

## Фолат-дефицитные состояния и уродства плода

Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова

Несмотря на значительные успехи современной пренатальной диагностики, дефекты нервной трубки по-прежнему остаются одними из самых распространенных врожденных пороков развития. Ежегодно в США регистрируется 1 случай ДНТ на 1000 беременностей, при этом 4000 беременностей в год прерываются (включая самопроизвольный выкидыш и искусственный аборт) из-за нарушений развития ЦНС плода. Ежегодно частота выявления ДНТ в России – 0,45%; смертность вследствие ДНТ – 300 новорожденных, что составляет 2% от общей детской смертности.

ДНТ является существенным фактором инвалидизации, хотя в настоящее время некоторые формы *spina bifida* поддаются хирургической коррекции.

Большинство случаев развития ДНТ – результат нарушений закрытия концов нервной трубки или повторного открытия. Нервная трубка у человека формируется из эктодермы. Замыкание нервной трубки происходит на 21–28 день после зачатия. В этот период женщина еще не знает о беременности. При нарушении процессов формирования нервной трубки формируются анэнцефалия или *spina bifida*, в зависимости от места появления дефекта. Клинически *spina bifida* может проявляться параличом нижних конечностей, мочевого пузыря, прямой кишки и т.д.

В возникновении дефектов нервной трубки принимают участие как наследственные факторы, так и факторы внешней среды. Среди наследственных особенностей можно выделить половые и этнические различия, повышенную степень конкордантности среди монозиготных близнецов, мутации генов и хромосомные нарушения. Лишь незначительное количество дефектов нервной трубки являются результатом хромосомных нарушений. К приобретенным факторам, способным приводить к развитию дефектов нервной трубки, относятся сахарный диабет, гипертермия, прием вальпроевой кислоты и других антиконвульсантов и прием алкоголя, курение. К лекарственным препаратам, нарушающим обмен фолатов, и тем самым повышающим риск появления дефектов нервной трубки, относят триметапим, сульфасалазин, метанол, карбамазепин, фенитоин и

т.д. Нельзя не учитывать факт рождения детей с дефектами нервной трубки в анамнезе и наследственном анамнезе. Определенную роль могут также играть место проживания, время года, в которое произошло зачатие, возраст матери, социально-экономические факторы, а также диета.

Частота развития дефектов нервной трубки варьирует от 2 на 1000 новорожденных в Мексике и Ирландии до 0,2 на 1000 новорожденных в Финляндии и Японии. Частота рецидивов при дальнейших беременностях составляет 2%. Несмотря на низкую распространенность, *spina bifida* является наиболее частым врожденным дефектом и связан с потерей трудоспособности.

Впервые дефекты нервной трубки были описаны еще древними египтянами. Первое изображение *spina bifida* было сделано в 1641 году. Его автором был Nicholas Tulp, ученик Рембранта.

Одним из первых факторов риска развития *spina bifida* был признан алиментарный. Stein et al. отметили высокую частоту *spina bifida* у 18-летних юношей, поступающих на военную службу. Было выявлено, что все они рождены во время голода в конце Второй Мировой Войны. В дальнейшем Hibbard и Smithells показали, что женщины, родившие детей с дефектом нервной трубки, во время беременности испытывали дефицит витаминов. После начала приема мультивитаминных комплексов частота рецидивов при дальнейших беременностях резко сократилась.

Результатом ряда описательных и экспериментальных исследований явился вывод о том, что прием мультивитаминов или фолиевой кислоты предотвращает развитие дефектов нервной трубки. Одним из них было мультицентровое, двойное – слепое, рандомизированное исследование, проведенное Medical Research Council в Великобритании, направленное на выявление возможного влияния приема мультивитаминов и фолиевой кислоты на частоту рецидивов дефектов нервной трубки. В эксперименте использовались четыре схемы: ежедневный прием фолиевой кислоты в дозе 4 мг в сутки; фолиевой кислоты в комплексе с другими витаминами; витаминов без фолиевой кислоты и плацебо. В группах, принимающих фолиевую кислоту, было выявлено до-

стоверное снижение частоты рецидивов дефектов нервной трубки на 72%.

В рандомизированном исследовании, проведенном в Венгрии, беременные принимали 800мкг фолиевой кислоты в сутки. Контрольная группа использовала плацебо. Однако эффекта от приема фолиевой кислоты в этой дозе выявлено не было. Оба исследования проводились на популяциях с высокой частотой развития дефектов нервной трубки.

Stegers-Theunissen et al. впервые предположили возможную заинтересованность нарушения фолат-зависимых процессов обмена гомоцистеина в развитии дефекта нервной трубки (коэффициент несогласия – 6, 8; 95% доверительный интервал). В дальнейшем было показано, что риск развития *spina bifida* повышается при повышении концентрации гомоцистеина в крови. Прием фолиевой кислоты, в свою очередь, снижает концентрацию гомоцистеина в плазме крови беременных. Steegers-Theunissen et al. показали, что концентрация гомоцистеина в амниотической жидкости у новорожденных, родившихся с дефектами нервной трубки, была выше, чем у контрольной группы.

Van der Put et al. в семьях с нарушениями нервной трубки в Дании выявил повышенную частоту полиморфизма фермента метилентетрагидрофолат редуктазы C677T (MTHFR). Мутация была выявлена у 16% матерей, 10% отцов и 13% новорожденных с *spina bifida*, по сравнению с 5% в контрольной группе. Подобные результаты были получены и в других странах. В данном исследовании было показано, что риск развития *spina bifida* повышается в 7 раз при сочетании гомозиготной мутации у матери и у плода. Это доказывает влияние нарушения обмена гомоцистеина у самого плода на развитие дефекта нервной трубки.

Степень тяжести *spina bifida* может быть различной – от стертых форм до грубых дефектов – с расщеплением позвоночника в сочетании с миелошизисом (табл. 1).

Несмотря на то, что ДНТ известны человеку с древних времен, до сих пор не ясны все механизмы развития ДНТ, хотя уже не вызывает сомнений, что важное значение имеют генетические факторы, дефицит фолатов и витамина B<sub>12</sub>, гипергомоцистеинемия (табл. 2).

Таблица 1.

**Формы spina bifida**

- Позвоночный дермальный синус
- Скрытое незаращение дужки позвонка
- Пузырное незаращение дужки
- Расщепление позвоночника в сочетании с миелошизисом

Таблица 2.

**Причины ДНТ**

- Генетическая предрасположенность
- Несбалансированное питание – дефицит фолатов, витаминов группы В
- Злоупотребление алкоголем
- Гипертермия
- Гипергомоцистеинемия
- Факторы окружающей среды (радиактивное излучение и пр.)

Большинство исследований последних лет демонстрирует роль нарушений в обмене фолатов и в метиониновом цикле: поскольку они неразрывно связаны друг с другом, то и дефекты любого кофактора (витамины группы В, фолатов) и фермента/ферментов, которые могут быть как приобретенными, так и генетически обусловленными, ведут в итоге либо к гипергомоцистеинемии, либо к стертым/выраженным формам фолат-дефицитных состояний (рис.1).

Молекулярные механизмы развития ДНТ вследствие дефицита фолатов могут включать недостаточное метилирование (гипометилирование) ДНТ и важнейших метаболитов развивающегося эмбриона и/или нарушения в процессах пролиферации, модификации и апоптоза нервных клеток. Дефицит фолатов в пролиферирующих клетках ведет к разъединению нуклеотидов ДНК, способствует повышению частоты хромосомных аббераций, нарушению конформации ДНК и расхождению хромосом – отсюда и более высокий риск рождения детей с синдромом Дауна.

Таблица 3.

**Патологические эффекты дефицита фолатов у женщин**

- У женщин с дефицитом фолатов, особенно в сочетании с мутациями ферментов, участвующих в обмене гомоцистеина, чаще отмечается рождение детей с синдромом Дауна
- Гипергомоцистеинемия развивается уже при незначительном дефиците фолатов
- Сочетание гипергомоцистеинемии и дефицита фолатов – мощный фактор риска развития ДНТ, а также сосудистых осложнений



Рисунок 1. Метаболизм гомоцистеина

Следует отметить, что обмен фолатов (в частности, дефицит фолатов) играет чрезвычайно важную роль в патогенезе широкого круга патологических состояний и заболеваний, включая анемию (макроцитарную и мегалобластную), злокачественные новообразования, развитие врожденных пороков и хромосомных аббераций, выкидышей (рис. 2, 3, 4).

Многие патологические эффекты дефицита фолатов связаны с повышением в плазме уровня гомоцистеина. Было отмечено, что у женщин с дефицитом фолатов особенно в сочетании с мутациями ферментов, участвующих в обмене гомоцистеина, чаще отмечается рождение детей с ДНТ и синдромом Дауна (табл. 3).

В то же время Rosenguest и др. показали, что фолиевая кислота была эффективна при профилактике ДНТ только при условии снижения уровня гомоцистеина.

Умеренная и выраженная гипергомоцистеинемия, как правило, свидетельствует о выраженном дефиците фолатов. Если роль фолатов в развитии ДНТ известна уже более 40 лет, то роль витаминов В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub> была установлена позже: внутриклеточный витамин В<sub>12</sub> действует как фактор реметилирования гомоцистеина в метионин при участии фермента метионин-синтетазы. Дефицит витамина В<sub>12</sub>, таким образом, может стать причиной гипергомоцистеинемии, хотя в крови концентрация фолатов может быть нормальной или даже повышенной: такой феномен известен как «ловушка метил-фолатов».

Следует подчеркнуть, что сочетание гипергомоцистеинемии и дефицита фолатов (витамины группы В, особенно витамин В<sub>6</sub>) – мощный фактор риска развития не только ДНТ, но и сосудистых осложнений (венозных и артериальных тромбозов, гестоза, ПОНРП, фетоплацентарной недостаточности и СЗРП, АГП, ранних и поздних выкидышей).

Витамин В<sub>6</sub> в форме пиридоксоль-5- фосфата (ПЛФ) участвует в транс-сульфации гомоцистеина в цистеин с помощью фермента цистатионин-β- синтетазы. Вообще, относительно регуляции концентрации гомоцистеина следует заметить, что как уже указывалось, метаболизм гомоцистеина неразрывно связан с метиониновым циклом (рис. 1).

Синтез гомоцистеина, цитотоксичной аминокислоты, в больших концентрациях является результатом образования лабильных метильных групп. Несмотря на то, что во всех клетках происходит образование гомоцистеина как продукт метионинового цикла, различие заключается в наличии путей его утилизации. Большинство клеток и тканей способны реметилировать гомоцистеин (при участии фолатов, витамина В<sub>12</sub>), и лишь некоторые клетки способны осуществлять процессы транссульфации. Эти, по-видимому, можно объяснить высокую эффективность фолиевой кислоты и витаминов группы В в снижении уровня гомоцистеина в плазме крови.

Обменные процессы с участием гомоцистеина протекают в мозге менее активно, чем в других тканях. В нервной ткани особенно тесно переплетены метаболизм фолатов и гомоцистеина. Концентрация 5' метилтетрагидрофолата в цереброспинальной жидкости в пять раз ниже, чем в крови, таким образом, мозг особенно чувствителен к нехватке фолатов. Реметилирование гомоцистеина в метионин и формирование Адо-



Рисунок 2. Обмен фолатов (I)



Рисунок 3. Обмен фолатов (II)

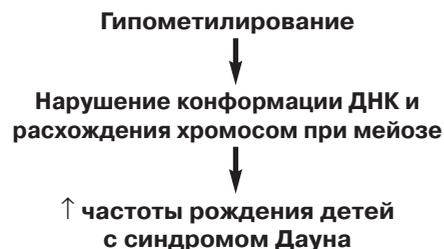


Рисунок 4. Обмен фолатов (III)

Мет обеспечивает метильными группами все жизненно важные процессы, происходящие в нервной системе.

Для протекания реакций с участием метионин синтазы мозгу также необходим кобаламин. Это объясняется тем, что метионин синтаза является в нервной системе единственным ферментом, способным реметилировать гомоцистеин в метионин. В случае инактивации метионин синтазы, концентрация S-аденозилгомоцистеина в мозге возрастает в несколько раз.

Реакции транссульфации в мозге не приводят к удалению гомоцистеина, так как сама транссульфация является неполной. Активность CBS в мозге составляет лишь 20% от таковой, например, в печени, а активность цистатионазы и того ниже, если не равна нулю. В эксперименте было показано, что клетки астроглии не способны перевести метионин или гомоцистеин в цистеин. При этом в мозге отмечается повышенное, по сравнению с другими тканями, содержание цистатионина.

Нервная ткань использует следующие механизмы для поддержания концентрации гомоцистеина на должном уровне:

- 1) реметилирование с участием метионин синтазы при нормальном содержании кобаламина и фолатов;
- 2) переход гомоцистеина в цистатионин под действием CBS. Цистатионин является менее токсичным для мозга продуктом;
- 3) экспорт гомоцистеина в кровь.

В нервной системе, как и в других органах, нарушение обмена гомоцистеина является результатом генетических нарушений,

приема различных лекарственных препаратов и других приобретенных факторов.

Гомоцистеин оказывает на нервную систему как прямое, так и опосредованное действие. Известно, что гомоцистеин, цистеин и другие серо-содержащие вещества выступают в роли агонистов N-метилD-аспартат (NMDA) подтипа глутамат рецепторов. Через влияние на эти рецепторы нервных клеток гомоцистеин, выступая в роли нейротрансмиттера, оказывает нейротоксическое воздействие. Lipton et al. Показал [308], что гомоцистеин, являясь агонистом глутаматных рецепторов, является еще и частичным агонистом рецепторов глицина. Однако при нормальных концентрациях гомоцистеина, его влияние на эти рецепторы, а следовательно, и токсический эффект не проявляются. При таких состояниях как инсульт и травма мозга, когда концентрация глицина возрастает, даже незначительные концентрации гомоцистеина начинают оказывать выраженное нейротоксическое воздействие. Токсичным для нервной ткани является и действие свободных радикалов, формирующихся при повышении концентрации гомоцистеина (табл. 4, рис. 5).

Среди всех известных генетических причин гипергомоцистеинемии наиболее частой является MTHFRC677T – аутомно-рецисивная мутация, приводящая в умеренной гипергомоцистеинемии. Мутация встречается как среди больных, так и здоровых лиц и, следовательно является полиморфной. На данный момент известны и другие полиморфизмы. Еще одним распространенным полиморфизмом фермента с аналогичной частотой является 1298 A/C с заменой глутаминового кодона на аланиновый. При данной мутации не отмечается развития термолабильности фермента, уровень гомоцистеина в крови не повышается, так как активность фермента составляет 68%. Однако, при сочетании этой мутации с мутацией C677T концентрация гомоцистеина в крови повышается.

MTHFR катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат при участии фолиевой кислоты как кофактора. При дефиците MTHFR происходит нарушение реметилирования гомоцистеина в метионин, что приводит к повышению в крови гомоцистеина, снижению содержания метионина без повышения цистатионина. Было показано, что при наличии данной мутации в крови и в эритроцитах достоверно снижается концентрация Концентрация 5-метилтетрагидрофолата снижается, при этом возрастает концентрация 5,10-метилтетрагидрофолата, который при дефи-

Таблица 4.

**Причины гипергомоцистеинемии**

- Приобретенные дефекты
  - Нарушения питания:
    - Дефицит кобаламина
    - Дефицит фолиевой кислоты
  - Дефицит пиридоксина
  - Метаболические нарушения:
    - Хроническое заболевание почек
    - Гипотиреоз
  - Нарушение синтеза ДНК под действием лекарственных препаратов

ците MTHFR в крови превращается в формилтетрагидрофолат.

Частота гомозиготной формы мутации C677T варьирует от 0–1,4% у африканцев и американцев до 15% у европейцев, жителей среднего востока и японцев.

При гомозиготном дефиците MTHFR, кодируемой геном, локализованным в 1p.36.3 хромосоме, отмечается преждевременное поражение сосудистой стенки, развитие тромбозов и различные поражения нервной системы. Нередки случаи смерти детей раннего возраста в связи с неврологическими осложнениями. Гомозиготная форма дефицита MTHFR ассоциируется с трехкратным увеличением риска преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний.

У больных с гомозиготной формой мутации MTHFR концентрация гомоцистеина в плазме значительно повышена лишь в случае сочетанного дефицита фолатов. При нормализации концентрации фолатов в плазме, концентрация гомоцистеина соответствует таковой при гетерозиготной форме и у здоровых лиц.

Частота мутации MTHFRC677T в России составляет 10–20%. Было показано, что при наличии мутации MTHFRC677T у плода повышается частота развития не только ДНП, но и таких уродств, «как заячья губа», «волчья пасть», пороки сердца.

Повышение концентрации гомоцистеина само по себе может приводить к поражению нервной ткани. Помимо этого важным механизмом развития неврологических нарушений является снижение синтеза метионина и S-аденозилметионина. S-аденозилметионин участвует в более чем 100 реакций метилирования липидов, ДНК и белков. Отмечено развитие таких патологических изменений как расширение желудочков мозга, микрогирия, периваскулярные изменения, демиелинизация и макрофагальная инфильтрация, глиоз и астроцитоз. Возмож-

Генетические факторы – дефицит CBS, MTHFR

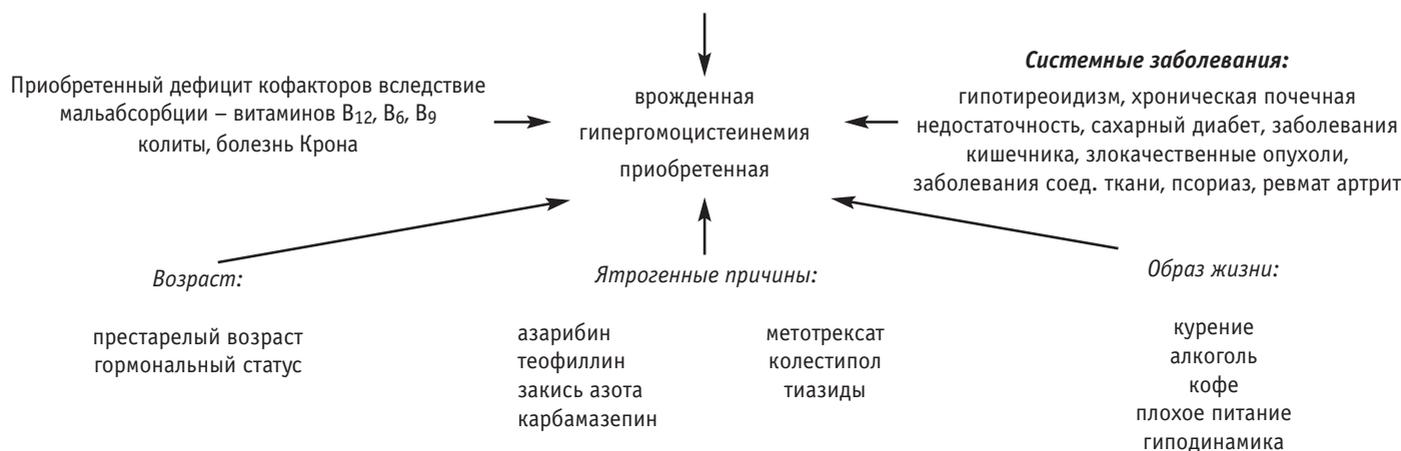


Рисунок 5. Предрасполагающие факторы развития гипергомоцистеинемии

но также развитие шизофрении, окклюзии вен сетчатки, варикозного расширения вен, диабетической ретинопатии и различных акушерских осложнений.

Гипергомоцистеинемия при гомозиготной форме мутации MTHFR может явиться причиной таких осложнений беременности, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром потери плода и преэклампсия. Риск развития этих осложнений увеличивается при сочетании с другими формами тромбофилии (мутация протромбина, фактора V Лейден и др.).

В последние годы заметна тенденция к генетической селекции в отношении генотипа MTHFR. Исследования показали, что частота гомозиготного генотипа среди популяции подростков Испании значительно возросла. Это связано с активным использованием фолатов во время беременности в течение последних двух десятилетий, что значительно снизило частоту выкидышей при наличии мутации у плода *in utero*. Наиболее подвержены развитию дефицита фолатов дети, женщины во время беременности и пожилые люди. Однако в развитых странах в связи с профилактическим приемом фолиевой кислоты различий между возрастными группами не отмечается.

Фолатный статус у темнокожих и латиноамериканцев значительно ниже, чем у европейцев. Этнические различия более выражены среди женщин, чем среди мужчин. Отмечено, что, несмотря на риск развития дефицита фолатов во время беременности, в целом, концентрация фолатов в крови у женщин выше, чем у мужчин.

Концентрация гомоцистеина в крови беременной на 50–60% ниже, чем вне беременности. Возможными причинами снижения концентрации гомоцистеина является

гемодилюция, повышение синтеза стероидов, а также потребление метионина и гомоцистеина растущим плодом (рис. 6).

Steegeers-Theunissen et al. изучали обмен метионина в экстраэмбриональной и амниотической жидкости. Концентрация общего гомоцистеина в эмбриональной жидкости была значительно ниже, чем в плазме крови матери. Напротив, концентрация метионина была в четыре раза выше в экстраэмбриональной целомической жидкости, и в два раза выше в амниотической жидкости по сравнению с плазмой крови матери.

Беременность характеризуется изменением гормонального профиля, повышением объема циркулирующей крови (ОЦК), сердечного выброса, периферической вазодилатацией, изменением функции почек и увеличением массы тела.

Ряд исследований показали, что в крови женщин, использующих оральные контрацептивы, повышена концентрация витамина А и снижены концентрации витамина B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. Оральные контрацептивы (ОК), содержащие менее 50 мкг эстрогенов (а все современные препараты содержат не более 35 мкг эстрогенов), нарушают кинетику фолатов. Таким образом, риск развития ДНТ и других осложнений беременности, связанных с дефицитом фолатов, витаминов группы В и гипергомоцистеинемией выше у пациенток, которые забеременели сразу после прекращения длительного приема ОК, особенно при наличии генетических мутаций (MTHFR C677T, MTS и пр.) и в отсутствие дополнительного приема фолиевой кислоты и витаминов группы В. Если исследований посвященных роли дефектов фолатов и гипергомоцистеинемии в генезе развития ДНП на сегодняшний день проведено относительно немного, то исследования посвященные

роли витамина B<sub>12</sub> и дефектам реметилирования с участием кобаламина стали проводиться последние 5–10 лет. Низкий уровень витамина B<sub>12</sub> встречается не так часто, как дефицит фолатов, поскольку поступающий с пищей и абсорбируемый в кишечнике витамин B<sub>12</sub> (в среднем около 4 мкг) с запасом покрывает суточную потребность в организме (1 мкг), а депо витамина B<sub>12</sub> в организме (2000–5000 мкг) достаточно для обеспечения потребностей организма даже в условиях недостаточного потребления витамина B<sub>12</sub> с пищей в течение определенного времени (по некоторым данным этот запас в отсутствии абсорбции в кишечнике полностью расходуется за 4 года). Однако, если имеет место скрытый дефицит витамина B<sub>12</sub>, как правило вследствие проблем с абсорбцией в кишечнике (мальабсорбция, гельминтозы и пр.) риск развития ДНТ у плода многократно повышается (таб. 5).

Для дефицита витамина B<sub>12</sub> так же характерна мегалобластная анемия, которая подвергается обратному развитию при назначении витамина B<sub>12</sub> в суточной дозе 1 мкг. Следует учитывать, что назначение фолатов в такой ситуации может маскировать дефицит B<sub>12</sub>, поскольку исчезают признаки мегалобластной анемии. В то же время изолированный дефицит витамина B<sub>12</sub> может стать причиной не только развития ДНТ, но и выраженных неврологических нарушений вследствие демиелинизации в центральной и периферической нервной системе.

Исследование Paskal M и др., изучавших концентрации витамина B<sub>12</sub> в плазме крови матерей родивших детей со spina bifida продемонстрировали, что снижение концентрации витамина B<sub>12</sub> в материнской сыворотке крови менее 185 пмоль/л связана с 3,5-кратным увеличением риска рождения ре-

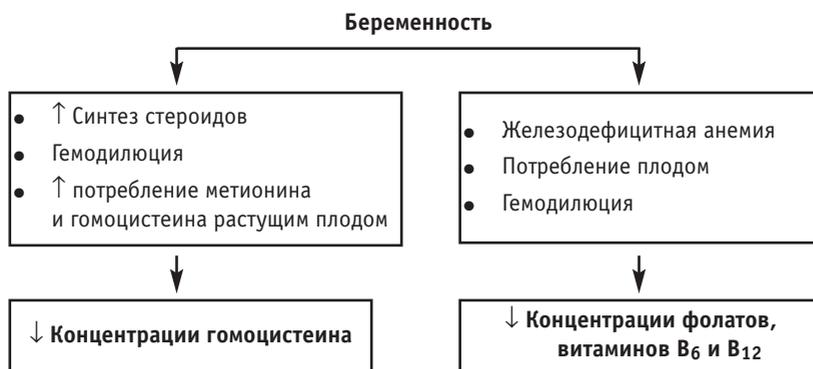


Рисунок 6. Концентрация гомоцистеина и фолатов во время беременности

бенка со *spina bifida*. Средние концентрации витамина В<sub>12</sub> у матерей группы *spina bifida* были на 21% меньше по сравнению с контрольной группой, в то время как различий между концентрациями фолатов в сыворотке крови, и эритроцитах, витамина В<sub>6</sub> и гомоцистеина не наблюдалось. Эти данные подтверждают многофакторность происхождения ДНТ, и необходимость включения витамина В<sub>12</sub> наряду с фолатами в профилактику ДНТ плода.

Витаминпрофилактика фолатами и витаминами группы В, а также коррекция диеты значительно снижает частоту развития пороков нервной трубки у плода. При этом терапия, направленная на снижение концентрации гомоцистеина должна быть начата еще до зачатия, так как смыкание нервной трубки приходится на 21, 27 день после зачатия, когда женщина еще может не знать о наступившей беременности. Другие органы плода, такие, как сердце, закладываются позже, однако, при некоррелированной гипергомоцистеинемии, могут развиваться пороки их развития. Среди прочих пороков плода при гипергомоцистеинемии наиболее часто встречаются «заячья губа» и «волчья пасть», пороки сердца, мочевыводящего тракта и конечностей.

Таблица 5.

### 1. Алиментарные факторы

Вегетарианство

Дети, рожденные и питающиеся молоком матерей с дефицитом кобаламина

### 2. Мальабсорбция

- Нарушение абсорбции, опосредованной внутренним фактором

Пернициозная анемия (отсутствие секреции внутреннего фактора)

Пернициозная анемия Аддисона

Наследственная пернициозная анемия

Инфекционные заболевания

Особую группу риска по дефициту фолатов и витаминам группы В составляют пациентки, длительное время получавшие гормональную контрацепцию, а так же курящие, злоупотребляющие кофе – более 5 чашек и безусловно, пациентки с генетическими факторами – мутацией МТНFR, CBS, транскобаламина, мальабсорбцией, несбалансированным питанием, диагностированной гипергомоцистеинемией и ДНТ плода в анамнезе (таб.6).

Следует учитывать также, что до 80 % женщин в возрасте от 18 до 40 лет имеют субоптимальные концентрации фолатов в крови.

Профилактика ДНТ приобрела масштабы Национальных программ здоровья во многих развитых странах. Некоторые страны, такие как США и Канада, ввели в действие программу по обогащению зерновых фолатами, прежде всего для снижения риска рождения детей с патологией нервной трубки. На фоне этого количество новорожденных с дефектами нервной трубки уменьшилось на 19% (Honein et al. 2001). Ряд стран предпочитают обогащению продуктов программы, направленные на увеличение использования фолатсодержащих препаратов женщинами детородного возраста.

### Причины развития дефицита кобаламина

Бактериальная контаминация тонкой кишки  
Гельминтозы (*Diphyllobotrium latum*)

Нарушение захвата кобаламина внутренним фактором

Приобретенные заболевания тонкой кишки (спру)

Операции на тонкой кишке (резекция)

Наследственные нарушения абсорбции кобаламина (дефект рецепторов)

Нарушения захвата энтероцитом

Влияние лекарств (например, колхицина)

Синдром Золингер-Эллисона

- Нарушение выделения кобаламина из пищи

Добавление витамина В<sub>12</sub> в 1981 году и фолиевой кислоты в 1987 году к крупам, которые употреблялись на завтрак (фортификация зерновых), что является важной составной ирландской диеты (образа питания), стало причиной снижения частоты рождения детей с ДНТ в Дублине с 4,7 до 1,3 на 1000 новорожденных.

В то же время более 75% случаев ДНТ, по данным многоцентрового исследования, проведенного в 33 клинических центрах Англии (обследовано 1817 женщин), можно предотвратить с помощью назначения фолиевой кислоты.

Актуальными вопросами оптимальной профилактики ДНТ плода являются длительность и дозы применения фолиевой кислоты. Согласно рекомендациям различных международных организаций (включая Food and Drug Administration США, March of Dimes CDC-Alanta – Spina Bifida Assotiation Public Health Service, National Academy of Science Dpto. Salud, Reino Unido Junta de Sanidad y Consumo de Espana (2001)) женщины с неотягощенным по ДНТ анамнезом должны получать 400 мкг фолиевой кислоты в сочетании с 2 мкг витамина В<sub>12</sub> как минимум за 1 месяц до зачатия и на протяжении не менее I триместра беременности.

Учитывая последние данные о роли витамина В<sub>12</sub>, важно, чтобы помимо фолиевой кислоты препараты включали витамин В<sub>12</sub>.

На сегодняшний день к таким препаратам относится Мульти-табс Перинатал («Ферросан» А/С, Дания), современный витаминно-минеральный комплекс (табл. 7), стандартно рекомендуемый для профилактики и лечения гипо- и авитаминозов у женщин в период беременности и грудного вскармливания.

Мульти-табс Перинатал («Ферросан» А/С, Дания), содержащий в 1 таблетке рекомендуемую суточную дозу как фолатов, так

Мальабсорбция кобаламина пищи

Атрофический гастрит

Операции на желудке

Нарушения секреции соляной кислоты

### 3. Нарушения обмена и транспорта кобаламина

Приобретенные

Влияние оксида азота

Наследственные

Дефицит транскобаламина II

Мутации cbl

Таблица 6.

**Причины дефицита фолатов**

- Генетические (мутации MTHFR677C/T 1068T/C, 1178+31T/C, 1298A/C, 1317T/C)
- Гормональные контрацептивы
- Алкоголь
- Злоупотребление крепким чаем, кофе, курение
- У 80% женщин в возрасте от 16 до 40 лет содержание фолиевой кислоты – на субоптимальном уровне
- Генетически обусловленная гипергомоцистеинемия среди изолированных причин ДНТ составляет 12–27,4%

и витаминов В12 подходит и для эффективной профилактики ДНТ плода (табл. 8).

Терапия может предполагать более высокие дозы фолиевой кислоты (от 4 до 6 мг в сутки), а также витамина В12, витамина В6 (при дефиците пиридоксальфосфата). Поскольку В12 - дефицит чаще обусловлен малабсорбцией, то в этих случаях рекомендуется парентеральное введение витамина В12 в течение 1-й недели, в последующем с переходом на пероральный режим приема витаминов группы В (содержащих не менее 1 мг В12) с сохранением ежемесячно недельного курса парентерального введения витамина В12.

Безусловно, у пациенток с ДНТ плода в анамнезе, тяжелыми гестозами, выкидышами в анамнезе, необходимо дополнительное обследование, в частности, определение концентрации гомоцистеина, в ряде случаев определение генетических мутаций, MTHFR, MS, транскобаламина и пр.

Таким образом, профилактические дозы фолиевой кислоты и витамина В12, содержащиеся наряду с другими компонентами в препарате Мульти-табс Перинатал, показаны каждой пациентке планирующей беременность. Более высокие дозы должны подбираться индивидуально, а эффект должен контролироваться по уровню гомоцистеина (должен снижаться до нормативных значений) и метилмалоновой кислоты, которая отражает динамику повышения концентрации витамина В12. Дефицит фолатов и гипергомоцистеинемия – патологические состояния, своевременная диагностика которых в подавляющем большинстве случаев позволяет назначить простое, безопасное и эффективное лечение, в несколько раз снижающее риск осложнений у матери и ребенка.

**Литература**

1. 1.Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоя-

Таблица 7.

**Состав витаминно-минерального комплекса Мульти-табс Перинатал**

Витамины	Минералы
Витамин А	Кальций 160 мг
Витамин D	Магний 75 мг
Витамин E (D-α-токоферол)	Железо 14 мг
Витамин В1 (тиамина гидрохлорид)	Цинк 15 мг
Витамин В2	Медь 2 мг
Витамин В6 (пиридоксина гидрохлорид)	Марганец 2,5 мг
Витамин В12	Хром 50 мкг
Никотинамид	Селен 50 мкг
Пантотеновая кислота	Иод 150 мкг
Фолиевая кислота	
Витамин С	

Таблица 8.

**Мульти-табс Перинатал в профилактике ДНТ**

- Мульти-табс Перинатал – препарат для эффективной профилактики ДНТ у планирующих беременность и беременных женщин
- Достоверно снижает риск развития ДНТ на 50–70%
- Содержит 200 мкг ФК и 2 мкг витамина В12
- Должен применяться за 3 месяца до зачатия и на протяжении всей беременности, а также послеродового периода

тельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов.//Патология кровообращения кардиохирургия,2002,—№1.

2. Баркаган З.С., Буевич Е.И.Тимошенко Е.А. Тромбофилия, характеризующаяся резистентностью к антикоагулянтам прямого действия.//Терапевт, арх., 1995.—№7.—с.50–52.

3. Бицадзе В.О. Патогенетическое обоснование применения низкомолекулярных гепаринов у беременных с заболеваниями сердца и тромбофилией.//дисс... канд.мед.наук.— М.,1999.—26с.

4. Макаров В.А. Разработка новых методов диагностики и лечения нарушений гемостаза.//Проблемы физиологии и патологии гемостаза. Под редакцией А.И.Воробьева, З.С.Баркагана, Барнаул, 2000.—с35–38.

5. Макария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурдова С.М., Бицадзе В.О. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности.// М.Триада-Х, 2005.

6. Макария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В. «Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике». М., Триада-Х, 2002. — 496с.

7. Макария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. «Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве».

8. Макария А.Д., Бицадзе В.О. «Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике». М., Триада-Х, 2003. — 904с.

9. Мхеидзе Н.Э. Клиническое значение выявления генетической и приобретенной тромбофилии у беременных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты в анамнезе. Дис. ... канд.мед.наук.— М.2006.— 129с.

10. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и

тромбоз.//Тромбоз, гемостаз и реология., 2000,—№4(4).

11. Arulkumaran S. Clinical obstetrics and gynaecology. Inherited thrombophilias. // Elsevier Company. — 2003. — 528р.

12. Bick R.L. Disorders of thrombosis and hemostasis. Clinical and laboratory practice. // 3rd edition by Lippincott Williams & Wilkins. — 2002. — 446р.

13. Howard JA CARP. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment. // Informa UK Ltd. — 2007. — 290р.

14. Kujovich J.L. Thrombophilia and pregnancy complications. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2004. — 191, 412–24.

15. Queenan John T. High-risk pregnancy. 2007. — 396 р.

16. Raffaell De Caterina and peter Libby. Endothelial dysfunctions and vascular diseases. // Blackwell Publishing. — 2007. — 416р.

17. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin-B12) and folate deficiency.// FASEB.J. 1994\$7: 1344–1353.

18. Anderson A, Hultberg B, Brattstrom, Isaksson A. Decreased serum homocysteine in pregnancy.// Eur J Clin Biochem 1992;30:377–79.

19. Basu TK, Mann S. Vitamin-6 normalizes the altered sulfur amino acid status of rats fed diets containing pharmacological levels of niacin without reducing niacins hypolipidemic effects.//151–61.

20. Goyette P, Frosst P, Rosenblat DS, Rozen R. Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, and description of 5 novel mutations in MTHFR.//Am J Hum Genet 1995;56:1052–1059.