

Возможности терапевтического лекарственного мониторинга при назначении фолиевой кислоты для профилактики дефектов нервной трубки

Зайцева О.Е.

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Резюме. О доказанной возможности профилировать возникновение дефектов нервной трубки (ДНТ) плода приёмом фолиевой кислоты в околоконцептуальный период известно около 30 лет. Эффекта от назначения фолиевой кислоты для профилактики ДНТ можно ожидать только тогда, когда возможным условием для этих врождённых пороков развития явился фолатный дефицит. Для его диагностики Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) определены биомаркеры — концентрация фолата в эритроцитах, концентрации фолата и гомоцистеина в сыворотке/плазме крови, которые можно использовать для терапевтического лекарственного мониторинга при назначении фолиевой кислоты. Несмотря на то, что во время беременности фолиевую кислоту следует применять только в случае явной необходимости, в настоящее время этот «женский витамин» «вслепую» тотально назначается беременным или используется ими для самолечения, нередко в комбинации монопрепарата фолиевой кислоты с поливитаминными добавками, также содержащими фолиевую кислоту, что в итоге суммируется в дозы, превышающие верхний допустимый уровень потребления для человека. Избыточное потребление фолиевой кислоты беременными женщинами, наряду с сокращением случаев ДНТ и ростом концентрации фолата в крови, повышает риски эпигенетических эффектов этого витамина для потомства. Цель практических рекомендаций — повышение информированности врачей о наиболее распространённых причинах дефицита фолата, возможности рутинного использования биомаркеров фолатного статуса в качестве терапевтического лекарственного мониторинга при использовании фолиевой кислоты для профилактики ДНТ, в соответствии с данными медицины, основанной на доказательствах, и руководящими принципами ВОЗ (2015).

Ключевые слова: дефицит фолата, беременность, дефекты нервной трубки, фолиевая кислота, биомаркеры фолатного статуса

Possibilities of therapeutic drug monitoring during folic acid supplementation for prevention of neural tube defects

Zaytseva O.E.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Abstract. Periconceptional folic acid (FA) supplementation for prevention of neural tube defects (NTD) used around 30 years. The effect of FA using for prevention of NTD expected only in case of folate deficiency. The World Health Organization (WHO) identified biomarkers of folate status. The concentrations of serum and red blood cells folate, plasma concentration of homocysteine have potential for therapeutic drug monitoring during FA supplementation. FA should be intake only if it needed clearly in pregnancy. Pregnant women often exceed the tolerable upper intake level of FA. Maternal excessive intake of FA during pregnancy increases risks of epigenetics effects for offspring. The aim of the practical recommendations is to increase awareness among physicians about the most common causes of folate deficiency, the possibility of routine use of biomarkers of folate status, as therapeutic drug monitoring during FA supplementation for prevention of NTD, in accordance with the data of evidence based medicine and WHO guidelines (2015).

Keywords: folate deficiency, pregnancy, neural tube defects, folic acid, biomarkers of folate status

Автор, ответственный за переписку:

Зайцева Ольга Евгеньевна — к.м.н., доцент курса клинической фармакологии кафедры фармакологии №1 Башкирского государственного медицинского университета; Адрес: 450001, г. Уфа, ул. Бабушкина, д. 19, кв. 89; тел. +7 (927) 333-99-69; e-mail: olamz@mail.ru

Введение

Несмотря на то что о возможности профилировать возникновение дефектов нервной трубки (ДНТ) плода приёмом фолиевой кислоты в околоконцептуальный период известно около 30 лет, в типовой клинико-фармакологической статье этого лекарственного средства данного показания нет [1-6]. Показаниями к применению фолиевой кислоты являются профилактика и лечение состояний, которые обусловлены или сопровождаются дефицитом фолиевой кислоты: лечение анемий, развивающихся на фоне дефицита фолиевой кислоты: макроцитарной гиперхромной анемии, анемии и лейкопении, вызванных лекарственными средствами и ионизирующей радиацией; анемий, связанных с болезнями тонкой кишки, спру и синдромом мальабсорбции [7]. Таким образом, эффект от назначения фолиевой кислоты для профилактики ДНТ плода можно ожидать только при условии возникновения этих врождённых пороков развития (ВПР) на фоне дефицита фолата у будущей матери. Для его диагностики Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) определены биомаркеры — концентрация фолата в эритроцитах, концентрации фолата и гомоцистеина в сыворотке/плазме крови, которые можно использовать для терапевтического лекарственного мониторинга при назначении фолиевой кислоты [5, 8].

Врачи, курирующие состояние женщины на этапах планирования беременности и первых месяцах гестации, не всегда дифференцированно подходят к назначению фолиевой кислоты в каждом конкретном клиническом случае. Некоторые из них не имеют чёткого представления о своевременности назначения фолиевой кислоты, оптимальной продолжительности её приёма, адекватной дозе для первичной и вторичной профилактики ДНТ плода в зависимости от имеющихся в анамнезе у беременной заболеваний внутренних органов, принимаемых лекарственных препаратов и их взаимодействий, полиморфизмов генов фолатного цикла. Врачебные назначения в основном сфокусированы на восполнении «заведомо существующего» у женщины дефицита фолата без предварительного поиска его причин и оценки фолатного статуса. В настоящее время этот «женский витамин» «вслепую» тотально назначается беременным или используется ими для самолечения, нередко в комбинации монопрепарата фолиевой кислоты с поливитаминовыми добавками, также содержащими фолиевую кислоту, что в итоге суммируется в дозы, превышающие верхний допустимый уровень потребления для человека.

Материнское воздействие диетическими факторами, включая фолиевую кислоту, во время беременности может влиять на эмбриональное разви-

тие и тем самым модулировать фенотип потомства через эпигенетическое программирование [3, 4, 9, 10-12]. В связи с этим, медицинская общественность во всем мире обеспокоена отдалёнными последствиями для потомства, обусловленными избыточным потреблением синтетической фолиевой кислоты беременными [3, 4].

Цель практических рекомендаций — повышение информированности врачей о наиболее распространённых причинах дефицита фолата, возможности рутинного использования биомаркеров фолатного статуса в качестве терапевтического лекарственного мониторинга при использовании фолиевой кислоты для профилактики ДНТ, в соответствии с данными медицины, основанной на доказательствах, и руководящими принципами ВОЗ (2015).

Терминология

Фолат — является общим термином для обозначения водорастворимого витамина группы В (В₉, В₁₂), важнейшего микронутриента для жизнедеятельности человека. Фолат включает в себя 2 формы: встречающуюся в природе, в натуральных пищевых продуктах, форму витамина — натуральный пищевой фолат (pteroylpolyglutamates), а также искусственное вещество, его синтетическую форму — фолиевую кислоту (pteroylmonoglutamic acid), которая редко естественным образом содержится в пищевых продуктах, но она используется в пищевых добавках для саплементации (в составе моно- и поливитаминовых лекарственных препаратов, БАДов) и для программ пищевой фортификации (в витаминизированных=обогащённых=фортификационных) продуктах питания [13]. Фолиевая кислота — наиболее окисленная и стабильная форма фолата.

Этиология дефицита фолата

Фолат крайне важен для нормального роста и деления клеток. Он в качестве кофермента участвует в метаболизме пуриновых и пиримидиновых оснований, amino- и нуклеиновых кислот, имеет решающее значение для синтеза, репарации и метилирования ДНК [1, 3, 14, 15]. Растущее количество данных свидетельствует о потенциальной двойной модуляторной роли фолата для здоровья и болезни, где как неадекватное, так и избыточное потребление фолата ассоциируется с нежелательными последствиями [16]. При дефиците этого микронутриента происходит торможение роста и деления клеток, особенно в быстро пролиферирующих тканях: костный мозг, эпителий кишечника и др. [2, 17]. Дефицит фолата, как правило, возникает из-за недостаточного потребления или достаточного потребления в соче-

тании с: нарушением всасывания потребленного фолата из-за инфекции, болезни, или воспаления (например, в виду сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта); изменением скорости его метаболизма из-за полиморфизма генов фолатного цикла, лекарственных взаимодействий; ускоренной экскрецией фолата, а также при увеличении в нём потребности, и особенно часто, при сочетании этих условий (табл. 1) [2, 18-25].

Основной причиной дефицита фолата является недостаточное потребление продуктов с повышенным содержанием этого важнейшего микронутриента. Для стран с низким экономическим уровнем развития к этому состоянию в основном приводит недоедание. По этой причине дефициты микронутриентов часто называют «скрытым голодом» [2]. Дефицит отдельного микронутриента редко встречается в одиночку, часто он сосуществует в комбинации с дефицитом других микронутриентов, что

создает определённые трудности в их диагностике [2, 26]. Например, сосуществование дефицитов железа и витамина В₁₂ может помешать диагностике дефицита фолата [13]. В развитых странах дефицит фолата существует у лиц, живущих за чертой бедности, и у людей, по разным причинам ограничивающих свой рацион — соблюдающих различные разгрузочные диеты, страдающих никотиновой и/или алкогольной зависимостями [26]. Например, дефицит фолата, ассоциированный с хроническим алкоголизмом, обусловлен скудным диетическим питанием, кишечной мальабсорбцией, нарушенным поглощением печени со сниженным запасом эндогенного фолата и повышенной почечной экскрецией [18].

Примером возросшей потребности организма в фолате, приводящих к относительной фолатной недостаточности, является беременность. Дефицит фолата у беременных может развиваться даже при

Таблица 1

Условия, способствующие возникновению дефицита фолата

Состояния человека, способствующие возникновению дефицита фолата	Приём лекарственных средств
<p>Недостаточное потребление продуктов, с богатым содержанием фолата</p> <p>Беременность и кормление грудью</p> <p>Частые беременности</p> <p>Многплодная беременность</p> <p>Кормление грудью более, чем одного ребенка</p> <p>Подростковый возраст</p> <p>Хроническое потребление алкоголя</p> <p>Табакокурение</p> <p>Избыточное потребление кофеин-содержащих напитков (кофе, чай и т.п.)</p> <p>Макроцитарная анемия</p> <p>Болезни печени</p> <p>Пациенты, находящиеся на лечении программным гемодиализом</p> <p>Ожирение</p> <p>Сахарный диабет 1-го и 2-го типов</p> <p>Синдром мальабсорбции на фоне заболеваний кишечника (обширные воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), тропическая спру, целиакия, генетически детерминированное хроническое воспалительное состояние кишечника с участием глютен-чувствительной энтеропатии)</p> <p>Принадлежность к этническим группам высокого риска (например, сикхи, кельты, северные китайцы)</p> <p>Наличие полиморфизмов генов фолатного цикла, особенно <i>MTHFR 677 CT</i></p> <p>Злокачественные новообразования (лейкоз, лимфома, колоректальный рак, рак предстательной и молочной желез)</p>	<p>Очень больших терапевтических доз нестероидных противовоспалительных препаратов (например, 3 900 мг/сут): аспирин, ибупрофен и ацетаминофен;</p> <p>Противосудорожных лекарственных средств: дифенилгидантоина, фенобарбитала, фенитоина, примидона, карбамазепина, вальпроата, этосуксимида;</p> <p>Метотрексата;</p> <p>Аминоптерина и других птериновых производных;</p> <p>Пириметамин;</p> <p>Триамтерен;</p> <p>Триметоприм;</p> <p>Сульфасалазин;</p> <p>Пеметрексед;</p> <p>Нитрофурантоин;</p> <p>Хлорамфеникол;</p> <p>Полимиксинов;</p> <p>Тетрациклинов;</p> <p>Оральных контрацептивов</p>

нормальном поступлении с пищей витамина — вследствие интенсификации обменных процессов в организме матери, для поддержания спроса на быструю репликацию и рост клеток плода [26]. Предполагается, что во время беременности, концентрации материнского фолата падают на 50%, по сравнению с концентрациями до беременности [4]. По данным НИИ питания РАМН, у 77% беременных женщин в РФ имеется дефицит фолата [26]. В период беременности гиповитаминоз фолата может стать причиной развития макроцитарной анемии, преждевременной отслойки плаценты, преэклампсии, самопроизвольного аборта, гипотрофии и ДНТ плода [1, 3, 6, 8, 15, 17, 18, 27].

Дефекты нервной трубки и фолатный статус

Дефекты нервной трубки — группа ВПР центральной нервной системы (ЦНС) плода, вызванные неспособностью эмбриональной нервной трубки закрыться в сроки от 21 до 28 дней после зачатия [8, 28]. ДНТ в диапазоне от анэнцефалии, энцефалоцеле до расщелины позвоночника (*spina bifida*), значительно варьируют по степени тяжести и вызываемым эффектам [29]. Анэнцефалия неизменно ассоциируется с летальностью в виде мёртворождения, неонатальной смерти или иногда постнеонатальной смерти. С энцефалоцеле и расщелиной позвоночника могут быть связаны неонатальная или младенческая смертность, а также часто тяжёлые функциональные нарушения, например, паралич нижних конечностей, недержание мочи, судороги и частые инфекции ЦНС [29]. Даже после хирургического вмешательства (закрытия дефекта позвоночника и установки вентрикуло-перитонеальных шунтов), расщелина позвоночника связана с преждевременной смертностью и высокой степенью инвалидности [28].

Эпидемиологические исследования указывают на то, что большинство случаев ДНТ — это приобретенные или унаследованные ДНТ с мультифакториальным паттерном влияния во время беременности генетических факторов и факторов внешней среды [15]. При оценке ДНТ необходимо дифференцировать так называемые изолированные и множественно-синдромные случаи [30]. Изолированные ДНТ не связаны с другими врождёнными аномалиями, в то время как множественно-синдромные ДНТ имеют сочетание с одной или несколькими врождёнными аномалиями одновременно (например, ДНТ + заячья губа + полидактилия). Множественно-синдромные случаи ДНТ вызваны специфической этиологией: хромосомными aberrациями (например, трисомия 13), мутантными основными генами (например, синдром Meckel-Gruber с аутосомно рецессивным насле-

дованием) и тератогенами (например, вальпроат натрия). Стоит отметить, что множественно-синдромные ДНТ составляют около 10% всех случаев ДНТ, в основном, для ДНТ характерно изолированное проявление [30]. Наиболее единичные случаи ДНТ имеют многофакторное происхождение, т.е. полигенную предрасположенность при взаимодействии с внешними факторами окружающей среды, которые могут вызвать или предотвратить эту генетическую предрасположенность [30]. О наличии генетической предрасположенности следует предполагать при повторной ДНТ-ассоциированной беременности [2]. У женщин, имеющих близких родственников с ДНТ, риск возникновения этих пороков развития остаётся высоким и для их будущего потомства; при этом частота риска зависит и от частоты ДНТ в популяции [15]. Полигенная предрасположенность подтверждается риском рецидива, который в 10 раз выше в первой степени родства пациентов с ДНТ, чем первое появление ДНТ в данной популяции. С другой стороны, важность экологических факторов свидетельствует о социально-экономической зависимости ДНТ (распространённость ДНТ в высокообеспеченном классе населения значительно ниже, чем в малоимущем классе), имеются очевидные географические различия (от 0,21 на 1 000 родившихся живыми в Боготе (Колумбия) до 10,5 на 1 000 родившихся живыми в Северном Китае) [30—32]. Частота ДНТ различается также в зависимости от рас, уровня образованности населения, образа жизни, характера употребления психоактивных веществ (алкоголь, никотин, кофеин), лекарственных препаратов и их взаимодействий, индекса массы тела, наличия сопутствующих заболеваний (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и другие заболевания кишечника, сахарный диабет, макроцитарная анемия, болезни печени) у беременной женщины [15, 22, 31, 33, 34].

Хотя общепризнано, что дефицит фолата является основным фактором риска для возникновения ДНТ и добавление фолиевой кислоты к материнской диете до зачатия ведёт к снижению возникновения и рецидивов ДНТ до 70%, основной механизм остаётся неизвестным [3, 4, 28, 35]. Возражения против только одной модели материнского фолатного дефицита являются результаты некоторых исследований, сообщающих о нормальной концентрации фолата в крови у беременных с поражёнными ДНТ эмбрионами [3]. Поэтому ДНТ также классифицируются как фолат-чувствительные (около 70%) и фолат-резистентные (около 30%), при этом, добавки фолиевой кислоты могут предотвратить первые, и ещё пока немногочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что лекарственные препараты инозитола могут предупредить последние [8, 36, 37].

Биомаркеры фолатного статуса. Методы лабораторной оценки фолатного статуса впервые были разработаны в 1950-е годы [6]. Хотя фолат накапливается главным образом в печени, фолатный статус можно оценивать по концентрациям фолата в моче, сыворотке крови, плазме или эритроцитах с помощью различных методов, в том числе микробиологических, радиоизотопного метода конкурентного связывания и ферментных или хемилюминесцентных анализов. В руководящих принципах ВОЗ (2015 г.) микробиологический анализ отмечен как наиболее «надёжный выбор для получения сопоставимых результатов при оценке концентрации фолиевой кислоты в эритроцитах в разных странах (сильная рекомендация, среднее качество доказательств)» [8].

Считается, что концентрация фолата в сыворотке крови (краткосрочный индикатор) указывает на его недавнее поступление в организм, и одиночный замер не позволяет провести границу между временным сокращением поступающего с пищей фолата и состоянием хронического дефицита [38]. Однако повторные низкие значения содержания фолата в сыворотке на протяжении месяца свидетельствуют о низком фолатном статусе или истощении запасов фолата в организме [6]. Наоборот, концентрация фолата в эритроцитах (долгосрочный индикатор) реагирует на изменения в поступлении фолата в организм медленно, поскольку эритроциты, продолжительность жизни которых составляет 120 дней, накапливают фолат только в процессе эритропоэза [39]. Таким образом, концентрация фолата в эритроцитах является показателем долговременного фолатного статуса [6, 22, 23, 38]. Пороговые значения, указывающие на дефицит фолата, были установлены ВОЗ в 1968 г. на основе концентраций, при которых возрастает вероятность появления макрочитарной анемии, но в 2005 г. они были пересмотрены [6]. В настоящее время дефицит фолата, по данным ВОЗ, определяется по концентрации в сыворотке / плазме фолата <10 нмоль/л или концентрации фолата в эритроцитах <340 нмоль/л и основан на повышенных циркулирующих концентрациях гомоцистеина в качестве метаболического показателя дефицита [6]. Однако было показано, что фолат-чувствительные ДНТ могут возникать при концентрациях фолата в крови выше указанных цифр [8, 22].

Гомоцистеин — чувствительный, неспецифический функциональный биомаркер фолатного статуса. Повышенный уровень циркулирующего гомоцистеина в плазме является функциональным показателем дефицита фолата и является следствием неспособности фолата отдать метильную группу, необходимую для преобразования гомоцистеина в метионин [6]. Гомоцистеин об-

ладает выраженным токсическим, атерогенным и тромбофилическим действием, что обуславливает повышенный риск развития ряда патологических процессов: осложнений беременности (фетоплацентарной недостаточности, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, позднего гестоза); ДНТ; пренатальной смерти плода и др.

Причиной гипергомоцистеинемии у беременных могут быть полиморфизмы генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в метаболизме фолата, в особенности *MTHFR 677 C>T*, *MTR 2756 A>G*, *MTRR 66 A>G*. Из этих полиморфизмов наиболее доказанным фактором риска ДНТ является распространённый вариант *677C>T* в гене, кодирующем фермент метилтетрагидрофолатредуктазу (МТНФР), особенно ТТ генотип, поскольку Т-аллель кодирует фермент, который метаболизирует фолат со сниженной каталитической активностью и ассоциируется с наиболее низкими концентрациями фолата в крови [18, 22, 40].

Помимо дефицита фолиевой кислоты и генетических полиморфизмов к причинам нарушения фолатного цикла относят дефицит витаминов B_6 и B_{12} . Однако необходимы дополнительные клинические исследования для подтверждения положительного эффекта добавок витаминов B_6 и B_{12} на исходы беременности, в том числе и на снижение частоты возникновения ДНТ [41].

С помощью биомаркеров (сывороточный фолат, фолат в эритроцитах и концентрация гомоцистеина в плазме) интерпретируют стадии фолатной недостаточности: уменьшение концентрации фолата в плазме, с последующим увеличением концентрации гомоцистеина в плазме и снижением фолата в эритроцитах [18]. Для «оптимального» предотвращения ДНТ-ассоциированной беременности у женщин детородного возраста, ВОЗ определена концентрация фолата в эритроцитах ≥ 906 нмоль/л (сильная рекомендация, низкое качество доказательств), при которой существует риск менее 9 случаев ДНТ на 10 000 родившихся живыми [8, 42]. Пороговые значения концентрации фолата в эритроцитах ≥ 906 нмоль/л могут быть использованы в качестве индикатора фолатной недостаточности у женщин репродуктивного возраста (сильная рекомендация, низкое качество доказательств), но они не могут предсказать индивидуальный риск наступления ДНТ-ассоциированной беременности, и поэтому, имеют смысл только на уровне населения [8]. Самая низкая частота возникновения ДНТ при ответе на интервенцию фолиевой кислоты — это примерно 5–6 случаев ДНТ (в значительной степени фолат-резистентных) на 10 000 родов — предполагается при достижении концентрации фолата в эритроцитах $\approx 1\ 000$ — $1\ 300$ нмоль/л [18, 22, 34, 38, 43, 44].

Норма физиологической потребности в фолиевой кислоте и её верхний допустимый уровень потребления

Нормы физиологической потребности в фолиевой кислоте в разных странах и регионах могут значительно различаться, так как потребность в витаминах зависит от возраста, пола, физиологического состояния организма, характера труда, бытовых условий, суточной физической нагрузки, климатических условий и многих других факторов [26]. Во время беременности фолиевую кислоту следует назначать только в случае явной необходимости и помнить о её верхнем допустимом уровне потребления — 1 000 мкг в сутки. Верхний допустимый уровень потребления (The Tolerable Upper Intake Level = UL) — это самый высокий уровень суточного потребления питательных веществ, который, вероятно, не представляет риска нежелательных побочных реакций почти для всех людей [13]. В популяционном масштабе люди не должны регулярно превышать этот установленный уровень потребления витамина. Для установления UL фолата в качестве критической конечной точки было выбрано ускорение манифестации или обострение невропатии у лиц с дефицитом витамина B₁₂ (цианкобаламина). Было признано, что избыточное потребление добавок фолата (применение больших доз фолиевой кислоты, а также терапия ею в течение длительного периода) может скрывать или маскировать и потенциально задерживать установление диагноза дефицита витамина B₁₂, что может привести к повышенному риску прогрессирующего, нераспознанного неврологического нарушения [13]. Верхний допустимый уровень потребления фолата — это количество содержащейся синтетической фолиевой кислоты в фортификационных продуктах (твёрдых и жидких) и/или витаминных добавках, но в которое не входит количество потреблённого натурального пищевого фолата [13]. В Диетических рекомендациях потребления микроэлементов института медицины США (The Institute of Medicine) указано принимать беременным 600 мкг фолиевой кислоты в день, с верхним допустимым уровнем потребления 800 мкг для беременных ≤18 лет и 1 000 мг для беременных 19–50 лет [13]. В методических рекомендациях «Нормы

физиологических потребностей энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации указано значение физиологической потребности в фолате для взрослых — 400 мкг/сутки с верхним допустимым уровнем потребления 1 000 мкг/сутки [17]. Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», в процессе ведения беременности при её физиологическом течении рекомендуется приём не более 400 мкг/сутки фолиевой кислоты на протяжении I-го триместра беременности [45].

Однако результаты эпидемиологических исследований в разных странах свидетельствуют об увеличении числа женщин, принимающих во время беременности более 1 000 мкг/сутки фолиевой кислоты [3, 4]. Это привело, наряду с сокращением случаев ДНТ и высокой концентрацией фолата в крови, к росту рисков эпигенетических эффектов этого витамина [3, 4]. Например, показана связь между приёмом высоких доз фолиевой кислоты матерями во время беременности и увеличением риска возникновения расстройств аутистического спектра, бронхиальной астмы у их детей [46–48].

Заключение

Оптимальный фолатный статус женщин репродуктивного возраста, имеет установленную роль в предотвращении ДНТ [22]. Во всем мире распространенность ДНТ оценивается в ≥300 000 новых случаев в год, с более чем 40 000 случаев смерти и 2,3 млн скорректированных на инвалидность лет жизни [32]. Поэтому профилактика является уникальным медицинским решением этой проблемы — предотвращение фолат-чувствительных ДНТ с помощью приёма женщинами детородного возраста 400 мкг в сутки фолиевой кислоты в период за 3 месяца до зачатия и на протяжении I триместра беременности [30, 45]. Терапевтический лекарственный мониторинг с помощью биомаркеров фолатного статуса может обезопасить от индивидуальных рисков передозировки фолиевой кислоты при коррекции её дефицита для профилактики ДНТ.

Литература

1. Antony A.C. In utero physiology: role of folic acid in nutrient delivery and fetal development. *Am J Clin Nutr.* 2007,85(2):598S-603S.
2. Bailey R.L., West K.P. Jr, Black R.E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab.* 2015,66 Suppl 2:22-33.
3. Barua S., Kuizon S., Junaid M.A. Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease. *J Biomed Sci.* 2014,21:77.
4. Irwin R.E., Pentieva K., Cassidy T., Lees-Murdock D.J., McLaughlin M., Prasad G. et al. The interplay between DNA methylation, folate and neurocognitive development. *Epigenomics.* 2016,8(6):863-79.
5. Tam C., McKenna K., Goh Y.I., Klieger-Grossman C., O'Connor D.L., Einarson A. et al. Periconceptional folic acid supplementation: a new indication for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2009,31(3):319-26.
6. Available from: URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75584/4/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_rus.pdf (accessed 2016 Sept 7)
7. Available from: URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (accessed 2016 Sept 16)
8. Cordero A.M., Crider K.S., Rogers L.M., Cannon M.J., Berry R.J. Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects: World Health Organization guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015,64(15):421-423.
9. DeVilbiss E.A., Gardner R.M., Newschaffer C.J., Lee B.K. Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: a review of existing evidence. *Br J Nutr.* 2015,114(5):663-72.
10. Junaid M.A., Kuizon S., Cardona J., Azher T., Murakami N., Pullarkat R.K. et al. Folic acid supplementation dysregulates gene expression in lymphoblastoid cells—implications in nutrition. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011,412(4):688-92.
11. Selhub J., Rosenberg I.H. Excessive folic acid intake and relation to adverse health outcome. *Biochimie.* 2016,126:71-8.
12. Ströhle A., Wolters M., Hahn A. [Safety of folic acid]. *Med Monatsschr Pharm.* 2015,38(8):297-306.
13. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements; URL: <https://fnic.nal.usda.gov/sites/fnic.nal.usda.gov/files/uploads/DRIEssentialGuideNutReq.pdf> (accessed 2016 Jul 30)
14. Kennedy D., Koren G. Identifying women who might benefit from higher doses of folic acid in pregnancy. *Can Fam Physician.* 2012,58:394—397.
15. Wang Y., Liu Y., Ji W., Qin H., Wu H., Xu D. et al. Analysis of MTR and MTRR Polymorphisms for Neural Tube Defects Risk Association. *Medicine (Baltimore).* 2015, 94(35):e1367.
16. Lakoff A., Fazili Z., Aufreiter S., Pfeiffer C.M., Connolly B., Gregory J.F. 3rd et al. Folate is absorbed across the human colon: evidence by using enteric-coated caplets containing 13C-labeled [6S]-5-formyltetrahydrofolate. *Am J Clin Nutr.* 2014,100(5):1278-86.
17. Нормы физиологических потребностей энергии и пищевых веществ для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации: — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 38 с.; URL: http://www.fcgie.ru/DOC/lab_doc/mr_2432-08.pdf (дата обращения 31.07.2016.)
18. Bailey L.B., Stover P.J., McNulty H., Fenech M.F., Gregory J.F. 3rd, Mills J.L. et al. Biomarkers of nutrition for development-folate review. *J Nutr.* 2015,145(7):1636S-1680S.
19. Hibbard B.M. Iron and folate supplements during pregnancy: supplementation is valuable only in selected patients. *BMJ.* 1988,297(6659):1324, 1326.
20. Kim H., Hwang J.Y., Kim K.N., Ha E.H., Park H., Ha M. et al. Relationship between body-mass index and serum folate concentrations in pregnant women. *Eur J Clin Nutr.* 2012,66(1):136-8.
21. Mahabir S., Ettinger S., Johnson L., Baer D.J., Clevidence B.A., Hartman T.J. et al. Measures of adiposity and body fat distribution in relation to serum folate levels in postmenopausal women in a feeding study. *Eur J Clin Nutr.* 2008,62(5):644-50.
22. McNulty H., Pentieva K., Hoey L., Strain J., Ward M. Nutrition throughout life: folate. *Int J Vitam Nutr Res.* 2012,82(5):348-354.
23. Pfeiffer C.M., Sternberg M.R., Fazili Z., Lacher D.A., Zhang M., Johnson C.L. et al. Folate status and concentrations of serum folate forms in the US population: National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2. *Br J Nutr.* 2015,113(12):1965-77.
24. Scaglione F., Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica.* 2014,44(5):480-8.
25. Zhou S.S., Li D., Chen N.N., Zhou Y. Vitamin paradox in obesity: Deficiency or excess? *World J Diabetes.* 2015,6(10):1158-67.
26. Борисова Е.О. Назначение витаминов во время беременности // Лечебное дело. — 2010. — №3. — С.20-29.
27. Molloy A.M., Kirke P.N., Brody L.C., Scott J.M., Mills J.L. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food and Nutrition Bulletin,* 2008, 29 (Suppl. 2):S101—111.
28. Ren A.G. Prevention of neural tube defects with folic acid: The Chinese experience. *World J Clin Pediatr.* 2015,4(3):41-4.
29. Blencowe H., Cousens S., Modell B., Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol.* 2010,39 Suppl 1:i110-21.
30. Czeizel A.E., Dudás I., Vereczkey A., Bánhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients.* 2013,5(11):4760-75.
31. Meng Q., Zhang L., Liu J., Li Z., Jin L., Zhang Y. et al. Dietary folate intake levels in rural women immediately before pregnancy in Northern China. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015,103(1):27-36.
32. Rosenthal J., Casas J., Taren D., Alverson C.J., Flores A., Frias J. Neural tube defects in Latin America and the impact of fortification: a literature review. *Public Health Nutr.* 2014,17(3):537-50.
33. McMahon D.M., Liu J., Zhang H., Torres M.E., Best R.G. Maternal obesity, folate intake, and neural tube defects in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013,97(2):115-22.

34. *Tinker S.C., Hammer H.C., Qi Y.P., Crider K.S.* U.S. women of childbearing age who are at possible increased risk of a neural tube defect-affected pregnancy due to suboptimal red blood cell folate concentrations, National Health and Nutrition Examination Survey 2007 to 2012. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015,103(6):517-26.
35. *Barber R.C., Shaw G.M., Lammer E.J., Greer K.A., Biela T.A., Lacey S.W. et al.* Lack of association between mutations in the folate receptor-alpha gene and spina bifida. *Am J Med Genet.* 1998,76(4):310-7.
36. *De Grazia S., Carlomagno G., Unfer V., Cavalli P.* Myo-inositol soft gel capsules may prevent the risk of coffee-induced neural tube defects. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012,9(9):1033-9.
37. *Greene N.D., Leung K.Y., Gay V., Burren K., Mills K., Chitty L.S. et al.* Inositol for the prevention of neural tube defects: a pilot randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2016,115(6):974-83.
38. *Marchetta C.M., Devine O.J., Crider K.S., Tsang B.L., Cordero A.M., Qi Y.P. et al.* Assessing the association between natural food folate intake and blood folate concentrations: a systematic review and Bayesian meta-analysis of trials and observational studies. *Nutrients.* 2015,7(4):2663-86.
39. *Pietrzik K., Lamers Y., Brämwig S., Prinz-Langenohl R.* Calculation of red blood cell folate steady state conditions and elimination kinetics after daily supplementation with various folate forms and doses in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr.* 2007,86(5):1414-9.
40. *Tsang B.L., Devine O.J., Cordero A.M., Marchetta C.M., Mulinare J., Mersereau P. et al.* Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2015,101(6):1286-94.
41. *Dror D.K., Allen L.H.* Interventions with vitamins B6, B12 and C in pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012,26 Suppl 1:55-74.
42. *Daly L.E., Kirke P.N., Molloy A., Weir D.G., Scott J.M.* Folate levels and neural tube defects: Implications for prevention. *JAMA.* 1995,274:1698—1702.
43. *Crider K.S., Devine O., Hao L., Dowling N.F., Li S., Molloy A.M. et al.* Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: Bayesian model. *BMJ.* 2014,349:g4554.
44. *Ströhle A., Bohn T.* Folate and Prevention of Neural Tube Defects: New Insights from a Bayesian Model. *Int J Vitam Nutr Res.* 2015,85(3-4):109-11.
45. Available from: URL: <http://base.garant.ru/70352632/#friends#ixzz4APLQiBOe> (accessed 2016 Sept 7)
46. *DiGuiseppi C.G., Daniels J.L., Fallin D.M., Rosenberg S.A., Schieve L.A., Thomas K.C. et al.* Demographic profile of families and children in the Study to Explore Early Development (SEED): Case-control study of autism spectrum disorder. *Disabil Health J.* 2016,9(3):544-51.
47. *Valera-Gran D., García de la Hera M., Navarrete-Muñoz E.M., Fernandez-Somoano A., Tardón A., Julvez J. et al.*; Infancia y Medio Ambiente (INMA) Project. Folic acid supplements during pregnancy and child psychomotor development after the first year of life. *JAMA Pediatr.* 2014,168(11):e142611.
48. *Zetstra-van der Woude P.A., De Walle H.E., Hoek A., Bos H.J., Boezen H.M., Koppelman G.H. et al.* Maternal high-dose folic acid during pregnancy and asthma medication in the offspring. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014,23(10):1059-65.