

# История медицины

© ДОННИКОВ А.Е., 2016  
УДК 61:93:92ЦЕЙЗЕЛЬ

*Донников А.Е.*

## ПАМЯТИ ЭНДРЕ ЦЕЙЗЕЛЯ

ООО «НПФ ДНК-Технология», 117587, г. Москва

Для корреспонденции: *Донников Андрей Евгеньевич* — канд. биол. наук, зам. директора по научно-клинической работе, руководитель мед. отдела; donnikov@dna-technology.ru

*Статья посвящена выдающемуся венгерскому врачу Эндре Цейзелю, его биографии и достижениям в сфере борьбы за улучшение здоровья детей — будущего человечества.*

*Ключевые слова:* Эндре Цейзель; периконцепционная профилактика; врожденные пороки.

*Для цитирования:* Донников Андрей Евгеньевич. Памяти Эндре Цейзеля. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2016, 3(2): 97—103. DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-2-97-103

*Donnikov A.E.*

### TO THE MEMORY OF ANDREW CZEIZEL

DNA-Technology Company, Moscow, 117587, Russian Federation

*The article is devoted to the outstanding Hungarian doctor — Andrew Czeizel, his biography and achievements in the Enforcement Network for the improvement of the Health of Children — the future of humanity.*

*Keywords:* Andrew Czeizel; periconceptional prevention; congenital abnormalities.

*For citation:* Donnikov A.E. To the memory of Andrew Czeizel. *V.F.Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*, Russian journal, 2016; 3(2): 97—103. (In Russ.). DOI:10.18821/2313-8726-2016-3-2-97-103

*For correspondence:* Andrey E. Donnikov, MD, PhD, Deputy Director for Scientific-Clinical Work, Head of the Medical Department of the DNA-Technology Company, Moscow, 117587, Russian Federation; donnikov@dna-technology.ru

*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

*Funding.* The study had no sponsorship.

Received 01.04.2016  
Accepted 27.05.2016

Если лидеры нации хотят вырастить здоровое молодое поколение, их правом и обязанностью является возмещение стоимости курсов периконцепционной витаминпрофилактики.

*Э. Цейзель*

## Введение

Эндре Цейзель (Endre Czeizel) родился 3 апреля 1935 г. в Будапеште (Венгрия). В 1959 г. он окончил медицинский факультет университета Земмельвайса. В 1959 г. он начал работать исследователем в лаборатории человеческой генетики и тератологии в Национальном институте общественного здравоохранения. В 1962 г. Цейзель создает Венгерский регистр врожденных аномалий — первый в мире национальный реестр для анализа причин врожденных аномалий у детей. В 1966 г. Эндре Цейзель защитил кандидатскую диссертацию, в 1978 г. был удостоен звания академика, а в 1988 г. — титула выдающегося врача.

Целью своей профессиональной деятельности доктор Цейзель всегда считал улучшение здоровья детей. Для этого в 1984 г. он основал Венгерскую периконцепционную службу (Hungarian Periconception Service, HPS) — первую в мире медицинскую структуру по-

добного рода. Цейзель предложил программу осознанной беременности и планирования семьи, ориентированную на поддержание здоровья женщины как до зачатия, так и во время первых месяцев беременности, чтобы обеспечить правильное развитие органов плода. Спустя тридцать лет после создания HPS было организовано Международное общество медицины зачатия (International Society of Periconceptional medicine — ISPM), и Цейзель становится его почетным президентом. Как врач профессор Цейзель содействовал здоровому рождению более 35 тыс. венгерских младенцев, а его многочисленные образовательные телевизионные программы сыграли значительную роль в генетическом и половом образовании.

С 1996 по 1998 г. Э. Цейзель руководил Венгерским национальным институтом здоровья.

Эндре Цейзель являлся автором и соавтором более 1000 научных статей, из которых более 500 были

написаны и опубликованы на английском языке. Свои работы на английском языке он подписывал как Andrew E. Czeizel. Наиболее известные из них — это «Multiple Congenital Abnormalities» (1988) и «The right to be born healthy: The ethical problems of human genetics in Hungary» (1988). Им создан ряд клинических протоколов ведения беременности для различных стран. Цейзель был членом редакционных советов таких изданий, как «Congenital Anomalies», «American Journal of Medical Genetics», «Human Genetics».

Эндре Цейзель был президентом Венгерского общества поддержки талантов (1994—2004), Международного информационного центра системы мониторинга врожденных дефектов (International Clearing house for Birth Defect Monitoring System), Европейского общества мутагенеза окружающей среды (European Environmental Mutagen Society — EEMS, 1987—1989), а также вице-президентом 8-го Всемирного конгресса по генетике человека (1991) и профессиональным экспертом Всемирной организации здравоохранения.

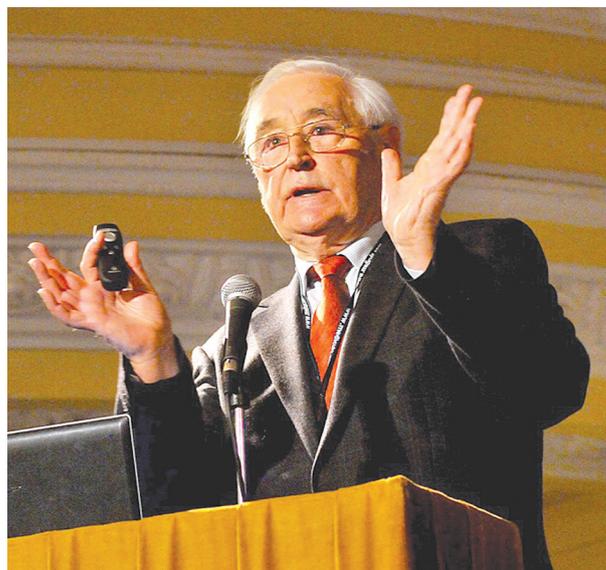
Профессор Цейзель награжден специальным сертификатом американского Национального совета по фолиевой кислоте за выдающиеся достижения в области исследований по профилактике врожденных пороков (2002). Он лауреат национальной премии Кеннеди (США, 2002), антирасистской премии имени Миклоша Радноти (2012) и премии Meinhard von Pfaundler немецкого Детского фонда здравоохранения (2010). Среди большого количества наград профессора Цейзеля есть Офицерский крест, а также Командорский Крест Ордена Заслуг перед Венгерской Республикой — высшая государственная награда Венгрии.

Эндре Цейзель скончался 10 августа 2015 г. от лейкемии.

### Врожденные пороки развития плода

Врожденные пороки развития являются одной из главных причин детской смертности и инвалидности. Дефекты формирования нервной трубки (ДНТ) — одни из наиболее частых пороков развития плода и основная причина тяжелой инвалидности и неврологических расстройств. Упоминания об этих нарушениях мы находим в трудах Гиппократ (460—370 гг. до н. э.) и ряда других анатомов XVI и XVII столетий. Лечить эту патологию не удавалось. Возможность хирургического лечения появилась только в 50-х годах XX века с внедрением дренирующих операций и эффективных антибиотиков. Тем не менее даже в настоящее время пренатальное выявление дефекта развития нервной трубки обычно является основанием для прерывания беременности.

До недавнего времени прерывание беременности было единственным методом профилактики ДНТ (так называемая вторичная профилактика). Ситуация изменилась после открытия того факта, что по крайней мере часть пороков развития плода можно предотвратить. В 1976 г. R.W. Smithells и соавт. показали, что у женщин,



Эндре Цейзель (1935—2015).

Фото с сайта <http://www.origo.hu/itthon/20150810-elhunyt-czeizel-endre-genetikus.html>

родивших детей с ДНТ, во время беременности в сыворотке крови наблюдался дефицит ряда микроэлементов и витаминов [1]. В дальнейшем было установлено, что прием поливитаминов на ранних сроках беременности позволял снизить риск повторного возникновения порока [2—4]. Таким образом, обозначились подходы к первичной профилактике ДНТ.

### Система периконцепционной помощи

Впервые система периконцепционной помощи была внедрена в Венгрии в 1984 г. в рамках Венгерской периконцепционной службы (the Hungarian Periconception Service, HPS). Создавая HPS, Цейзель использовал все доступные на тот момент методы профилактики врожденных пороков развития плода и преждевременных родов. Он неоднократно подчеркивал, что правильнее использовать термин «периконцепционная» вместо «преконцепционная» помощь, учитывая важность охвата раннего постконцепционного периода. Как правило, диспансерное наблюдение за беременной начинается на сроке 8—12 нед. Однако одним из критических периодов развития плода является период с 5-й по 10-ю неделю гестации (отсчитываемые с первого дня последней менструации, т. е. 3—8 нед развития после оплодотворения). Именно в этот период происходит закрытие нервной трубки, начинается формирование основных органов плода. Таким образом, в наиболее важный для предотвращения ДНТ период развития плода беременная часто находится еще вне рамок медицинского наблюдения, так как обычно нервная трубка развивается до того, как большинство женщин узнают, что они беременны.

Мониторинг в рамках HPS охватывает период от 3 мес до момента зачатия и первые 3 мес развития эмбриона. С организационной точки зрения HPS планировалась как часть первой медицинской помощи,

оказываемой квалифицированными акушерками, прошедшими специальную подготовку. Расходы на оплату их работы значительно меньше, чем работы врачей. Основной задачей акушеров на этапе HPS был отбор пар, относящихся к группе риска, для последующей специализированной помощи. Кроме этого, акушерки должны были выполнять протокол HPS точно в срок.

Венгерская система периконцепционной помощи оказалась настолько эффективной, что международные эксперты рекомендовали ее в качестве примера для других стран.

### **Венгерское рандомизированное контролируемое исследование (The Randomized Controlled Trial of Periconceptional Multivitamin Supplementation on Structural Birth Defects and Pregnancy Outcomes, 1984—1994)**

В своих исследованиях возможности профилактики ДНТ R.W. Smithells использовал прегнавит форте F [2]. Женщины в этом исследовании получали не менее чем за 28 дней до зачатия ежедневно 4000 LU витамина А, 400 МЕ витамина D, 1—5 мг тиамина, 1,5 мг рибофлавина, 1 мг пиридоксина, 15 мг никотинамида, 40 мг аскорбиновой кислоты и 360 мкг фолиевой кислоты. Также в состав препарата входили сульфат железа в количестве, эквивалентном 75,6 мг Fe, и 480 мг фосфата кальция. Цейзель решил использовать назначение мультивитаминных комплексов с фолиевой кислотой в периконцепционном периоде для профилактики ДНТ в рамках HPS. Однако прежде эффективность данного метода профилактики пороков развития должна была быть подтверждена в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ).

Для задуманного Э. Цейзелем РКИ в тот период в Венгрии были доступны только две формы мультивитаминов — поливитаплекс 10, содержащий фолиевую кислоту в дозе 0,1 мг, и поливитаплекс 8 — вообще без таковой. Использование прегнавита форте F, доказавшего свою эффективность в исследовании Smithells, было невозможно, так как производитель отказался изготовить плацебо, необходимое по дизайну исследования.

К счастью, компания «Хоффманн-Ля Рош» планировала выпуск нового мультивитаминного комплекса для беременных Элевитпренатал (современное название — Элевит пронаталь), содержащего 5 витаминов (фолиевая кислота — 0,8 мг; В<sub>12</sub> — 4 мкг; В<sub>6</sub> — 2,6 мг; В<sub>2</sub> — 1,8 мг; С — 100 мг), 7 макро- и микроэлементов (кальций, фосфор, магний, железо, медь, марганец, цинк). Несмотря на скептическое отношение к гипотезе R. Smithells о том, что сочетание фолиевой кислоты с мультивитаминами способно предотвратить пороки развития, руководство компании «Хоффманн—Ля Рош» согласилось на сотрудничество в рамках задуманного Э. Цейзелем РКИ для исследования возможных побочных эффектов своего нового препарата.

Проводимое под руководством Цейзеля РКИ было организовано с целью получения ответов на два вопро-

са. Так как в исследовании R. Smithells было продемонстрировано снижение риска развития повторного ДНТ у тех матерей, у которых одна из предыдущих беременностей закончилась рождением ребенка с ДНТ, первый вопрос заключался в том, может ли прием мультивитаминных комплексов, включающих фолиевую кислоту, снизить частоту первичного возникновения ДНТ. Вторым вопросом касался эффективности приема фолиевой кислоты в дозе ниже 1 мг/сут [5].

Этический комитет министерства здравоохранения Венгрии не разрешил использовать истинное плацебо и одобрил для этого плацебоподобную комбинацию трех микроэлементов, которые входили в состав комплекса Элевитпренатал.

Содержание витаминов в крови обследованных не определяли вследствие ограниченного финансирования исследования.

Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, получившее впоследствии название «Венгерское исследование», включало 4862 наблюдения [6]. Женщины, планировавшие беременность, были случайным образом разделены на две группы: получающие Элевит или плацебоподобную комбинацию не менее чем за месяц до оплодотворения и как минимум первые два месяца беременности. В рамках исследования дети и матери, получавшие Элевит, наблюдались в течение 6 лет после родов.

В результате проведения РКИ установлено, что прием мультивитаминного комплекса, содержащего 800 мкг фолиевой кислоты, сопровождается снижением частоты первичных ДНТ. Эти данные совпадали с результатами других исследований, проводимых приблизительно в то же время. В ходе рандомизированного многоцентрового исследования Vitamin Study Research Group [7] выявлено, что применение фолиевой кислоты в высокой дозе (4000 мкг/сут) предотвращало риск повторных ДНТ в 71% случаев. Вскоре после этого эффективность приема фолиевой кислоты для предупреждения первичных ДНТ была оценена в китайском интервенционном исследовании [8], где прием 4000 мкг/сут фолиевой кислоты сопровождался существенным снижением риска развития ДНТ у плода.

Таким образом, эффективность приема фолиевой кислоты для предотвращения пороков развития была настолько убедительно доказана, что проведение РКИ было прекращено досрочно. Отныне использование плацебо при оценке эффективности фолиевой кислоты для предотвращения ДНТ считается недопустимым по этическим соображениям.

На основании этих исследований CDC рекомендовал включить ежедневный прием витаминных комплексов, содержащих 4000 мкг фолиевой кислоты, в программу перигравидарной подготовки женщин из группы высокого риска (у которых хотя бы один плод уже имел дефекты нервной трубки) для снижения риска повторного ДНТ [9].

### Венгерское когортное контролируемое исследование (ККИ)

Несмотря на то что РКИ было прекращено в связи с получением убедительных данных о пользе фолиевой кислоты, оставался еще ряд нерешенных вопросов. Однако, поскольку теперь по этическим соображениям недопустимо оставлять беременную без защиты фолиевой кислотой, дизайн исследования должен был быть изменен. Для сбора и оценки дополнительных данных по профилактике ДНТ в период 1993—1996 гг. было проведено Венгерское когортное контролируемое исследование (ККИ).

Основная группа женщин в этом исследовании принимала Элевитпренатал (доза фолиевой кислоты 800 мкг/сут) в периконцепционный период. Контрольную группу формировали из пациенток, не принимавших ни фолиевой кислоты, ни содержащих ее мультивитаминных комплексов, ни каких-либо других поливитаминов как перед зачатием, так и в I триместре беременности. Все пациентки контрольной группы обращались в центры HPS в Будапеште и по всей Венгрии уже после 14-й недели гестации. Наблюдение за новорожденными в рамках данного исследования продолжалось до достижения ими одного года.

В рамках ККИ были обследованы 6112 женщин (по 3056 пациенток в каждой группе). В группе женщин, получавших Элевит, зафиксирован единственный случай анэнцефалии, тогда как в контрольной группе, кроме также единственного плода с анэнцефалией, наблюдалось 8 плодов с ДНТ.

На основании объединенных данных обоих исследований было показано, что фолиевая кислота статистически значительно снижает риск ДНТ (OR = 0,08 (0,01—0,47))

[5]. Расчеты показали, что 92% ДНТ может быть предотвращено путем периконцепционного приема мультивитаминов, содержащих 800 мкг фолиевой кислоты [10].

Учитывая, что в обоих Венгерских исследованиях использовался Элевит — препарат, содержащий помимо фолиевой кислоты ряд витаминов, закономерно возникает ряд вопросов, в частности, сопоставим ли эффект по предотвращению ДНТ при использовании только фолиевой кислоты или фолиевой кислоты в сочетании с поливитаминами?

### Венгерская система наблюдения за врожденными аномалиями развития (Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities — HCCSCA)

Важным источником данных для оценки сравнительной эффективности высоких доз фолиевой кислоты и мультивитаминов для предотвращения пороков развития явилась база данных Венгерской системы наблюдения за врожденными аномалиями развития [11], использующей Венгерский регистр врожденных аномалий (Hungarian Congenital Abnormality Registry — HCAR). Были проанализированы данные за 1980—1996 гг. Изучалось влияние фолиевой кислоты в семи различных аспектах, среди которых оценивали:

- тип лечения: фолиевая кислота как единственный препарат и фолиевая кислота в сочетании с другими лекарствами;
- дозу фолиевой кислоты (в Венгрии в то время были доступны только таблетки, содержащие 3000 мкг фолиевой кислоты);
- продолжительность курса лечения;
- гестационный возраст: были рассмотрены три временных интервала использования фолиевой кисло-

### Сравнение эффективности фолиевой кислоты по данным различных исследований (частота пороков развития) [10]

Порок развития	Элевит (включающий 800 мкг фолиевой кислоты)		Фолиевая кислота (6000 мкг/сут)			
	преконцепционный период		первый месяц беременности		второй месяц беременности	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Дефекты нервной трубки	0,08	0,01—0,47	0,68	0,47—0,97	0,80	0,62—1,03
Врожденная расщелина губы и неба («заячья губа» и «волчья пасть»)	1,42	0,42—4,43	0,89	0,67—1,20	0,82	0,64—1,03
Задняя расщелина неба	0,34	0,00—3,23	0,50	0,28—0,89	0,70	0,48—1,02
Пороки сердечно-сосудистой системы	0,57	0,39—0,85	0,81	0,68—0,96	0,75	0,65—0,86
Врожденный пилоростеноз	0,20	0,04—0,90	1,16	0,63—2,13	0,65	0,35—1,19
Атрезия или стеноз заднего прохода или прямой кишки	0,20	0,02—1,69	0,46	0,17—1,23	0,39	0,17—0,88
Врожденные обструктивные заболевания органов мочевыделительной системы	0,19	0,04—0,86	0,64	0,37—1,12	0,70	0,46—1,06
Уменьшение конечностей	0,25	0,05—1,16	0,69	0,41—1,16	0,89	0,62—1,26
Омфалоцеле	2,01	0,44—10,81	1,07	0,57—2,02	0,60	0,32—1,13
Гипоспадия	0,62	0,32—1,53	0,68	0,55—0,86	0,78	0,66—0,92
Поли-/синдактилия	0,73	0,24—2,31	0,62	0,45—0,84	0,88	0,72—1,08
Множественные врожденные пороки развития	0,89	0,47—1,68	0,64	0,45—0,90	0,75	0,59—0,96

ты (преконцепционный прием, включающий первый месяц беременности, две недели до и две недели после зачатия; прием на втором месяце беременности, считая от первого дня третьей недели и до последнего дня шестой недели развития плода, и прием с третьего по девятый месяц беременности [10].

Результаты, полученные при сравнении данных двух Венгерских когортных исследований и анализа базы HCCSCA, приведены в таблице.

В целом было доказано, что поливитамины, содержащие 400—800 мг фолиевой кислоты, являются более эффективными для снижения ДНТ, чем более высокие дозы фолиевой кислоты. При этом только периконцепционный прием поливитаминов позволил снизить распространенность таких врожденных пороков, как обструктивные дефекты мочевыделительной системы и врожденный пилоростеноз, тогда как высокие дозы фолиевой кислоты не показали статистически значимого эффекта [10].

### Дозировка фолиевой кислоты

Крайне актуальным оставался и вопрос оптимальной дозировки фолиевой кислоты. Американские эксперты на основании Венгерских исследований рекомендовали всем беременным или планирующим беременность женщинам принимать 4000 мкг фолиевой кислоты в сутки с целью снижения риска ДНТ [9]. Эти рекомендации были последовательно переняты в ряде стран, несмотря на отсутствие доказательной базы, касающейся выбора дозы. При этом, по словам профессора Цейзеля, важно различать физиологическую дозу (менее 1 мг/сут), применяемую в профилактических целях у здоровых людей, и фармакологическую дозу (выше 1 мг/сут), применяемую под врачебным контролем для лечения больных [12]. Работы показали, что при подготовке и на ранних сроках беременности необходим прием 1000 мкг фолатов в сутки. Из них 200—300 мкг женщина получает с пищей и 700—800 мкг необходимо принимать дополнительно [13]. Анализ влияния фолиевой кислоты на риск возникновения ДНТ продемонстрировал выраженный дозозависимый эффект.

### Возможный механизм предотвращения ДНТ с помощью фолиевой кислоты и мультивитаминов

Имеющиеся эпидемиологические и биохимические данные показали, что пороки развития возникают при отсутствии достаточного количества фолиевой кислоты в рационе на фоне генетически обусловленных изменений в поглощении или метаболизме фолатов как в материнском организме, так и в клетках плода [14]. Прием высоких доз фолиевой кислоты позволяет повысить концентрацию фолатов в тканях, что, в свою очередь, позволяет преодолеть генетически обусловленные нарушения фолатного метаболизма [5]. Полиморфизм гена 5,10-метилтетрагидрофолат-редуктазы (*MTHFR*) — один из наиболее известных и широко распространенных в различных популяциях генетических

дефектов ферментов фолатного цикла. Замена в 677-й позиции гена (*677 C>T, rs1801133*), приводящая к замене аланина на валин (*Ala222Val*) в области связывания фермента с кофактором, нарушает структуру этой области и вызывает снижение активности гена *MTHFR* до 35% от среднего значения у гомозигот и до 65% у гетерозигот. При этом носители дефектных аллелей хуже усваивают фолаты из пищи [15], и стандартные рекомендации по приему фолиевой кислоты не могут обеспечить оптимальный фолатный статус у таких индивидуумов, особенно при беременности. В связи с этим Цейзель рекомендовал увеличение дозы Элевита и дополнительный прием фолиевой кислоты гомозиготным женщинам с генотипом Т/Т. Гетерозиготным пациенткам в дополнение к стандартной дозе Элевита также может быть рекомендован дополнительный прием фолиевой кислоты. Кроме этого, рекомендуется исследование гена *MTHFR* и у будущих отцов, поскольку генотип потомства зависит от обоих будущих родителей. При этом если мужчина является носителем дефектного аллеля *MTHFR*, то он может передаться и плоду. В таких случаях женщине также рекомендуется увеличить дозировку Элевита и фолиевой кислоты [12], особенно если у пары ожидается появление гомозиготного по дефектному варианту гена *MTHFR* потомства (это возможно, когда оба родителя несут в своем генотипе дефектные аллели) [16].

### Форма фолатов

В связи с изучением роли *MTHFR* в формировании фолатного дефицита возник вопрос о сравнении эффективности различных биохимических форм фолатов для предотвращения ДНТ. Ген *MTHFR* является катализатором реакции образования биологически активной формы фолатов: 5-метилтетрагидрофолата. Установлено, что в случае дефекта гена *MTHFR* этот процесс нарушается, что привело исследователей к поиску альтернативных источников фолатов, метаболизм которых не зависел бы от *MTHFR*. В качестве такой альтернативы предлагается использование кальциевой соли L-5-метилтетрагидрофолиевой кислоты — L-метилфолат (5-MeTHF). Тем не менее прямых доказательств более высокой эффективности 5-MeTHF по предотвращению пороков развития плода или других заболеваний пока не получено [17]. Вместе с тем накоплен колоссальный объем данных о клинической эффективности и безопасности фолиевой кислоты, поэтому высказываются сомнения в обоснованности использования метилфолата вместо фолиевой кислоты [18].

### Будапештская система мониторинга аутоинтоксикации беременных женщин

В сфере внимания Эндре Цейзеля находились не только фолиевая кислота и мультивитамины как вещества, потенциально влияющие на развитие плода. Хорошо известно и негативное влияние на плод ряда веществ. Однако при оценке тератогенного риска препаратов возникает следующая дилемма:

1. Клинические испытания препарата на стадии разработки не могут проводиться на беременных женщинах.

2. Результаты, полученные на экспериментальных животных, не могут быть экстраполированы на беременных женщин из-за видовых различий.

Таким образом, реальность такова, что человеческие существа остаются единственными тестовыми организмами для выявления тератогенного/эмбриотоксического действия препаратов.

В качестве источника клинических данных об использовании различных химических веществ беременными был использован Будапештский реестр самоубийц [19]. Выяснилось, что можно сформировать репрезентативную группу беременных женщин, принимавших различные препараты в разных дозах и на различных сроках беременности. Таким образом была создана система мониторинга для целенаправленного выявления беременных женщин, которые совершили попытку самоубийства. Цель создания системы мониторинга заключалась в оценке влияния очень больших доз различных препаратов на возникновение врожденных аномалий плода.

В общей сложности были обследованы 1044 беременные женщины, совершившие попытку самоубийства путем отравления и проходившие лечение в токсикологическом стационаре г. Будапешта в 1960—1993 гг. Только 19 (1,8%) пациенток, находившихся под наблюдением, умерли. Женщин, которые выжили, врачи посещали на дому, чтобы оценить исход родов. Дети, перенесшие внутриутробную интоксикацию, были изучены для выявления врожденных аномалий и оценки их когнитивно-поведенческого статуса. Дети от предыдущих или последующих беременностей этих женщин рассматривались в качестве контроля по аналогичным протоколам [20]. Помимо научных выводов результаты исследования позволили повысить эффективность медико-социальной помощи как самим отравленным беременным женщинам, так и их плодам и детям.

### Будапештский близнецовый регистр (Budapest Twin Registry — BTR)

Необходимо отметить, что профессор Цейзель являлся в первую очередь врачом-генетиком. Одним из наиболее информативных методов клинической генетики является т. н. близнецовый метод, поэтому в 1970 г. и в 1980-х гг. под руководством Э. Цейзеля в Будапеште были основаны два близнецовых регистра для проведения различных генетических исследований. В частности, изучалась наследственная модель непереносимости лактозы и высокая частота дуплодных беременностей, связанная с прекоцепционным приемом поливитаминовых добавок, содержащих фолиевую кислоту.

### Заключение

С именем Эндре Цейзеля мы сегодня связываем кардинальное изменение основной концепции акушер-

ства — обеспечить не просто беременность как таковую, а рождение здорового ребенка. Сегодня не подвергается сомнению, что фолиевая кислота необходима для профилактики врожденных пороков развития, однако само открытие было сделано совсем недавно — в 1989—1991 гг. Именно усилиями доктора Цейзеля этот факт был однозначно доказан. Благодаря его работам профилактический прием фолиевой кислоты введен в практику во многих странах, что обеспечило здоровье огромного количества детей. Работы Эндре Цейзеля позволили в корне изменить саму концепцию профилактики пороков развития плода: на смену вторичной профилактике — прерыванию беременности по причине обнаружения тяжелых пороков развития плода — пришла первичная профилактика — прием поливитаминовых препаратов, содержащих фолиевую кислоту, для предотвращения этих нарушений.

Необходимо отметить, что, несмотря на крайнюю этическую сложность проводимых исследований, затрагивающих проблемы протекания беременности и аномалий развития плода, все работы доктора Цейзеля отличаются этикой и высочайшим гуманизмом. Часто это требовало нетривиального планирования и дизайна исследований.

Автор выражает благодарность президенту International Society of Periconceptional medicine (ISPM) Аттиле Верецкому (Attila Vereczkey) за предоставленные биографические сведения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

- Smithells R.W., Sheppard S., Schorah C.J. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch. Dis. Child.* 1976; 51(12): 944—50.
- Smithells R.W., Sheppard S., Schorah C.J., Seller M.J., Nevin N.C., Harris R. et al. Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet.* 1980; 1(8164): 339—40.
- Smithells R.W., Nevin N.C., Seller M.J., Sheppard S., Harris R., Read A. P., et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet.* 1983; 1(8332): 1027—31.
- Schorah C.J., Wild J., Hartley R., Sheppard S., Smithells R.W. The effect of periconceptional supplementation on blood vitamin concentrations in women at recurrence risk for neural tube defect. *Br. J. Nutr.* 1983; 49 (2): 203—11.
- Czeizel A.E. Folic Acid/Folic Acid-Containing Multivitamins and Primary Prevention of Birth Defects and Preterm Birth. *Preventive Nutrition.* Humana Press; 2009: 643—72.
- The Randomized Controlled Trial of Periconceptional Multivitamin Supplementation on Structural Birth Defects and Pregnancy Outcomes, 1984—1994.* Family Planning Center in Budapest, Hungary.
- Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet.* 1991; 338 (8760): 131—7.
- Berry R.J., Li Z., Erickson J.D., Li S., Moore C.A., Wang H., et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (20): 1485—90.
- Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm. Rep.* 1992; 41(RR-14): 1—7.
- Czeizel A.E. The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? *Int. J. Med. Sci.* 2004; 1 (1): 50—61.
- Czeizel A.E., Rockenbauer M., Siffel C., Varga E. Description and mission evaluation of the Hungarian case-control surveillance of

- congenital abnormalities, 1980-1996. *Teratology*. 2001; 63 (5): 176—85.
12. Периконцепционная профилактика врожденных пороков развития: диалог с профессором Эндре Цейзелем. *Consilium Med. Ukraina*. 2013; 5: 47—51.
13. Czeizel A., Dudás I., Vereczkey A., Bánhidly F. Folate Deficiency and Folic Acid Supplementation: The Prevention of Neural-Tube Defects and Congenital Heart Defects. *Nutrients*. 2013; 5 (11): 4760—75.
14. Yates J.R.W., Ferguson-Smith M.A., Shenkin A., Guzman-Rodriguez R., White M., Clark B.J. Is disordered folate metabolism the basis for the genetic predisposition to neural tube defects? *Clin. Genet*. 2008; 31 (5): 279—87.
15. Silaste M.L., Rantala M., Sampi M., Alfthan G., Aro A., Kesaniemi Y.A. Polymorphisms of key enzymes in homocysteine metabolism affect diet responsiveness of plasma homocysteine in healthy women. *J. Nutr*. 2001; 131 (10): 2643—47.
16. Периконцепционная профилактика врожденных пороков развития: диалог с профессором Эндре Цейзелем. *Consilium Med. Ukraina*. 2013; 10.
17. Czeizel A.E., Dudas I., Paput L., Banhidly F. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? *Ann. Nutrit. Metab*. 2011; 58 (4): 263—71.
18. Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции. *Гинекология*. 2014; 4: 17—23.
19. Czeizel A.E. Budapest Registry of Self-poisoned patients. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*. 1994; 312 (2): 157—63.
20. Czeizel A.E. Attempted suicide and pregnancy. *J. Inj. Violence Res*. 2011; 3 (1): 45—54.
6. *The Randomized Controlled Trial of Periconceptional Multivitamin Supplementation on Structural Birth Defects and Pregnancy Outcomes, 1984—1994*. Family Planning Center in Budapest, Hungary.
7. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet*. 1991; 338 (8760): 131—7.
8. Berry R.J., Li Z., Erickson J.D., Li S., Moore C.A., Wang H., et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N. Engl. J. Med*. 1999; 341 (20): 1485—90.
9. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm. Rep*. 1992; 41(RR-14): 1—7.
10. Czeizel A.E. The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? *Int. J. Med. Sci*. 2004; 1 (1): 50—61.
11. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Siffel C., Varga E. Description and mission evaluation of the Hungarian case-control surveillance of congenital abnormalities, 1980-1996. *Teratology*. 2001; 63 (5): 176—85.
12. Periconceptional prevention of congenital malformations: a dialogue with Professor Andrew Czeizel. *Consilium Med. Ukraina*. 2013; 5: 47—51.
13. Czeizel A., Dudás I., Vereczkey A., Bánhidly F. Folate Deficiency and Folic Acid Supplementation: The Prevention of Neural-Tube Defects and Congenital Heart Defects. *Nutrients*. 2013; 5 (11): 4760—75.
14. Yates J.R.W., Ferguson-Smith M.A., Shenkin A., Guzman-Rodriguez R., White M., Clark B.J. Is disordered folate metabolism the basis for the genetic predisposition to neural tube defects? *Clin. Genet*. 2008; 31 (5): 279—87.
15. Silaste M.L., Rantala M., Sampi M., Alfthan G., Aro A., Kesaniemi Y.A. Polymorphisms of key enzymes in homocysteine metabolism affect diet responsiveness of plasma homocysteine in healthy women. *J. Nutr*. 2001; 131 (10): 2643—47.
16. Periconceptional prevention of congenital malformations: a dialogue with Professor Andrew Czeizel. *Consilium Med. Ukraina*. 2013; 10.
17. Czeizel A.E., Dudas I., Paput L., Banhidly F. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? *Ann. Nutrit. Metab*. 2011; 58 (4): 263—71.
18. Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции. *Гинекология*. 2014; 4: 17—23.
19. Czeizel A.E. Budapest Registry of Self-poisoned patients. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*. 1994; 312 (2): 157—63.
20. Czeizel A.E. Attempted suicide and pregnancy. *J. Inj. Violence Res*. 2011; 3 (1): 45—54.

#### REFERENCES

1. Smithells R.W., Sheppard S., Schorah C.J. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch. Dis. Child*. 1976; 51(12): 944—50.
2. Smithells R.W., Sheppard S., Schorah C.J., Seller M.J., Nevin N.C., Harris R. et al. Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet*. 1980; 1(8164): 339—0.
3. Smithells R.W., Nevin N.C., Seller M.J., Sheppard S., Harris R., Read A. P., et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet*. 1983; 1(8332): 1027—31.
4. Schorah C.J., Wild J., Hartley R., Sheppard S., Smithells R.W. The effect of periconceptional supplementation on blood vitamin concentrations in women at recurrence risk for neural tube defect. *Br. J. Nutr*. 1983; 49 (2): 203—11.
5. Czeizel A.E. Folic Acid/Folic Acid-Containing Multivitamins and Primary Prevention of Birth Defects and Preterm Birth. *Preventive Nutrition*. Humana Press; 2009: 643—72.