

StatusPraesens

гинекология акушерство беспроцентный брак

#6 [23] 12 / 2014 / StatusPraesens

{цитата}

[Главное в медицине
преждевременных
родов — научиться
их предотвращать]

с. 18



тема
№
номера

Преждевременные роды

- Преждевременные роды: опыт регионов
- Токолитики: проблема выбора
- Гипотоническое маточное кровотечение: диагноз один — исходы разные
- Роды в детстве: как предотвратить подростковую беременность
- Хронический аутоиммунный эндометрит или нечто другое?
- КТГ: визуальный или аппаратный анализ?
- Блокада оси — живительный рецепт?
- *Candida non-albicans*: новые возможности терапии
- Так ли безопасны высокие дозы фолиевой кислоты?

ISSN 2074-2347
14006

груз нелетальных мутаций — проблема XXI века

Мутации ферментов фолатного цикла: клинические следствия и программа действий



Автор: Ольга Анатольевна Пустотина, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва)

Копирайтинг: Ольга Катаева, Римма Аветисян

Снижение общей смертности населения, в том числе детской, — несомненное достижение цивилизации. Вместе с тем связанное с развитием медицины ослабление прессинга факторов естественного отбора на человеческую популяцию имеет и негативные последствия — сегодня человеческие особи, имеющие нелетальные генетические аберрации, не только выживают, несмотря на ослабленность организма, но и дают потомство.

В популяции постепенно накапливается груз мутаций. Сегодня частота генетически изменённых элементов фолатного цикла достигает 60%, и их неминуемыми последствиями становится рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, пороки развития плода, нарушение течения и даже невозможность беременности. Эта реальность — прямое следствие роста цивилизованности общества. В ней мы существуем и будем существовать. Главный вопрос — что мы можем сделать сегодня, чтобы груз нелетальных мутаций не оказывал на нас и наших потомков такое действие?

Сегодня термин «фолаты» и всё, что с ним связано, на слуху не только во врачебной среде, но и у пациентов. Это название объединяет группу химически родственных соединений на основе фолиевой кислоты, которые не синтезируются в организме, а потому требуют дотации извне. Соединения также известны под другим названием — «витамин B₉» — незаменимый компонент основных обменных процессов, например синтеза нуклеотидов и репликации ДНК, обеспечивающих физиологиче-

ское деление и нормальный рост всех без исключения клеток в организме^{1,2}.

В 1961 году американский гематолог Виктор Герберт (Victor Herbert) провёл эксперимент, в котором исполнил роль как исследователя, так и испытуемого. Учёный на протяжении нескольких месяцев потреблял в пищу только варёные продукты, что на первых порах никак не отражалось на его самочувствии, однако позже вызвало резкое ухудшение состояния здоровья и развитие мегалобластной анемии³. Собственно на такой исход

[Активные эндогенные фолаты не могут реализовать свои эффекты из-за избытка введённой в состав препаратов синтетической фолиевой кислоты.]

Герберт и «рассчитывал», подтвердив ранее выдвинутую гипотезу о том, что риск анемии напрямую связан с дефицитом фолатов — производных фолиевой кислоты.

Эти вещества содержатся преимущественно в зеленолистных овощах, однако при термической обработке они «погибают». Кстати, такая же участь могла бы постичь и самоутверждённого учёного, если бы он вовремя не остановил своё испытание. Впоследствии Герберт возглавил Американское общество по клиническому питанию, продолжив вполне обоснованный пиар жизненно важных фолатов, а в 2002 году скончался. Он так и не узнал, что избыток этих соединений тоже не безвреден.

Подоплётка избытка

Как показали последние исследования, традиционное назначение препаратов фолиевой кислоты при нарушении функции ферментов фолатного цикла оказалось не всегда эффективным^{1,4}. Синтетическая фолиевая кислота так же, как и большинство пищевых фолатов, биологически не активна и только с помощью фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) может превратиться в активный моноглутамат 5-МТГФ. В отличие от пищевых фолатов синтетическая фолиевая кислота даже в неметаболизированном виде может поступать в системный кровоток и захватываться клетками. Появление **неметаболизированной** формы в крови происходит уже при суточном потреблении фолиевой кислоты более 200 мкг, что обусловлено ограниченными возможностями ферментативной системы слизистой оболочки кишечника. Поступая в клетки, она блокирует рецепторы и ферменты, с которыми взаимодействуют эндогенные активные фолаты, и, несмотря на достаточный и даже избыточный приём фолиевой кислоты, возникает или ещё больше усугубляется **функциональный фолатный дефицит**. Активные эндогенные фолаты не могут реализовать свои эффекты из-за избытка введённой в состав препаратов синтетической фолиевой кислоты^{4–6}.

Таким образом, для организма становится опасен не только недостаток фолатов, но и избыток синтетической фолиевой кислоты. В результате эпидемиологических и клинических исследований была выявлена двунаправленная связь между приёмом фолиевой кислоты, уровнем фолатов в крови и онкологическими заболеваниями. **Онкологический риск** повышается как при дефиците фолатов, так и при передозировке **синтетической фолиевой кислоты**^{7–11}.

Избыток синтетических фолатов при беременности также ассоциирован с неблагоприятными последствиями для плода. С ним связывают нарушение когнитивных способностей и зрения у новорождённого, развитие ожирения в более старшем возрасте^{5,12,13}. Избыток витаминов группы В, к которым относится фолиевая кислота, может вызывать тяжёлые аллергические реакции в организме, вплоть до генерализованной токсикодермии. Авторы статьи описали такой случай у беременной, принимающей в сутки по 4 таблетки, содержащих по 1000 мкг фолиевой кислоты, ещё и в сочетании с поливитаминами¹⁴. Есть данные о повышенном риске рака молочной железы при применении высоких доз (5000 мкг) фолиевой кислоты во время беременности¹⁵.



© Yuri / Stock

Именно поэтому отношение к фолиевой кислоте по принципу «много не бывает» в настоящее время уже нельзя считать верным. **Суточная потребность** в фолатах составляет всего **ЧФФ мкг**. Для беременных эта доза может быть несколько увеличена, но не более 1000 мкг в сутки, до так называемого физиологического предела^{1,6}. В приказе №572н МЗ РФ о порядке оказания акушерской помощи также указан ежедневный приём 400 мкг фолиевой кислоты, к сожалению, лишь на протяжении I триместра беременности¹⁶. А было бы неплохо, чтобы приказ регламентировал приём фолатов и в преконцепционный период.

Необходимость дотации фолатов до беременности уже не подлежит сомнению. Однако если принять во внимание многообразие их функций во время гестации, охватывающих не только интересы плода, но и течение беременности и родов, то становится очевидной «замешательство» дискуссий о том, нужно ли продолжать приём фолиевой кислоты во время беременности. Безусловно, нужно.

Фолатный кризис

Однако чаще нам приходится сталкиваться с фолатным дефицитом. Это состояние практически всегда сопровождается нарушением репликации ДНК, что в первую очередь «больно бьёт» по наиболее уязвимым структурам организма — быстропролиферирующими клеткам, таким как кроветворные



и эпителиальные. Так, изменение синтеза нуклеопротеинов нарушает процессы созревания и деления клеточных ядер, а в результате в костном мозге происходит трансформация кроветворения по **мегалобластному типу**. Однако клетки (мегалоциты), полученные в ре-

стратах обмена веществ¹⁸. Именно нарушение цикла химической модификации основного белка нервной ткани — миелина — лежит в основе повреждения оболочки нервных окончаний и нарушения проводимости по ним нервных импульсов, что впоследствии реализует

[Минимально достаточная при зачатии для рождения здорового ребёнка концентрация фолатов в эритроцитах составляет 906 нмоль/л, однако такой показатель встречают в популяции всего у 13% женщин.]

зультате таких преобразований, нестойки, быстро разрушаются, в результате чего возникает фолиеводефицитная мегалобластная анемия¹⁷. В свою очередь повреждение эпителиальных клеток сопровождается ухудшением регенерации кожи и слизистых оболочек^{1,2}.

Фолаты необходимы в реакциях метилирования аминокислот, гормонов, липидов, нейромедиаторов и других суб-

неблагоприятный сценарий в виде невропатий или изменения когнитивных функций при болезни Альцгеймера^{18–20}.

Кстати, без метилирования невозможно себе представить функционирование клеточного генома, регуляцию онтогенеза и клеточную дифференцировку. С этим процессом также связана деятельность иммунной системы, которая через реакции метилирования

распознаёт и подавляет экспрессию чужеродных генов. Дефект этой важнейшей биохимической реакции лежит в основе таких патологических состояний, как рак, атеросклероз, нейродегенеративные, аутоиммунные и аллергические заболевания^{7,18,21–23}.

Гравидарная чувствительность

Наряду с кроветворными и эпителиальными клетками к быстропролиферирующем относят эмбриональные ткани. А это означает, что и они обладают высокой чувствительностью к негативному влиянию фолатного дефицита. «Геномный сбой» во время деления и дифференцировки эмбриональных клеток нарушает эмбриогенез и создаёт предпосылки к формированию пороков развития плода^{12,24–27}.

Одним из тяжелейших пороков, связанных с фолатным дефицитом, признают незаращение нервной трубы плода. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, результаты которого были опубликованы ещё в 1991 году, но стали поистине знаменательными²⁴, было установлено, что у женщин в прегравидарном периоде и у беременных, **дополнительно принимающих фолаты**, частота пороков нервной трубы плода была на 71% меньше, чем у непринимавших, и составляла, соответственно, 1% (шесть из 593 новорождённых) и 3,5% (21 из 602). Необходимость дополнительного приёма фолатов во время беременности для обеспечения нормального развития плода и рождения здорового ребёнка подтверждают и другие масштабные исследования, продолжающиеся и в наши дни^{28–32}.

Существует чёткая зависимость частоты пороков нервной трубы плода от уровня фолатов в эритроцитах крови беременной²³. Минимально достаточная при зачатии для рождения здорового ребёнка концентрация фолатов в эритроцитах составляет 906 нмоль/л, однако такой показатель встречают в популяции всего у 13% женщин³⁴. Именно поэтому программы по дотации фолатов беременным активно внедряют во всём мире^{18,25,29}, закрепляя эту необходимость на уровне национальных клинических протоколов.

Кстати, влияние дефицита фолатов на плод вовсе не ограничено дефектами нервной трубки. Эта же причина вызывает различные аномалии конечностей, ушей, мочевыделительной системы, расщелину верхнего нёба, омфалоцеле^{27,35–37}. Наиболее часто (примерно у десяти из 1000 новорождённых) наблюдают пороки сердечно-сосудистой системы. В одном из исследований, опубликованном в 2010 году, а именно в десятилетнем контроле эпизодов врождённых пороков сердца у детей в Нидерландах, было показано, что дополнительный приём фолиевой кислоты на протяжении 4 нед до зачатия и первые 2 нед беременности на 26% снижает риск сочетанных пороков сердца и на 38% — вероятность изолированных дефектов перегородки сердца в сравнении с общепопуляционными показателями³¹.

Кроме негативного влияния на эмбриогенез, недостаточное потребление фолатов на прегравидарном этапе нарушает пролиферацию клеток хориона и формирование плаценты^{27,35,37}. В дальнейшем это осложняет течение беременности: повышает риск невынашивания, недонашивания, пладентар-

ной недостаточности и, соответственно, задержки роста плода, увеличивает частоту преэклампсии^{13,32,33,36}. Эти состояния могут сочетаться с обнаружением в крови высокого уровня гомоцистеина, метаболизм которого напрямую связан с обменом фолатов^{13,37–41}.

Другая форма

В последние годы исследования по профилактике осложнений, связанных с дефицитом фолатов, стали фокусироваться на дополнительном приёме другой формы фолиевой кислоты — 5-МТГФ, или метафолина. Это обусловлено высокой распространённостью генетического полиморфизма гена *MTGFR*, снижающего активность основного фермента фолатного цикла. Так, лиц с гомозиготным носительством дефектного гена — 9–25% населения, а с гетерозиготным значительно выше — 30–60%⁴². В отличие от синтетической фолиевой кислоты метафолин биологически активен, достаточно легко всасывается в кровь без участия ферментативных

систем кишечника, в том числе фермента *MTGFR*. Непосредственно в клетках метафолин решает крайне важные задачи обмена веществ — участвует в репликации ДНК и циклах метилирования^{27,43}.

При исследовании уровня фолатов в эритроцитах крови у женщин с дефектным геном *MTGFR* с различным типом наследования немецкие учёные во главе с Рейнхальдом Принц-Лангенолем (Reinhild Prinz-Langenohl) показали, что метафолин в значительно большей степени повышает их содержание, чем фолиевая кислота⁴³. Такой же результат наблюдают и при сравнении действия метафолина и фолиевой кислоты на уровень гомоцистеина в сыворотке крови¹⁵. Биологически активная форма фолиевой кислоты содержится в препарате «Фемибион». В его состав входит 400 мкг фолатов, половина из которых представлена фолиевой кислотой и половина — биологически активным метафолином. Кроме того, в нём содержатся и другие витамины группы В ($B_{1, 2, 5, 6, 12}$), а также витамины С, Е, РР и йод.

Просто до изумления

Как известно, фолаты не синтезируются в организме, поэтому их нужно получать либо из пищи, либо посредством дополнительного приёма. Однако большинство пищевых фолатов поступают в организм, будучи биологически неактивными. Попадает в систему кровообращения и в дальнейшем используется клетками только одна форма фолиевой кислоты — моноглутамат 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ). Остальные формы — не что иное, как полиглутаматы, которым предстоит пройти несколько этапов: в щёточной каёмке слизистой оболочки кишечника преобразоваться в моноглутаматы и при всасывании в кровь под бдительным «присмотром» фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) превратиться в единственную приемлемую форму вещества — 5-МТГФ. В таком виде фолатное соединение уже способно участвовать в процессах клеточной репликации и обмене метионина^{1,2,18}.

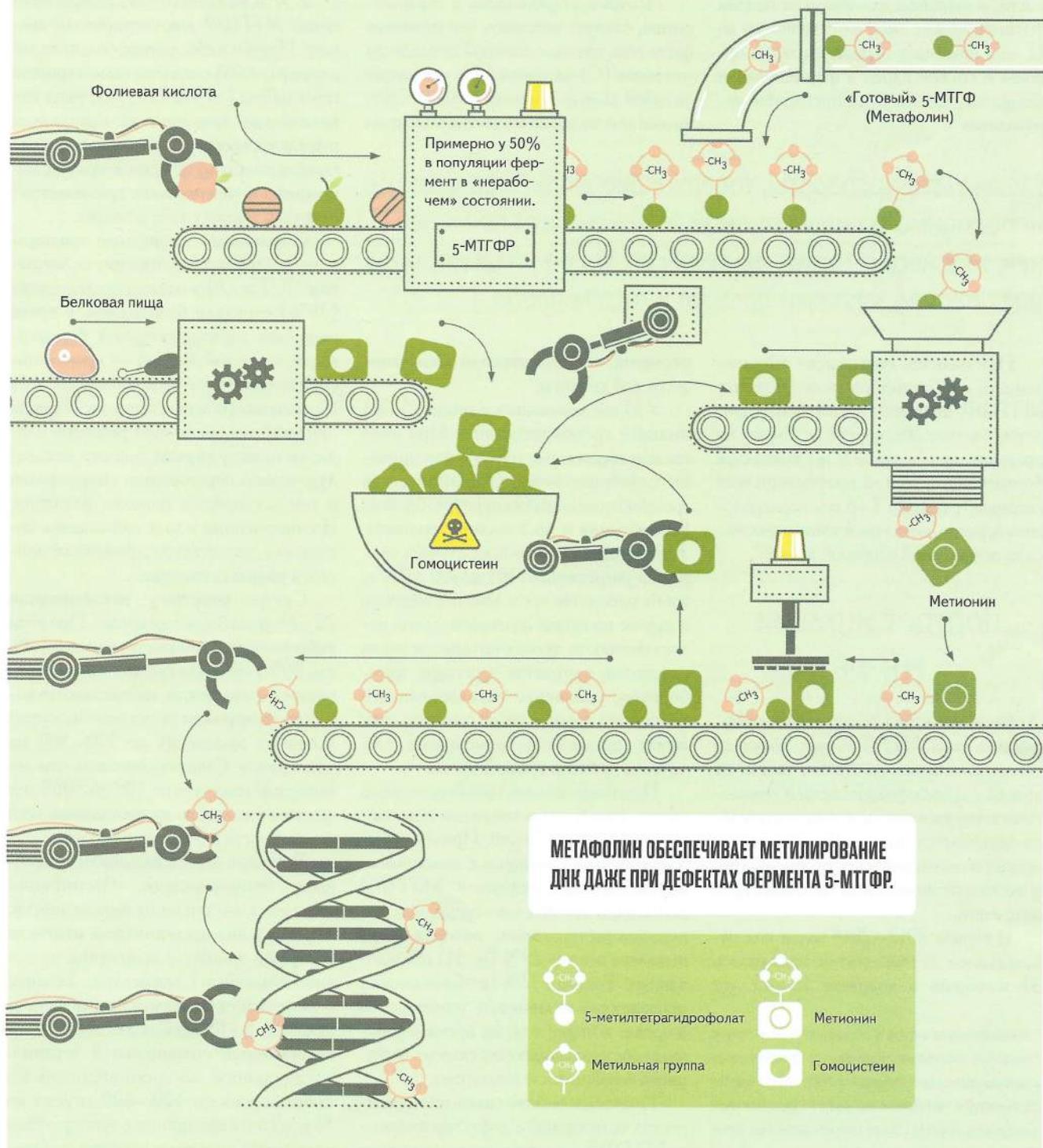
В цикле обмена во всех смыслах незаменимого метионина образуется гомоцистеин — аминокислота, избыток которой, в отличие от предшественника, совсем не безвреден для организма. В нормальных условиях гомоцистеин метаболизируется и выводится почками, а излишек его подвергается обратному присоединению метильной группы и снова превращается в метионин. Донором метильной группы для гомоцистеина служит 5-МТГФ^{1,2,18,44}. И суть этого процесса

заключается в том, чтобы предотвратить накопление гомоцистеина. В первую очередь при гипергомоцистеинемии страдает интима сосудов. В результате повреждения эндотелия в нём запускаются пристеночное тромбообразование и атерогенез, активируются факторы свёртывающей системы крови, в то время как деятельность антисвёртывающего звена гемостаза ухудшается^{17,45–47}. Очевидно, что тромбообразование в маточно-плацентарных сосудах наряду с нарушением в противосвёртывающей системе особенно опасно как для матери, так и для плода.

После участия в цикле преобразований 5-МТГФ вновь превращается в полиглутаматы фолиевой кислоты, участвующие в другом не менее важном процессе: цикле синтеза ДНК и клеточной репликации. В результате этих реакций образуются промежуточные формы фолиевой кислоты — дигидрофолат и 5,10-метилентетрагидрофолат (5,10-МТГФ). Дигидрофолаты вновь превращаются в тетрагидрофолаты, которые организм с успехом «направляет» на синтез нуклеотидов для образования ДНК и клеточного деления. 5,10-МТГФ под воздействием фермента МТГФР превращается в активный моноглутамат 5-МТГФ, который наряду с поступившим из крови метилфолатом необходим для перехода гомоцистеина в метионин и участия последнего в важнейших биологических процессах^{1,2,18,44}.

ФОЛАТЫ И ЭПИГЕНЕТИКА: «ВКЛЮЧИТЬ» ИЛИ «ВЫКЛЮЧИТЬ» ДНК

SP



Назначать препараты, содержащие фолиевую кислоту, необходимо **до планируемой беременности** не менее чем за 8 нед. Именно столько времени понадобится для накопления клетками минимально достаточного количества фолатов, обеспечивающего профилактику осложнений беременности и пороков развития плода. Наступление беременности — не повод для отказа от приёма фолатов, скорее наоборот: минимум до 12 нед, пока идёт период закладки органов и систем плода и формирования плаценты, такого рода препараты необходимы⁴⁸.

[Назначать препараты, содержащие фолиевую кислоту, необходимо до планируемой беременности не менее чем за 8 нед, а также минимум до 12 нед гестации, пока идёт период закладки органов и систем плода.]

При наличии генетически обусловленного нарушения синтеза фермента МТГФР **дополнительный** приём фолатов следует обеспечить не только на прегравидарном этапе и в I триместре беременности, но и на протяжении всей гестации*, а также 3–6 мес послеродового периода, когда риск тромбофилических осложнений особенно высок⁴⁹.

Портрет мутаций МТГФР

Дефицит фолатов у женщин с полиморфизмом гена *МТГФР*, как показали исследования автора статьи, связан не только с тромбофилическими и онкологическими рисками: при этом значительно повышается вероятность геморрагических осложнений и вне беременности, в частности аномальных маточных кровотечений.

В период 2012–2014 годов под наблюдением автора статьи находилась 51 женщина в возрасте 18–45 лет

* Эти особенности учтены в показаниях к применению препаратов «Фемибион Наталкер I» (рекомендован к применению на прегравидарном этапе и до 12 нед беременности) и «Фемибион Наталкер II» (предназначен для женщин начиная с 13 нед беременности и до конца периода грудного вскармливания).

с разными вариантами генетически обусловленного дефекта фермента МТГФР. У 29 из них (57%) была выявлена гомозиготная форма носительства изменённого гена (тип Т/Т), а у 22 пациенток (43%) — гетерозиготная (тип С/Т). Обследование проводили в многопрофильном медицинском центре «КМ-Клиник» Москвы.

Немного углубившись в терминологию, следует пояснить, что полиморфизм гена связан с заменой нуклеотида цитозина (С) на тимин (Т), что влечёт за собой замену аминокислотного остатка аланина на валин в участке молекулы

патологических маточных кровотечений у женщин-участниц наблюдения: у половины (49%) имели место аномальные маточные кровотечения преимущественно в виде обильных и/или длительных менструаций, и у каждой пятой — кровотечение после родов или абортов, которое в двух случаях привело к гемотрансфузии.

У 37% женщин (n=19) с дефектным геном *МТГФР* диагностировали анемию. Причём в абсолютном большинстве случаев (n=16) снижался только уровень гемоглобина (до 90–110 г/л), тогда как количество эритроцитов находилось в пределах нормы. Характерные для мегалобластного пути кроветворения макроцитоз и гиперхромию эритроцитов⁵⁰ отмечали только у трёх женщин.

С фолатным дефицитом традиционно связывают акушерские осложнения^{34,51}. Так, 20 участниц исследования (39%) страдали бесплодием, у трети выявлена неразвивающаяся беременность, у каждой десятой — преэклампсия в предыдущую беременность. У трёх беременных (6% от общего числа участниц) наблюдали пороки развития плода: по одному случаю дефекта межжелудочковой перегородки, анэнцефалии и множественных пороков развития. Все полученные в ходе наблюдения показатели значительно превышали данные в общей популяции⁵¹.

Среди участниц исследования 22 женщины были беременны. При этом у абсолютного большинства из них (n=19, или 86%) отмечали кровотечение в I триместре беременности, интенсивность которого варьировала от скучных мажущих кровяных выделений до 300–500 мл однократно. Следует отметить, что все женщины получали от 400 до 5000 мг фолатов ежедневно на протяжении всей беременности и 3 мес после родов.

В первую группу включили 10 женщин, принимающих «Фемибион» с момента наступления беременности. У всех из них исследователи отмечали мажущие кровяные выделения из половых путей в I триместре. Течение беременности нормализовалось на протяжении 5–10 дней после назначения комплексной сохраняющей терапии: вагинального микронизированного прогестерона по 400–600 мг/сут до 12 нед (пяти женщинам с отягощённым акушерско-гинекологическим анамн-



© Uniglobe Look / Shutterstock.com

Не задохнуться в отходах производства

Уровень гомоцистеина в крови строго ограничен как реметилированием, так и выведением из организма. В последние годы стал очевиден знак равенства между гипергомоцистенией и повышением риска тромбофилических осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт и венозная тромбозэмболия^{45,52}. И хотя непосредственного участия в деятельности свёртывающей системы крови гомоцистеин не принимает, это ничуть не уменьшает его значимости.

Нижний уровень содержания гомоцистеина в сыворотке крови составляет 5 мкмоль/л, тогда как верхний предел варьирует между 10 и 20 мкмоль/л в зависимости от возраста, пола, этнической группы и особенностей потребления фолатов. В ряде крупномасштабных исследований было показано^{46,52}, что при сывороточной концентрации гомоцистеина выше 10 мкмоль/л вероятность ишемической болезни сердца, инсульта, а также злокачественных новообразований (таких как колоректальный рак, рак молочной железы и яичников)^{53–55} прогрессивно растёт. Повышение уровня гомоцистеина в крови всего на 5 мкмоль/л увеличивает риск атеросклеротического поражения сосудов на 80%, острого инфаркта и инсульта — на 50%⁵². Наряду с этим значительно возрастает показатель общей смертности как от сердечно-сосудистых заболеваний, так и от не связанных с ними причин, в том числе от злокачественных опухолей^{7,52,56,57}.

В акушерской практике контроль уровня гомоцистеина в сыворотке крови также актуален^{37,40,43,58}. При повышенном содержании гомоцистеина усиливается тромбообразование в зоне плацентации, что ведёт к развитию отслоек и инфарктов плаценты, нарушению кровообращения в ней с формированием плацентарной недостаточности и осложнённому течению беременности^{13,39}. Женщин с дефектным геном МТГФР относят к группе высокого риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний^{4,47}, кроме того, у них значительно чаще регистрируют пороки развития плода и осложнённое течение беременности^{1,5,6,39,59}. Весьма любопытными оказались результаты масштабного демографического исследования Hordaland Homocysteine Study, включившего более 18 тыс. жителей провинции Хордаланд в Западной Норвегии⁵¹. В общей группе участников выделили 5883 женщины,

у которых в период 1967–1996 годов наблюдали более 14 тыс. беременностей. Такой масштаб исследования позволил сделать вывод о достоверном повышении риска преэклампсии, отслойки плаценты, преждевременных родов и рождения детей с экстремально низкой массой тела (менее 1500 г) при концентрации гомоцистеина в сыворотке крови более 9 мкмоль/л. Частота осложнений беременности коррелировала со степенью повышения гомоцистеина^{51,57}.

В других исследованиях было показано достоверное снижение частоты преждевременных родов и рождения детей с экстремально низкой массой тела при дополнительном приёме фолиевой кислоты, причём с чёткой зависимостью от длительности назначения фолиевой кислоты до наступления беременности^{32,58,60}. Именно «до», поскольку исходы беременности в большей мере закладываются на самых ранних её сроках.

Гипергомоцистениемия может быть приобретённой и наследственной. Приобретённая возникает при недостаточном поступлении фолатов с пищей, при нарушении их всасывания в кровь на фоне заболеваний кишечника, дефицита витамина В₁₂. Алкоголизм, курение, применение ряда лекарственных средств (противосудорожные, противоопухолевые), гипотиреоз, сахарный диабет — столь же очевидный путь к дефициту фолатов и гипергомоцистениемии. Накопление сывороточного гомоцистеина может быть следствием нарушения его выведения, например, при заболеваниях почек и недостатке витамина В₆^{2,18,41,44}.

Причина наследственной гипергомоцистениемии — полиморфизм гена фермента МТГФР. МТГФР — это основной фермент метаболизма фолатов в организме. Он преобразует все неактивные формы фолиевой кислоты, поступившие в организм, а также полиглутаматы, находящиеся в клетках, в биологически активный 5-МТГФ. В результате генетического полиморфизма функция этого чрезвычайно полезного фермента снижается (при гомозиготной форме носительства дефектного гена — на 75% от исходной, при гетерозиготной — на 30%), что ведёт к резкому снижению поступления в кровь активных фолатов и образования их в клетках, а также к развитию фолатного дефицита^{1,2,4,61,62}.

зом приём вагинального прогестерона по 200 мг продлили до 36 нед беременности) и транексамовой кислоты по 1,5–3 г/сут внутрь в течение 1–2 нед. У всех пациенток беременность завершилась рождением живого доношенного ребёнка, кровотечений в родах и послеродовом периоде не отмечено.

Под наблюдением специалистов оказались женщины, начавшие приём комплексного препарата с метафолином ещё на прегравидарном этапе (за 6–8 нед до наступления беременности). Ввиду малочисленности этой группы (три женщины) о статистической достоверности результата говорить сложно, однако следует отметить, что у них гестация и роды прошли без осложнений.

На фоне приёма фолиевой кислоты, в том числе высоких лечебных доз — до 5000 мкг в сутки, у девяти беременных (третья группа), несмотря на комплексную терапию, аналогичную той, что назначали в первой группе, кровотечения в большинстве случаев оказались более обильными. Так, в трёх случаях кровопотеря составила от 300 до 500 мл однократно, в четырёх — кровяные выделения умеренные (до 2–3 прокладок с двумя каплями в сутки) и в двух — мажущие. Три беременные с обильными и две — с умеренными кровяными выделениями были переведены на приём комплексного

[Женщин с дефектным геном МТГФР относят к группе высокого риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений беременности.]

препарата вместо обычной фолиевой кислоты, что во всех случаях привело к постепенному купированию кровотечения. Однако в дальнейшем у двух из них произошли самопроизвольные выкидыши в 17 и 19 нед. У шести женщин беременность закончилась своевременными родами, осложнений в послеродовом периоде не отмечали. В одном случае было экстренное родоразрешение путём операции кесарева сечение в связи с преэкламсией.

У абсолютного большинства беременных с генетически изменённым МТГФР обнаружили нарушение гематологических показателей: у 86,4% (n=19) — тромбоцитопению и у 72,7% (n=16) — анемию. Уровень гемоглобина крови находился в пределах 88–112 г/л, количество тромбоцитов — $117-180 \times 10^9 / л$. При этом уменьшение количества эритроцитов в сыворотке крови встречали так же редко (n=3), как и вне беременности.

Следует отметить, что в половине случаев беременность наступила на фоне уже сниженных лабораторных показателей, а в половине — анемия и тромбоцитопения присоединились достаточно рано — в конце I или в начале II триместра беременности. Только у трёх женщин, начавших принимать комплексный препарат за 6–8 нед до наступления беременности и продолживших приём его до родов, гематологические показатели находились в пределах нормы и сохранялись без изменений на протяжении всего периода гестации.

При дотации синтетической фолиевой кислоты, в том числе в больших лечебных дозах — до 5000 мкг/сут, только у двух беременных наблюдали стабилизацию показателей крови, тогда как у остальных анемия и тромбоцитопения прогрессировали, и к концу беременности уровень гемоглобина и тромбоцитов снизился на 15–30% от исходных показателей.

Назначение «Фемибиона» на протяжении беременности, наоборот, положительно влияло на гематологический статус. Так, у восьми женщин из группы наблюдения уровень гемоглобина и тромбоцитов достиг нормативных значений (в том числе в случаях обильных кровотечений). Нормализация показателей крови происходила в течение 2–4 нед после назначения препарата, содержащего активную форму фолиевой кислоты.

У четырёх беременных диагностировали гипергомоцистеинемию (уровень сывороточного гомоцистеина составил 11–14,2 ммоль/л), которую также удалось нормализовать в течение месяца применения комплексного препарата.

Таким образом, исследование авторов статьи подтвердило роль дефицита фолатов в развитии акушерских осложнений. Кроме того, обнаружили связь нарушений в метаболизме фолатного цикла с высокой частотой аномальных гинекологических и акушерских кровотечений: у каждой второй женщины с дефектом гена *МТГФР* имели место обильные и/или длительные менструации, у каждой пятой — кровотечение в родах или после аборта и у 86% — кровотечение во время настоящей беременности. При этом у большинства обследованных диагностировали изменённые гематологические показатели в виде тромбоцитопении, анемии и/или гипергомоцистеинемии. Наиболее характерными, встречающимися у более половины (54%) женщин с генетически обусловленным дефицитом МТГФР и у 86,4% беременных с полиморфизмом этого гена, оказались повреждения тромбоцитарного звена гемопоэза — тромбоцитопатия. Проявлением тромбоцитопатии стали снижение количества и увеличение объёма тромбоцитов, а также признаки их функциональной недостаточности. Также у каждой третьей (37%) женщины с дефицитом ферментов фолатного цикла и у 73,7% беременных с нарушением метаболизма фолиевой кислоты выявили анемию.

Назначение беременным с дефектным геном *МТГФР* препарата, содержащего в своём составе активную форму фолатов — метафолин, позволило нормализовать гематологические показатели как качественно, так и количественно, а также значительно снизить риск осложнений беременности.



Роль фолатов в профилактике осложнений беременности уже несомненна. Однако сейчас всё больше внимания уделяют проблеме достижения «золотой середины», когда фолиевая кислота должна поступать в организм в соответствии с физиологическими потребностями, а её избыток — не так безвреден, как может показаться на первый взгляд. И не менее важно научиться предотвращать негативные последствия генетических мутаций, преследующих человечество. SP

Библиографию см. на с. 124–127.

Литература и источники

- «Закрытое окно» Маринкин И.О., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Айдагулова С.В.**
- Радзинский В.Е., Дмитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность: Руководство. М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 200 с.
 - Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta Y. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review // Reprod. Biol. Endocrinol. 2012. Vol. 10. P. 49.
 - Krieg S.A., Fan X., Hong Y. et al. Global alteration in gene expression profiles of decidua from women with idiopathic recurrent pregnancy loss // Mol. Hum. Reprod. 2012. Vol. 18. №9. P. 442–450.
 - Shina A., Carp H.J. Recurrent pregnancy loss – beyond evidence based medicine // Gynecol. Endocrinol. 2012. Vol. 28. №12. P. 991–992.
 - Гюльмамедова И.Д. и др. Методы диагностики репродуктивной эндометрия при контролированной овариальной стимуляции // Таврический медико-биологический вестник. 2011. №14 (3). С. 284–286.
 - Potdar N., Gelbaya T., Nardo L.G. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis // Reprod. Biomed. Online. 2012. Vol. 6. P. 561–571.
 - Delage G. et al. In-vitro endometrial secretion of human interleukin for DA cells/leukaemia inhibitory factor by explant cultures from fertile and infertile women // Hum. Reprod. 1995. Vol. 10 (9). P. 2483–2488.
 - Илизарова Н.А., Маринкин И.О., Агеева Т.А. и др. Ультраструктурные и гистохимические маркеры индукции секреторной активности эндометрия при привычном невынашивании беременности // Biol. экспер. биол. 2009. Т. 148. №10. С. 468–472.
 - Айдагулова С.В., Непомнящих Г.И., Галинина Ю.В. и др. Роль патологии фолликулярной ткани яичников в развитии овариальной дисфункции // Biol. экспер. биол. 2007. Т. 144. №10. С. 452–457.
 - Сидельникова В.М. Оксидантный стресс и привычная потеря беременности // Фарматека. 2008. №14. С. 32–35.
 - Manolea M.M., Gavrila O.A., Popescu F.C. et al. The importance of immunohistochemical evaluation of the vascular changes from the decidua and placenta in recurrent pregnancy loss // Rom. J. Morphol. Embryol. 2012. Vol. 53. №2. P. 363–368.
 - Aidagulova S.V., Zhorik T.M., Nepomnyashchikh D.L. et al. Modification of the endothelium in placental insufficiency and microangiopathies // Bull. Exper. Biol. Med. 2009. Vol. 147. №5. P. 650–654.
 - Xu B., Sun X., Li L. et al. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin- β 3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss // Fertil. Steril. 2012. Vol. 98. №2. P. 389–395.
- «Предотвратить неверную расшифровку КТГ плода» Редман К., Мoulden M.**
- Visser G.H., Huisjes H.J. Diagnostic value of the unstressed antepartum cardiotocogram // Br. J. of Obstet. Gynaecol. 1977. Vol. 84 (5). P. 321–326.
 - Bernardes J., Costa-Pereira A., Ayres-de-Campos D. et al. Evaluation of interobserver agreement of cardiotograms // Int. J. of Gynaecol. Obstet. 1997. Vol. 57 (1). P. 33–37.
 - Chauhan S.P., Klauser C.K., Woodring T.C. et al. Intrapartum nonreassuring fetal heart rate tracing and prediction of adverse outcomes: Interobserver variability // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 199 (6). P. 623.e1–5.
 - Devore L., Golde S., Kilman Y. et al. A comparison of visual analyses of intrapartum fetal heart rate tracings according to the new national institute of child health and human development guidelines with computer analyses by an automated fetal heart rate monitoring system // Am. J. Obstet. Gynecol. 2000. Vol. 183 (2). P. 361–366.
 - Bracero L.A., Roshanekr D., Byrne D.W. Analysis of antepartum fetal heart rate tracing by physician and computer // J. of Maternal Fetal Medicine. 2000. Vol. 9 (3). P. 181–185.
 - Reddy A., Moulden M., Redman C.W. Antepartum high-frequency fetal heart rate sinusoidal rhythm: computerized detection and fetal anemia // Am. J. Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 200 (4). P. 407.e1–6.
 - NHS Litigation Authority (2012) Ten Years of Maternity Claims: An Analysis of NHS Litigation Authority Data. NHS Litigation Authority, London.
 - Shaxted E.J., Jenkins H.M. Fetal death immediately following normal antenatal fetal heart rate pattern. Case report // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1981. Vol. 88 (7). P. 747–748.
 - Stillbirth and Neonatal Death Society (2012) Preventing babies' deaths: What needs to be done SANDS, London.
- «Группа неletalных мутаций — проблема XXI века» Пустотина О.А.**
- Pietrzik K., Bailey L., Shan B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin. Pharmacok. 2010. Vol. 49 (8). P. 535–548.
 - B vitamins and folate chemistry, analysis, function and effects / ed. V.R. Preedy. London: RSC, 2013. 888 p.
 - Herbert Victor D. Linked Folic Acid to Anemia // The New York Times. 2002. [Эл. ресурс] — URL: <http://www.nytimes.com/2002/11/21/nyregion/dr-victor-d-herbert-75-linked-folic-acid-to-anemia.html>.
 - Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk // J. Appl. Genet. 2008. Vol. 49. P. 267–282.
 - Morris M.S., Jacques P.F., Rosenberg I.H., Selhub J. Circulating unmethylated folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors // Am. J. Clin. Nutr. 2010. Vol. 91. P. 1733–1744.
 - McNulty H., Pentieva K., Hoey L., Ward M. Homocysteine, B-vitamins and CVD // Proc. Nutr. Soc. 2008. Vol. 67 (2). P. 232–237.
 - Vogel S., Meyer K., Fredriksen A. et al. Serum folate and vitamin B12 concentrations in relation to prostate cancer risk — a Norwegian population-based nested case-control study of 3000 cases and 3000 controls within the JANUS cohort // Int. J. Epidemiol. 2013. Vol. 42 (1). P. 201–210.
 - Grønbeck H. et al. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders // Int. J. Epidemiol. 2010. Vol. 39 (1). P. 10–21.
 - Bentley S., Hermes A., Phillips D. et al. Comparative effectiveness of a prenatal medical food to prenatal vitamins on hemoglobin levels and adverse outcomes: a retrospective analysis // Clin. Therapeut. 2011. Vol. 33. P. 204–210.
 - Van Beynen 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 (4). P. 464–471.
 - Czeizel A.E., Puho E.H., Langmar Z. et al. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010. Vol. 148. P. 135–140.
 - Daly L.E. et al. Folate levels and neural tube defects: implications for prevention // J. Am. Med. Assoc. 1995. Vol. 274 (21). P. 1698–1702.
 - Fekete K., Berti C., Trovato M. et al. Effect of folic intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation // Nutr. J. 2012. Vol. 11. P. 75–86.
 - Williams P.J., Bulmer J.N., Innes B.A., 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. P. 1148–1153.
 - Salerno P., Bianchi F., Pierini A. et al. Folic acid and congenital malformation: scientific evidence and public health strategies // Ann. Ig. 2008. Vol. 20 (6). P. 519–530.
 - Kim M.W., Hong S.C., Choi J.S. et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes // J. Obstet. Gynaecol. 2012. Vol. 32 (6). P. 520–524.
 - Micle O., Muresan M., Antal L. et al. Periconceptional folic acid and multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and other congenital abnormalities // Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. 2009. Vol. 85 (4). P. 260–268.
 - Czeizel A.E., Puri M., Kaur L. et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among north Indian women // J. Perinat. Med. 2013. Vol. 41 (5). P. 549–554.
 - Micle O., Muresan M., Antal L. et al. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome // J. Med. Life. 2012. Vol. 5 (4). P. 68–73.
 - Shiraishi M., Haruna M., Matsuzaki M. Validity and reproducibility of folate and vitamin B (12) intakes estimated from a self-administered diet history questionnaire in Japanese pregnant women // Nutr. J. 2012. Vol. 11. P. 15.
 - Pietrzik K., Bailey L., Shan B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin. Pharmacokinet. 2010. Vol. 49 (8). P. 535–548.
 - Hogeveen M., Blom H.J., den Heijer M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis // Am. J. Clin. Nutr. 2012. Vol. 95. P. 130–136.
 - Szegedi S.S., Castro C.C., Koutmos M., Garrison T.A. Betaine-homocysteine s-methyltransferase-2 is an s-methylmethionine-homocysteine methyltransferase // J. Biol. Chem. 2008. Vol. 283. P. 8939–8945.
 - Xiao Y., Zhang Y., Wang M. et al. Plasma S-adenosylhomocysteine is associated with the risk of cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography: a cohort study // Am. J. Clin. Nutr. 2013. Vol. 98. P. 1162–1169.
 - Naess A., Christiansen S.C., Romundstad P.R. et al. Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population—results from the HUNT 2 study // Br. J. Haematol. 2008. Vol. 141. P. 529–535.
 - Potter K. Homocysteine and cardiovascular disease: should we treat? // Clin. Biochem. Rev. 2008. Vol. 29. P. 27–30.
 - Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies // Am. J. Clin. Nutr. 2011. Vol. 94 (2). P. 666S–672S.
 - Jahns A.H. Venous thromboembolism in pregnancy // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2009. Vol. 29 (3). P. 326–331.
 - Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. 5-е изд. М.: Триада-Х, 2011. 896 с.
 - Vollset S., Refsum H., Irgens L.M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study // Am. J. Clin. Nutr. 2000. Vol. 71. P. 962–968.
 - Peng H.Y., Man C.F., Xu J., Fan Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies // J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2015. Vol. 16 (1). P. 78–86.
 - Liu N.B., Li J., Qi J.F. et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase 677TT Genotype may be Associated with an Increased Lung Cancer Risk in North China: An Updated Meta-Analysis. // Med. Sci. Monit. 2014. Vol. 20. P. 2817–2823.
 - Rai V. Methylenetetrahydrofolate Reductase A1298C Polymorphism and Breast Cancer Risk: A Meta-analysis of 33 Studies // Ann. Med. Health Sci. Res. 2014. Vol. 4 (6). P. 841–851.
 - Fang X.Y., Xu W.D., Huang Q. et al. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and colon cancer risk: a meta-analysis. // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2014. Vol. 15 (19). P. 8245–8250.
 - Wong Y., Almenda O.P., McCaul K.A. et al. Homocysteine, Frailty, and All-Cause Mortality in Older Men: The Health in Men Study // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2013. Vol. 68 (5). P. 590–598.
 - Thaler C.J. Folate Metabolism and Human Reproduction // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014. Vol. 74 (9). P. 845–851.
 - Timmermans S., Jaddoe V.W., Hofman A. et al. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study // Br. J. Nutr. 2009. Vol. 10. P. 777–785.
 - Rai V., Yadav U., Kumar P., Yadav S.K. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism is not risk factor for Down syndrome in North India // Indian J. Hum. Genet. 2014. Vol. 20 (2). P. 142–147.
 - Bukowski R., Malone F.D., Porter F.T. et al. Preconceptional folic acid supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study // PLoS Med. 2009. Vol. 6. P. e100061.
 - Prinz-Langenohl R., Bramswig S., Tobolski O. et al. (6S)-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase // Br. J. Pharmacol. 2009. Vol. 158. P. 204–211.
 - Гинекология: учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.: Гэотар-Медиа, 2014. 1000 с.

«Материнство в детстве» Григорьева Е.Е., Рябинкина Т.С.

- Chandra-Mouli V., Camacho A.V., Michaud P.A. WHO guidelines on preventing early pregnancy and poor reproductive outcomes among adolescents in developing countries // J. Adolesc. Health. 2013. Vol. 52 (5). P. 517–522.