в сутки, достигая в среднем 2550 килокалорий. Накоплены данные о снижении частоты пороков развития нервной трубки плода, врожденных пороков мочевой и сердечно-сосудистой систем у детей, матери которых получали во время беременности витамины в виде витаминно-минеральных комплексов. Беременным рекомендуется принимать поливитаминные комплексы при невозможности соблюдения сбалансированной диеты, вегетарианстве или сопутствующих заболеваниях (сахарном диабете, гипотиреозе, патологии желудочно-кишечного тракта).

**— Ольга Юрьевна, сейчас широко обсуждается значение фолатов для благоприятного течения беременности и здоровья новорожденного.**

### Какие функции выполняют фолаты в организме и почему так необходимо их полноценное потребление?

— Известно, что фолаты участвуют в синтезе аминокислот (в том числе глицина, метионина, гистидина) и нуклеиновых кислот, в обмене холина, эссенциальных фосфолипидов, нейротрансмиттеров (серотонина, мелатонина, дофамина). Они являются производными фолиевой кислоты и синтезируются в незначительных количествах микрофлорой кишечника для ее собственных нужд. Фолиевая кислота (химическое наименование — птероилглутаминовая кислота) относится к витаминам группы В. Термин «фолаты» используют для обозначения всех членов семейства соединений, в которых птероевая кислота связана с одной молекулой L-глутамата или более. С недостатком фолиевой кислоты связывают развитие депрессий, прежде всего у женщин в пери- и постменопаузе.

Давно известно, что организм использует фолаты для роста клеток и для обезвреживания гомоцистеина. На клеточном уровне фолаты принципиально важны для синтеза нуклеотидов и метилирования ДНК (то есть для поддержки структуры генома). Доказано, что использование фолиевой кислоты в составе витаминных комплексов или в виде монопрепарата в 2–2,5 раза по сравнению с плацебо снижает частоту пороков развития нервной трубки плода, а также уменьшает частоту пороков мочевой и сердечно-сосудистой систем, конечностей, желудочно-кишечного тракта.

Поступающие с пищей фолаты в печени восстанавливаются до тетрагидрофолата, производным которого является 5,10-метилтетрагидрофолат, а он, в свою очередь, участвует в биосинтезе нуклеотидов, необходимых для образования ДНК и РНК. Основным фолатным метаболитом является 5-метилтетрагидрофолат, представляющий собой источник метильных групп для превращения гомоцистеина в метионин. Благодаря 5-метилтетрагидрофолату утилизируется избыточный гомоцистеин и происходит восстановление его в метионин. При фолатном голоде или нарушении обмена этих веществ накопление гомоцистеина создает угрозу развития эндотелиопатии, гиперкоагуляции, тромбоза и возникновения тяжелых акушерских осложнений.

Для трансформации фолатов в активные формы и утилизации гомоцистеина необходим фермент мети-

лентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), функционирование которого зависит не только от достаточного количества кофакторов, но и от полноценности генов, кодирующих этот фермент. В том случае, если индивид является гомозиготным носителем мутации гена, кодирующего MTHFR, эффективность работы фермента снижается до 35% от нормы. Последствиями гомозиготного носительства у женщин являются дефицит фолатов и возможный риск врожденных пороков развития.

Применение препаратов фолиевой кислоты (метафолина — соединения кальция и 5-метилтетрагидрофолата), которые метаболизируются без участия MTHFR, становится альтернативой для пациентов с мутацией гена, кодирующего этот фермент. Для обеспечения организма беременной женщины оптимальным количеством фолатов рекомендуется частично заменить препараты фолиевой кислоты метафолином.

Метафолин (кальциевая соль метилтетрагидрофолиевой кислоты) — молекула, идентичная фолатам, содержащимся в пищевых продуктах и организме человека. Эта активная форма лишена многих недостатков, типичных для предшественников фолиевой кислоты: обладает высокой биодоступностью, не угнетает активность натуральных киллеров и не маскирует симптомы  $B_{12}$ -дефицитной анемии. Полиморфизм гена MTHFR (кодирующего ключевой фермент метаболизма фолатов) имеет значительную частоту в общей популяции, это диктует необходимость применения метафолина для предотвращения фолатзависимых заболеваний.

### — Ольга Юрьевна, скажите, пожалуйста, каковы же возможные последствия дефицита фолатов?

— Понятие фолиевого дефицита традиционно ассоциируется с фолиеводефицитной анемией, которая признана Всемирной организацией здравоохранения специфической нозологией (код диагноза по МКБ-10 — D52). Но связь между приемом фолиевой кислоты, уровнями фолатов в крови и риском онкологических заболеваний двунаправленна: онкологический риск повышается как при дефиците, так и при избытке фолиевой кислоты. С биохимической точки зрения фолиевый дефицит сопровождается понижением уровней фолатов в сыворотке крови и в эритроцитах. Референсные значения совокупности всех форм фолатов

в сыворотке крови составляют 7,2–15,4 нг/мл (иммуноферментный метод). Основные формы фолатов в крови — метилтетрагидрофолат и метилентетрагидрофолат, которые составляют до 90% всех фолатов крови.

Обеспеченность фолиевой кислотой и фолатами определяет физиологическое деление и нормальный рост клеток. Хронический дефицит фолатов может иметь такие далеко идущие последствия, как преждевременные роды, самопроизвольный выкидыш, преждевременная отслойка плаценты, врожденные пороки развития сердечно-сосудистой и нервной систем плода. Оказалось, что дополнительный прием фолиевой кислоты в количестве 400 мкг в день в течение 4 недель до зачатия и 12 недель беременности снижает риск развития врожденных пороков сердца на 26%, а дефектов сердечной перегородки — на 40%.

Важна также роль фолатов в формировании новых кровеносных сосудов маточно-плацентарного ложа. Помимо дефекта нервной трубки плода дефицит фолиевой кислоты становится причиной таких осложнений беременности и родов, как анемия, тромбоцитопения, самопроизвольный аборт, преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты, послеродовое кровотечение, преэклампсия, мертворождение, гипотрофия и недоношенность, а также пороки развития конечностей и органов зрения у ребенка. В последующем у детей, матери которых испытывали дефицит фолатов во время беременности, повышается риск задержки умственного развития. Основа этой патологии — приобретенная гипергомоцистеинемия, сопровождающая дефицит витаминов группы В, в том числе фолиевой кислоты.

### — Елена Николаевна, можно ли каким-то образом обогатить рацион беременных, чтобы предотвратить дефицит фолатов?

— Высокое содержание фолатов характерно для разнообразных пищевых продуктов. Наиболее богаты фолатами дрожжи, печень, темно-зеленые листовые овощи, бобы и пшеничные проростки. Среди других источников можно назвать яичный желток, свеклу, апельсиновый сок, хлеб из цельнозерновой муки.

Необходимо учитывать, что избыток фолиевой кислоты так же опасен, как ее дефицит. Учеными описан «фолиевый парадокс» — состояние, когда избыток фолиевой кислоты приводит к сниже-

нию содержания эндогенных фолатов. Чрезмерное (в дозе выше 1000 мкг в сутки) потребление во время беременности фолиевой кислоты повышает риск избыточной массы тела при рождении, а также риск развития ожирения у детей в будущем. У взрослых есть данные о связи избытка фолиевой кислоты с риском онкологических заболеваний и когнитивных нарушений.

— Елена Николаевна, но существуют ведь нормы потребления фолатов? Каковы клинические показания к применению препаратов, содержащих фолиевую кислоту?

— Потребление фолатов измеряется в микрограммах пищевого фолатного эквивалента: 1 мкг потребляемого с пищей натурального фолата равен примерно 0,6 мкг фолата (в виде полиглутамата), полученного в форме пероральных лекарственных препаратов. Суточная физиологическая потребность взрослого человека и беременной женщины в первые 20 недель беременности составляет 400 мкг в сутки, а во второй половине беременности суточная потребность в фолатах возрастает на 50% — до 600 мкг; кормящим женщинам рекомендовано потребление 500 мкг фолатов в день. Верхний предел физиологической потребности — 1000 мкг в сутки. Данные стандарты регламентированы документом МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации».

Клинические показания к применению препаратов фолиевой кислоты: дефицит фолатов, мегалобластическая анемия, железодефицитная, апластическая, постгеморрагическая анемия, анемия вследствие интоксикации, лучевой болезни, лейкопении различной этиологии.

Общеизвестна необходимость приема препаратов фолиевой кислоты в период прекоцепции у женщин репродуктивного возраста. Однако если

учесть, что вследствие полиморфизма гена 5-метилтетрагидрофолатредуктазы в популяции фолаты усваиваются только у каждой второй женщины, актуальной становится дотация активной формы метафолина со 100%-й биологической доступностью.

— Известно, что важным компонентом питания беременных являются полиненасыщенные жирные кислоты. Ольга Юрьевна, расскажите о их роли в развитии ребенка.

— После рождения поступление длинноцепочечной полиненасыщенной жирной кислоты класса омега 3 (ДГК) к ребенку от матери зависит не только от уровня потребления ее с пищей, но и в значительной степени от запасов кислоты в организме матери, сформировавшихся во время беременности и даже до зачатия.

Наряду с арахидоновой кислотой, ДГК — основной строительный материал клеточных мембран головного мозга и зрительного анализатора плода и новорожденного, она играет важнейшую роль в проведении импульсов в ЦНС и формировании органа зрения. ДГК имеет исключительное значение для роста и развития мозга плода и новорожденного, формирования мыслительной деятельности (понимания, восприятия, решения задач). Она накапливается в мембране нейронов мозга ребенка, особенно в последнем триместре беременности и в течение первых нескольких месяцев после рождения.

Хорошим пищевым источником ДГК является жирная рыба (лосось, сельдь, скумбрия). Однако для восполнения необходимых запасов этого важного нутриента количество потребляемой ДГК должно быть значительным, поэтому в ряде ситуаций целесообразен прием препаратов, ее содержащих, например препаратов Фемибион Наталкер I и II, в состав которых входит легкоусвояемая форма фолиевой кислоты (200 мкг метафолина).

— Елена Николаевна, какие препараты фолиевой кислоты, разрешенные к применению у беременных, Вы считаете наиболее актуальными?

— Перечень препаратов, в составе которых имеется фолиевая кислота, достаточно обширен. К применению во время беременности разрешены как монопрепараты фолиевой кислоты, так и различные витаминно-минеральные комплексы. На мой взгляд, одними из наиболее рациональных и сбалансированных витаминно-минеральных комплексов, позволяющими в достаточной степени обеспечить потребность беременных и кормящих женщин в микронутриентах, являются препараты Фемибион Наталкер I и II немецкой компании Merck. В этих комплексах в оптимальном количестве содержатся витамины групп B, C, E, PP, йод и фолаты. Активная форма фолиевой кислоты, которую содержат Фемибион Наталкер I и II (200 мкг метафолина), позволяет обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях независимо от активности ферментных систем. В состав препарата Фемибион Наталкер II входят также 200 мг докозагексаеновой кислоты —  $\omega$ 3-полиненасыщенной жирной кислоты, защищенной от окисления дополнительным количеством витамина E.

Фемибион Наталкер I рекомендует к применению для прегравидарной подготовки в течение 12 недель до зачатия и в первые 13 недель беременности. С 13 недель применяются тот же комплекс и ДГК в виде мягкой желатиновой капсулы (Фемибион Наталкер II). Результаты исследований подтверждают, что использование (даже не во все время беременности) фолиевой кислоты в виде метафолина и прием ДГК обеспечивают профилактику пороков развития плода и способствуют рождению здорового ребенка.

Специально для **Doctor.Ru**  
Елисова О. В.

### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов В. Б., Зайцев А. Л., Карпов О. И. Особенности применения лекарственных средств при беременности и лактации: учебное пособие для слушателей системы последипломного образования. М.: Медицина, 2005. 314 с.
2. Громова О. А. Витамины и минералы у беременных и кормящих матерей / РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО. М., 2007. 140 с.
3. Мальцева Л. И. Инновационные подходы к коррекции микронутриентного статуса беременных и кормящих женщин // Эффект. фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2012. № 1. С. 20–28.

4. Мальцева Л. И., Павлова Т. В. Генетические аспекты гестоза // *Практ. медицина*. 2011. № 6 (11). С. 7–11.
5. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: метод. рекомендации № МР 2.3.1.2432-08. URL: <http://www.niit.ru/doc/bank01/doc113/doc.htm> (дата обращения — 15.09.2015).
6. Bergen N. E., Jaddoe V. W., Timmermans S., Hofman A. et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study // *BJOG*. 2012. Vol. 119. N 6. P. 739–751.

7. Capacci S., Mazzocchi M., Shankar B., Traill B. *The triple burden of malnutrition in Europe and Central Asia: a multivariate analysis.* Geneva: FAO, 2013. 16 p.
8. Institute of Medicine. *Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements.* Washington, DC: National Academies Press, 2006. 560 p.
9. Jacobs E. T., Thompson P. A., Martinez M. E. *Diet, gender, and colorectal neoplasia // J. Clin. Gastroenterol.* 2007. Vol. 41. N 8. P. 731–746.
10. Koletzko B., Cetin I., Brenna J. T.; *Perinatal Lipid Intake Working Group; Child Health Foundation; Diabetic Pregnancy Study Group; European Association of Perinatal Medicine; European Association of Metabolism; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: Committee on Nutrition; International Federation of Placenta Associations; International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids.* *Dietary fat intakes for pregnant and lactating women // Br. J. Nutr.* 2007. Vol. 98. N 5. P. 873–877.
11. Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Brämwig S., Pietrzik K. *Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age // Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 84. N 1. P. 156–161.
12. Moos M. K., Dunlop A. L., Jack B. W., Nelson L. et al. *Healthier women, healthier reproductive outcomes: recommendations for the routine care of all women of reproductive age // Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 199. N 6. Suppl. 2. P. S280–289.
13. Morris M. S., Jacques P. F., Rosenberg I. H., Selhub J. *Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors // Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 91. N 6. P. 1733–1744.
14. Osrin D., Vaidya A., Shrestha Y., Baniya R. B. et al. *Effects of antenatal multiple micronutrient supplementation on birthweight and gestational duration in Nepal: double-blind, randomised controlled trial // Lancet.* 2005. Vol. 365. N 9463. P. 955–962.
15. Patterson D. *Folate metabolism and the risk of Down syndrome // Downs Syndr. Res. Pract.* 2008. Vol. 12. N 2. P. 93–97.
16. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. *Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin. Pharmacokinet.* 2010. Vol. 49. N 8. P. 535–548.
17. Salerno P., Bianchi F., Pierini A., Baldi F. et al. *Folic acid and congenital malformation: scientific evidence and public health strategies // Ann. Ig.* 2008. Vol. 20. N 6. P. 519–530.
18. Sethi K. D., Mehta S. H. *A clinical primer on restless legs syndrome: what we know, and what we don't know // Am. J. Manag. Care.* 2012. Vol. 18. N 5. P. 83–88.
19. Surén P., Roth C., Bresnahan M., Haugen M. et al. *Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children // JAMA.* 2013. Vol. 309. N 6. P. 570–577.
20. *Tracking progress on child and maternal nutrition: a survival and development priority.* N. Y.: UNICEF, 2009. 125 p.
21. Van Beynum I. M., Kapusta L., Bakker M. K., den Heijer M. et al. *Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands // Eur. Heart. J.* 2010. Vol. 31. N 4. P. 464–471.
22. Van Guelpen B. *Folate in colorectal cancer, prostate cancer and cardiovascular disease // Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2007. Vol. 67. N 5. P. 459–473.
23. Williams P. J., Bulmer J. N., Innes B. A., Broughton Pipkin F. *Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy // Biol. Reprod.* 2011. Vol. 84. N 6. P. 1148–1153.
24. Wolff T., Witkop C. T., Miller T., Syed S. B. *Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an update of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 150. N 9. P. 632–639. ■

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСК	— ацетилсалициловая кислота	КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ДИ	— доверительный интервал	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ЦНС	— центральная нервная система
ИКСИ	— интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ИЛ	— интерлейкин	OR	— odds ratio (отношение шансов)
ИМТ	— индекс массы тела		